

R. Kreienberg

A. du Bois

J. Pfisterer

S. Schindelmann

B. Schmalfeldt

Management des Ovarialkarzinoms

Interdisziplinäres Vorgehen

R. Kreienberg
A. du Bois
J. Pfisterer
S. Schindelmann
B. Schmalfeldt

Management des Ovarialkarzinoms

Interdisziplinäres Vorgehen

Mit 141 Abbildungen und 90 Tabellen

 Springer

Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg

Universitätsfrauenklinik Ulm,
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

Prof. Dr. med. Andreas du Bois

Dr. Horst-Schmidt-Kliniken,
Ludwig-Erhard-Straße 100, 55199 Wiesbaden

Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Michaelisstraße 16, 24105 Kiel

Dr. med. Sabine Schindelmann

Talangerstraße 10, 82152 Krailling

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

Frauenklinik der Technischen Universität
München, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Ihre Meinung interessiert uns: www.springer.com/978-3-540-41987-7

ISBN 978-3-540-41987-7 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. sc. hum. Sabine Höschele

Projektmanagement: Claudia Kiefer, Cécile Schütze-Gaukel

Lektorat: Angela Wirsig-Wolf, Wolfenbüttel

Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin

Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN: 10663884

Gedruckt auf säurefreiem Papier 106/2111 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Eine gesicherte Versorgung und bestmögliche Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom stellen den klinisch tätigen Arzt täglich vor neue Herausforderungen.

Vor diesem Hintergrund bietet das *Management des Ovarialkarzinoms* begleitend eine wertvolle Hilfe. Basierend auf den exzellenten Vorarbeiten der Kommission »Ovar« der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO e.V.) konnte die interdisziplinäre S2k-Leitlinie »Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ovarialkarzinoms« – ein Rückgrat dieses Handbuchs – vorgelegt werden.

Aktuelle, und dem derzeitigen Stand entsprechende Informationen der modernen Wissenschaft vermitteln Kolleginnen und Kollegen aus Universitätskliniken, Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung sowie aus Rehabilitationskliniken und gynäkologisch/hämatologischen Praxen eine jederzeit gründliche und greifbare Unterstützung.

Anatomie, Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie sowie die Molekularbiologie des Ovarialkarzinoms sind Inhalt des ersten Buchteils.

Pathohistologie, Stadieneinteilung, Früherkennung, Vorsorge und Diagnose werden im zweiten Teil ausführlich dargestellt.

Der dritte Teil ist dem Management der unterschiedlichen Ovarialtumoren inklusive der hereditären Ovarialkarzinomformen, deren operative Therapie und den chemotherapeutischen Möglichkeiten gewidmet.

Wichtige Nachsorgekonzepte sind im vierten Teil nachzulesen.

Der Anhang liefert dem praktisch tätigen Onkologen detaillierte Therapieprotokolle, wichtige Adressen und hilfreiche Tipps für die tägliche Praxis.

Wir haben uns bemüht, klare, objektive und praxisnahe Empfehlungen auszusprechen und diese mit evidenzbasierten Daten zu unterlegen. Durch ein optimiertes Management des Ovarialkarzinoms erhoffen wir eine verbesserte Versorgungsqualität für die Patientinnen, längere Überlebenszeiten und insgesamt höhere Überlebensraten.

Den Autorinnen und Autoren – alle Spezialisten auf ihrem Fachgebiet – sei Dank für deren konstruktive Beiträge und fruchtbare Diskussionen, welche zum Gelingen dieses Buches beigetragen haben.

Für die Herausgeber

Im Februar 2009

Rolf Kreienberg

Inhaltsverzeichnis

I Epidemiologie, Anatomie, Molekularbiologie, Pathologie, Stadieneinteilung

1	Epidemiologie maligner Ovarialtumoren	3
	<i>J. Engel, G. Hölscher, G. Schubert-Fritschle, D. Hölzel</i>	
1.1	Epidemiologische Kenngrößen	4
1.1.1	Internationale und nationale Daten	4
1.1.2	Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	4
1.2	Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	4
1.2.1	Klinische Daten	4
1.2.2	Überlebensanalysen	8
1.2.3	Analysen im zeitlichen Verlauf	10
1.2.4	Analysen in Abhängigkeit von Klinik- behandlungszahlen	13
	Literatur	15
2	Anatomie und Embryologie	17
	<i>F. Kommoss</i>	
2.1	Anatomie	18
2.2	Embryologie und Follikulogenese	19
3	Molekularbiologie und Tumorentstehung	23
	<i>I. B. Runnebaum</i>	
3.1	Molekulare Grundlage der Ovarialkarzinom- entstehung: Alterationen in Onkogenen, Tumor- suppressorgenen und Wachstumsfaktoren	24
3.1.1	Tumorsuppressorgene	24
3.1.2	Onkogene und Wachstumsfaktoren	26
3.2	Ätiologie des familiären Ovarialkarzinoms	26
3.3	Bezug zwischen Molekularbiologie und Histopathologie	27
3.4	Implikationen für die Systemtherapie	29
	Literatur	29
4	Pathologie	31
	<i>F. Kommoss</i>	
4.1	Einleitung	32
4.2	WHO Klassifikation	32
4.3	Epitheliale Tumoren (ohne Borderlinetumoren)	34
4.3.1	Seröse Karzinome	34

4.3.2	Muzinöse Karzinome	34
4.3.3	Endometrioid Karzinome	34
4.3.4	Klarzellige Karzinome	36
4.3.5	Transitionalzellige Karzinome	36
4.3.6	Plattenepithelkarzinome	37
4.3.7	Gemischtzellige Karzinome	37
4.3.8	Undifferenzierte Karzinome	37
4.3.9	Extraovarielles (peritoneales) Karzinom	37
4.4	Grading der Ovarialkarzinome	37
4.5	Borderlinetumoren	38
4.5.1	Seröse Borderlinetumoren (S-BT)	38
4.5.2	Muzinöser Borderlinetumor vom intestinalen Typ (IM-BT)	40
4.5.3	Muzinöser Borderlinetumor vom endozervikalen Typ (ECM-BT)	40
4.5.4	Prognosefaktoren der Borderlinetumoren	40
4.6	Keimstrang-Stroma-Tumoren	41
4.6.1	Adulter Granulosazelltumor (AGCT)	41
4.6.2	Juveniler Granulosazelltumor (JGCT)	42
4.6.3	Sertoli-Leydig-Zell-Tumor (SLCT)	42
4.7	Keimzelltumoren	42
4.7.1	Dysgerminom (DG)	43
4.7.2	Dottersacktumor (DST)	43
4.7.3	Unreife Teratome (UT)	43
4.8	Tumor unklarer Histogenese: Kleinzelliges hyperkalzämisches Ovarialkarzinom	44
	Literatur	45
5	Aufarbeitung des Operationspräparats und Stadieneinteilung mit FIGO- und TNM- Klassifikation	47
	<i>F. Kommoss</i>	
	Literatur	49

II Früherkennung/Vorsorge, Diagnostik

6	Prognosefaktoren	53
	<i>S. Mahner, J. Schwarz, F. Jänicke</i>	
6.1	Überblick	54
6.2	Tumorstadium	54

6.3	Tumorreste	54	8.3	Proteindiagnostik und Molekularbiologie – Progress und Perspektiven für das Ovarialkarzinom	91
6.4	Histologie	54	8.3.1	Die neuen Techniken	91
6.4.1	Muzinöses Ovarialkarzinom	54	8.3.2	Die alten Fragen	92
6.4.2	Klarzelliges Ovarialkarzinom	55		Literatur	95
6.5	Grading	55	8.4	Chemotherapieresistenz in der Behandlung des Ovarialkarzinoms	97
6.6	Allgemeinzustand	56	8.4.1	Einleitung	97
6.7	Tumormarker CA-125	56	8.4.2	Zelluläre Survivalfaktoren	98
6.7.1	CA-125 vor dem 3. Chemotherapiezyklus	56	8.4.3	Die Rolle von p53 bei der Xiap- und PI3K/Akt-vermittelten Chemoresistenz	99
6.7.2	CA-125-Nadir nach Chemotherapie	56		Literatur	101
6.7.3	CA-125 präoperativ beim frühen Ovarialkarzinom	56	8.5	Tumormarker	102
6.8	Alter	56	8.5.1	Tumormarker CA125	103
6.9	Platinsensitivität	57		Literatur	113
6.10	Genexpressionsprofile	57			
6.11	Molekulare Marker	57			
6.12	Immunologische Marker	57			
	Literatur	58			
7	Früherkennung, Vorsorge und Prophylaxe	59			
	<i>S. Mahner, J. Schwarz, F. Jänicke</i>				
7.1	Ätiologie und Risikofaktoren des Ovarialkarzinoms	60	9	Allgemeine Therapiekonzepte/Indikationsstellungen	119
7.1.1	Ätiologie	60		<i>R. Kreienberg</i>	
7.1.2	Risikofaktoren	61	9.1	Primäroperation	121
7.2	Screening/Prophylaxe	63	9.2	Chemotherapie	122
7.2.1	Ansprüche an ein Screening	64	9.3	Strahlentherapie	122
7.2.2	CA-125	64	9.4	Hormontherapie	122
7.2.3	Weitere Serummarker	65		Literatur	123
7.2.4	Proteomics	65			
7.2.5	Sonographie	65	10	Hereditäres Ovarialkarzinom	125
7.2.6	Multimodales Screening	67		<i>B. Kuschel, S. Sinz, B. Schmalfeldt, M. Kiechle-Bahat</i>	
7.2.7	Empfehlung für den klinischen Alltag	67	10.1	Definition	126
	Literatur	68	10.2	Beratung	126
8	Diagnostik	71	10.3	Genetik	126
	<i>R. Kreienberg, H. J. Prömpeler, A. Rieber-Brambs, K. H. Baumann, U. Wagner, H.-J. Lück, W. Meier, M. Gropp</i>		10.4	Erkrankungsrisiken	127
8.1	Klinik	72	10.5	Pathologie	128
8.1.1	Anamnese und klinische Symptomatik	72	10.6	Überleben	128
8.1.2	Klinische Untersuchung	73	10.7	Therapie	128
	Literatur	74	10.8	Molekulargenetische Analyse	128
8.2	Bildgebende Verfahren	74	10.9	Früherkennung	128
8.2.1	Sonographie	74	10.10	Operative und medikamentöse Prophylaxe	129
	Literatur	82	10.10.1	Prophylaktische bilaterale Adnektomie	129
8.2.2	CT, MRT, Röntgen	83	10.10.2	Medikamentöse Prävention mit oralen Kontrazeptiva	130
	Literatur	90		Literatur	130
				Adressen der von der Deutschen Krebshilfe ausgewiesenen Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs	131

Teil III Management/Therapie

9	Allgemeine Therapiekonzepte/Indikationsstellungen	119
	<i>R. Kreienberg</i>	
9.1	Primäroperation	121
9.2	Chemotherapie	122
9.3	Strahlentherapie	122
9.4	Hormontherapie	122
	Literatur	123
10	Hereditäres Ovarialkarzinom	125
	<i>B. Kuschel, S. Sinz, B. Schmalfeldt, M. Kiechle-Bahat</i>	
10.1	Definition	126
10.2	Beratung	126
10.3	Genetik	126
10.4	Erkrankungsrisiken	127
10.5	Pathologie	128
10.6	Überleben	128
10.7	Therapie	128
10.8	Molekulargenetische Analyse	128
10.9	Früherkennung	128
10.10	Operative und medikamentöse Prophylaxe	129
10.10.1	Prophylaktische bilaterale Adnektomie	129
10.10.2	Medikamentöse Prävention mit oralen Kontrazeptiva	130
	Literatur	130
	Adressen der von der Deutschen Krebshilfe ausgewiesenen Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs	131

11	Maligne Keimzelltumoren	133	13	Borderlinetumoren des Ovars	153
	<i>H. G. Meerpohl</i>			<i>G.-P. Breitbach, F. Kommoss</i>	
11.1	Einleitung	134	13.1	Historisches	154
11.1.1	Risikofaktoren	134	13.2	Definition	154
11.2	Pathologie und WHO-Klassifikation	134	13.3	Sind Borderlinetumoren ovarielle Präkanzerosen? ..	154
11.2.1	Zytogenetik/Molekulargenetik	134	13.4	Morphologie	156
11.2.2	Pathogenese	134	13.4.1	Ovarialtumor	156
11.3	Stadien und Tumorausbreitung	136	13.4.2	Mikropapillärer seröser Borderlinetumor	157
11.4	Leitsymptome und klinische Besonderheiten	136	13.4.3	Mikroinvasion	158
11.5	Initiale Diagnostik	137	13.4.4	Implantate	158
11.6	Allgemeine Aspekte der Therapie	138	13.4.5	Lymphknotenbefall	158
11.6.1	Stellenwert chirurgischer Behandlungs- maßnahmen	138	13.5	Epidemiologie	159
11.6.2	Stellenwert der medikamentösen Therapie	138	13.6	Klinik	160
11.6.3	Stellenwert der Strahlentherapie	139	13.7	Therapie	161
11.7	Spezielle Behandlungsansätze	139	13.7.1	Operative Therapie und Staging	161
11.7.1	Adjuvante Chemotherapie oder »Watch and wait«?	139	13.7.2	Fertilitätserhaltung	162
11.7.2	Wie lange soll adjuvant mit Zytostatika therapiert werden?	140	13.7.3	Adjuvante Therapie	162
11.7.3	Fortgeschrittene Erkrankung und Rezidiv- situation	140	13.7.4	Nachsorge	163
11.7.4	Langzeitmorbidität nach Chemotherapie	140	13.7.5	Rezidivtherapie	163
11.8	Nachsorge	141		Literatur	164
	Literatur	141	14	Epitheliales Ovarialkarzinom	167
	Therapieschemata	143		<i>B. Schmalfeldt, T. W. Park-Simon, M. Pölcher, W. Kuhn, A. du Bois, R. Kreienberg, W. Meier, M. Gropp, N. Zamboglou, N. Tselis, R. Kurek, G. Emons, S. Reinartz, U. Wagner, P. Wimberger, W. Schröder, R. Kimmig</i>	
12	Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars	145	14.1	Operative Therapie	168
	<i>G. Emons</i>		14.1.1	Operative Therapie und OP-Planung	168
12.1	Einleitung	146	14.1.2	Operative Interventionen und Techniken	177
12.2	Besonderheiten einzelner Keimstrang- Stroma-Tumoren	146	14.2	Chemotherapie	185
12.2.1	Granulosazelltumoren	146	14.2.1	Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	186
12.2.2	Thekome	147	14.2.2	Historische Entwicklung	186
12.2.3	Fibrome/Fibrosarkome	147	14.2.3	Historische Entwicklung	186
12.2.4	Sertoli-Zell-Tumoren	147	14.2.4	Entwicklung des aktuellen Standards	186
12.2.5	Leydig-Zell-Tumoren	147	14.2.5	Studien zur Variation des aktuellen Standards ...	188
12.2.6	Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren	147	14.2.6	Zeitpunkt der Chemotherapie	188
12.3	Allgemeine Therapieprinzipien	148	14.2.7	Studien zur Frage der Dosisintensität	189
12.3.1	Präoperative Abklärung	148	14.2.7	Aktuelle Studien	189
12.3.2	Operative Therapie	148		Literatur	191
12.3.3	Adjuvante Therapie	149	14.3	Rezidivtherapie	193
12.3.4	Adjuvante Therapie bei nicht komplett resezierten Keimstrang-Stroma-Tumoren	149	14.3.1	Einteilung prognostisch unterschiedlicher Rezidivgruppen	193
12.4	Nachsorge	150	14.3.2	Stellenwert der Rezidivchirurgie	194
12.5	Therapie des Rezidivs	150	14.3.3	Organisatorische Voraussetzungen zur Durchführung der Rezidivchirurgie	194
	Literatur	151	14.3.4	Überlebenszeit und Tumorfreiheit	195
			14.3.5	Indikationsstellung zur Rezidivchirurgie	196
			14.3.6	Chemotherapie des Rezidivs	197

19	Stellenwert der Lebensqualität beim Ovarialkarzinom: Eine aktuelle Bestandsaufnahme289
	<i>J. Sehoulí, D. G. Oskay-Özcelik, R. Chekerov, A. Mustea, W. Lichtenegger für die Arbeitsgruppe »Quality of Life« der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)</i>
19.1	Einleitung 290
19.2	Was ist Lebensqualität? 290
19.3	Lebensqualitätsforschung 291
19.4	Messinstrumente der Lebensqualität 292
19.4.1	Krankheitsspezifische versus globale Messinstrumente 293
19.5	Lebensqualität als Prognosefaktor? 294
19.6	Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag 295
	Literatur 296
	EORTC-Ovar-28 Modul 298
	Berliner Symptom-Check-Liste 300
20	Psychoonkologische Behandlung und Begleitung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom305
	<i>J. Weis</i>
20.1	Einführung 306
20.2	Psychosoziale Belastungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom 306
20.3	Diagnostik psychosozialer Belastungen und Behandlungsbedarf 307
20.4	Psychoonkologische Behandlungsmöglichkeiten .. 308
20.4.1	Psychologische Einzelbehandlung 308
20.4.2	Gruppentherapie 308
20.4.3	Entspannungstechniken und gelenkte Imagination 308
20.4.4	Künstlerische Therapien und Ergotherapie 309
20.5	Psychoonkologische Behandlungsansätze am Beispiel ausgewählter Problembereiche 309
20.5.1	Ängste und Auseinandersetzung mit Tod und Sterben 309
20.5.2	Schmerz 309
20.6	Ausblick 310
	Literatur 311
	Weitere Informationen zum Thema Psychoonkologie 311
21	Nachsorge313
	<i>J. Sehoulí, W. Lichtenegger</i>
21.1	Einleitung 314
21.2	Ziele der Nachsorge 314

21.3	Therapieassoziierte Nebenwirkungen 315
21.4	Zweitmalignome 315
21.5	Umsetzung der Nachsorgeempfehlungen 316
21.5.1	Anamnese 316
21.5.2	Körperliche Untersuchung 317
21.5.3	Tumormarker 317
21.5.4	Bildgebung 317
21.5.5	Ernährung 318
21.6	Unkonventionelle Krebstherapien 318
21.7	Anschlussheilbehandlung und Rehabilitation 319
	Literatur 320
	Merkblatt zur Nachsorge für Frauen mit Eierstockkrebs 321

V Dokumentation, Ökonomische Aspekte, Qualitätssicherung, Leitlinien

22	Versorgungsstruktur, Qualitätssicherung und klinische Studien beim invasiven Ovarialkarzinom in Deutschland – Aktionsprogramm QS-OVAR der AGO und Aktivitäten der AGO-Studiengruppe325
	<i>A. du Bois, J. Rochon, C. Lamparter, G. Elser, J. Pfisterer</i>
22.1	Operative Therapie 327
22.2	Chemotherapie 328
22.3	Gesamtüberleben 329
22.4	Interpretation der Daten 332
22.5	AGO-Studien zur Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland 333
	Literatur 337
23	Studien – Einfluss auf die aktuelle und zukünftige Therapiequalität beim Ovarialkarzinom339
	<i>K. H. Baumann, H. B. Naujok, U. Wagner</i>
23.1	Einleitung 340
23.2	Argumente gegen die Teilnahme an klinischen Studien 340
23.3	Argumente für die Teilnahme an klinischen Studien 340
23.4	Bestehende Kooperationen 341
23.5	Grundsätzliche Aspekte zu klinischen Studien beim Ovarialkarzinom 341

23.6	Aktuelle Studienkonzepte in Deutschland	342	26.2.1	Formen von Zentren	364
23.7	Über die nationalen Grenzen hinaus	345	26.2.2	Zertifizierung von Zentren	367
	Literatur	347	26.3	Arten von Gynäkologischen Krebszentren	368
24	DRG beim Ovarialkarzinom	349	26.3.1	ESGO-zertifizierte Gynäkologische Krebszentren	368
	<i>E. Solomayer, T. Litzemberger, D. Wallwiener</i>		26.3.2	Gynäkologische Krebszentren nach AGO e.V. und DKG e.V.	368
	Literatur	353	26.4	Wirtschaftlichkeit und Finanzierung von Gynäkologischen Krebszentren	369
25	Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren	355		Literatur	375
	Früherkennung und Screening	356	27	Informationsbedürfnisse und Arzt-Patientinnen-Kommunikation bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom	377
	Genetisches Risiko	356		<i>A. Wöckel</i>	
	Diagnostik	356		Internetadressen für Patientinnen und Angehörige	379
	Pathologische Diagnostik	356			
	Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms	356			
	Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I–IIA): Prognose und operative Therapie	357			
	Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I–IIA): Adjuvante Therapie	357			
	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV): Prognose und operative Therapie	357			
	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV): Primäre Chemotherapie	358			
	Erhaltungstherapie	358			
	Ovarialkarzinomrezidiv – operative Therapie	358			
	Ovarialkarzinomrezidiv: systemische Therapie	358			
	Psychoonkologie	358			
	Unkonventionelle Heilmethoden beim Ovarialkarzinom	358			
	Nachsorge und Rehabilitation	358			
	Borderlinetumoren des Ovars	359			
	Maligne Keimzelltumoren	359			
	Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars	359			
25.1	Algorithmen	360			

VI Patientenfragen, Zukunftsperspektiven

26	Zukunftsperspektiven und Kompetenzzentren	363
	<i>M. W. Beckmann, F. Thiel, T. Hildebrandt, S. Wagner, M. P. Lux</i>	
26.1	Einleitung	364
26.2	Hintergründe der Zentrumsbildung	364

Anhang

28	Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie	383
	<i>S. Gossmann</i>	
28.1	Allgemeine Toxizitätskriterien (CTC) nach NCI CTC Version 3.0	384
28.2	Paravasate	395
28.2.1	Allgemeines	395
28.2.2	Pathogenese	395
28.2.3	Klinischer Verlauf	395
28.2.4	Nekrosepotenzial der einzelnen Substanzen	395
28.2.5	Differenzialdiagnosen	395
28.2.6	Empfehlungen zur Paravasatprävention	396
28.2.7	Allgemeine Maßnahmen bei Paravasaten	396
28.2.8	Substanzspezifische Maßnahmen	396
28.3	Alopezie	397
29	Operationsablauf und Materialstandard	399
	<i>A. du Bois, R. Kreienberg</i>	
	Stichwortverzeichnis	405

Mitarbeiterverzeichnis

Dr. med. Klaus H. Baumann

Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH
Baldingerstraße 1
35043 Marburg

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Frauenklinik, Universitätsklinikum
Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Andreas du Bois

Klinik für Gynäkologie und Gyn.
Onkologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden

Dr. med. Georg Peter Breitbach

Frauenklinik, Krankenhaus Neunkirchen
GmbH
Brunnenstraße 20
66538 Neunkirchen

Dr. med. Radoslav Chekerov

Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Charité Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. med. Katri Elina Clemens

Lehr- und Forschungsstelle Zentrum
für Palliativmedizin, Universität Bonn
Abt. f. Palliativmedizin u. Schmerz-
therapie
Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg
Von-Hompesch-Straße 1
53123 Bonn

Gabriele Elser

AGO-Studiengruppe
Kaiser-Friedrich-Ring 71
65185 Wiesbaden

Prof. Dr. med. Günter Emons

Frauenklinik
Georg-August-Universität
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

PD Dr. med. Jutta Engel, M.P.H.

Tumorregister München (TRM) des
Tumorzentrums München (TZM)
am Institut für med. Informations-
bearbeitung, Biometrie und
Epidemiologie
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Dr. med. Stephanie Gossmann

Hauptstraße 20
89160 Scharenstetten

Dr. med. Martina Gropp

Gynäkologie und Geburtshilfe
Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg
Von-Hompesch-Straße 1
53123 Bonn

Dr. med. Philipp Harter

Klinik für Gynäkologie und Gyn.
Onkologie, Dr. Horst-Schmidt-Kliniken
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden

Thomas Hildebrandt

Frauenklinik, Universitätsklinikum
Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen

Gabriele Hölscher

Tumorregister München (TRM) des
Tumorzentrums München (TZM)
am Institut für med. Informations-
bearbeitung, Biometrie und
Epidemiologie
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Prof. Dr. rer. biol. hum. Dieter Hölzel

Tumorregister München (TRM) des
Tumorzentrums München (TZM)
am Institut für med. Informations-
bearbeitung, Biometrie und
Epidemiologie
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Prof. Dr. med. Christian Jackisch

Klinikum Offenbach, Abt. Entbindung/
Gynäkologie
Starkenburgering 66
63069 Offenbach

Prof. Dr. med. Fritz Jänicke

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Marion Kiechle

Frauenklinik Klinikum rechts der Isar
der TU
Ismaninger Straße 22
81675 München

Prof. Dr. med. Rainer Kimmig

Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Prof. Dr. med. Eberhard Klaschik

Lehr- und Forschungsstelle Zentrum für Palliativmedizin, Universität Bonn
Von-Hompesch-Straße 1
53123 Bonn

Prof. Dr. med. Friedrich Kommos

Institut für Pathologie
Referenzzentrum für Gynäkopathologie
A2, 2
68159 Mannheim

Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg

Universitätsfrauenklinik
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm

Prof. Dr. med. Walther Kuhn

Universitätsfrauenklinik, Med.
Einrichtungen der Rheinischen
Friedrich-Wilhelm-Universität
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Dr. med. Ralf Kurek

Gänsbühlstraße 29
73572 Heuchlingen

Dr. Christian Kurzeder

Universitätsfrauenklinik
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm

Dr. med. Bettina Kuschel

Frauenklinik Klinikum rechts der Isar
der TU
Ismaninger Straße 22
81675 München

Dr. Christiane Lamparter

MMF Marktforschung GmbH
Appelsiepen 137
58313 Herdecke

Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger

Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Charité Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. med. Tanja Litzenburger

Universitätsfrauenklinik
Calwer Str. 7
72076 Tübingen

Dr. med. Andreas Löhr

Facharzt für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Im Teich 2
64569 Nauheim

Prof. Dr. med. Hans Joachim Lück

Gynäkologisch-Onkologische Praxis
am Pelikanplatz
Pelikanplatz 23
30177 Hannover

Dr. med. Michael P. Lux, MBA

Frauenklinik, Universitätsklinikum
Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen

Dr. med. Sven Mahner

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Hans-Gerd Meerpohl

Frauenklinik, St. Vincentius-Krankenhaus
Südenstraße 32
76137 Karlsruhe

Prof. Dr. med. Werner Meier

Gynäkologie und Geburtshilfe
Evangelisches Krankenhaus
Kirchfeldstr. 40
40217 Düsseldorf

Helke B. Naujok

Klinik für Gynäkologie, Gyn.
Endokrinologie und Onkologie
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg
Baldingerstraße 1
35043 Marburg

Dr. med. G. Oskay-Özcelik

Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Charité Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

PD Dr. Tjong-Won Park-Simon

Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30625 Hannover

Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Campus Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Michaelisstr. 16
24105 Kiel

Dr. Martin Pölcher

Universitätsfrauenklinik, Med.
Einrichtungen der Rheinischen
Friedrich-Wilhelm-Universität
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

**Prof. Dr. med. Heinrich Josef
Prömpeler**

Universitäts-Frauenklinik
Hugstetterstraße 55
79106 Freiburg

Dr. rer. nat. Silke Reinartz

Klinik für Gynäkologie, Gyn.
Endokrinologie u. Onkologie
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg
Baldingerstraße 1
35043 Marburg

Alexander Reuß

Koordinierungszentrum für klinische Studien, Philipps-Universität Marburg
Karl-von-Frisch-Straße 4
35043 Marburg

Prof. Dr. med. Andrea Rieber-Brambs

Krankenhaus Neuperlach
Institut für Röntgendiagnostik und Nuklearmedizin
Oskar-Maria-Gaf-Ring 51
81737 München

Justine Rochon

Zentrum für Klinische Studien,
Klinikum der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, MBA

Universitätsfrauenklinik
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstraße 18
07740 Jena

Carmen Schade-Brittinger

Koordinierungszentrum für klinische Studien, Philipps-Universität Marburg
Karl-von-Frisch-Straße 4
35043 Marburg

Dr. med. Sabine Schindelmann

Talangerstr. 10
82152 Krailling

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

Frauenklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Prof. Dr. med. Willibald Schröder

Klinikum Bremen-Mitte gGmbH,
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
St.-Jürgen-Straße 1
28177 Bremen

Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle

Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) am Institut für med. Informationsbearbeitung, Biometrie und Epidemiologie
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

PD Dr. med. Jörg Schwarz

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. Jalid Sehoui

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Charité Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Sonja Sinz

Frauenklinik Klinikum rechts der Isar der TU
Ismaninger Straße 22
81675 München

Prof. Dr. med. Erich Solomayer

Universitätsfrauenklinik,
Eberhard-Karls-Universität
Calwer Straße 7
72076 Tübingen

Dr. med. Falk Thiel

Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen

Marc Thill

Klinikum Offenbach, Abteilung Entbindung/Gynäkologie
Starkenburgring 66
63069 Offenbach

Dr. med. Nikolaos Tselis

Strahlenklinik-Interdisziplinäre Onkologie, Klinikum Offenbach
Starkenburgring 66
63069 Offenbach am Main

Stefanie Wagner

Kaufmännische Direktion,
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Uwe Wagner

Klinik für Gynäkologie, Gyn.
Endokrinologie und Onkologie
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg
Baldingerstraße 1
35043 Marburg

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

Universitätsfrauenklinik,
Eberhard-Karls-Universität
Calwer Straße 7
72076 Tübingen

Prof. Dr. phil. Joachim Weis

Klinik für Tumorbiologie an der Universität Freiburg, Psychosoziale Abteilung
Postfach 11 02 11
79121 Freiburg

PD Dr. med. Pauline Wimberger

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Dr. med. Achim Wöckel

Universitätsfrauenklinik Ulm
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Nikolaos Zamboglou

Strahlenklinik-Interdisziplinäre Onkologie, Klinikum Offenbach
Starkenburgring 66
63069 Offenbach

Teil I **Epidemiologie, Anatomie, Molekularbiologie, Pathologie, Stadieneinteilung**

- Kapitel 1 Epidemiologie maligner Ovarialtumoren – 3**
J. Engel, G. Hölscher, G. Schubert-Fritschle, D. Hölzel
- Kapitel 2 Anatomie und Embryologie – 17**
F. Kommoss
- Kapitel 3 Molekularbiologie und Tumorentstehung – 23**
I. B. Runnebaum
- Kapitel 4 Pathologie – 31**
F. Kommoss
- Kapitel 5 Aufarbeitung des Operationspräparats und Stadieneinteilung
mit FIGO- und TNM-Klassifikation – 47**
F. Kommoss

Epidemiologie maligner Ovarialtumoren

J. Engel, G. Hölscher, G. Schubert-Fritschle, D. Hölzel

- 1.1 Epidemiologische Kenngrößen – 4**
 - 1.1.1 Internationale und nationale Daten – 4
 - 1.1.2 Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf – 4

- 1.2 Daten aus dem Tumorregister München (TRM) – 4**
 - 1.2.1 Klinische Daten – 4
 - 1.2.2 Überlebensanalysen – 8
 - 1.2.3 Analysen im zeitlichen Verlauf – 10
 - 1.2.4 Analysen in Abhängigkeit von Klinikbehandlungszahlen – 13

- Literatur – 15**

1.1 Epidemiologische Kenngrößen

1.1.1 Internationale und nationale Daten

Nach Schätzungen der WHO erkranken weltweit ca. 200.000 Frauen jährlich an einem malignen Ovarialtumor (Ferlay et al. 2004). ■ Tabelle 1.1 gibt mit den Schätzungen der WHO (GLOBOCAN) einen Überblick zur Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich für das Jahr 2002 (Auswahl; Ferlay et al. 2004). Es bestehen weltweit große Unterschiede zwischen den einzelnen Kontinenten und geringe zwischen den europäischen Ländern. Das ist an den altersstandardisierten Raten (ASR) zu erkennen. Die Inzidenz und somit auch die krebsbedingte Mortalität ist in den sog. »more developed countries« doppelt so hoch wie in den »less developed countries«.

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results; National Cancer Institute 2006) – die bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung des National Cancer Institute auf der Basis von 14% der Bevölkerung der USA – belegt eine altersstandardisierte Inzidenz von 9,8 und eine altersstandardisierte Mortalität von 5,7 (jeweils Weltstandard) für die Jahre 2000–2003, allerdings mit Unterschieden zwischen der weißen und schwarzen Bevölkerung: Die Inzidenz für die weiße Bevölkerung beträgt 10,4 (Weltstandard) und 7,0 (Weltstandard) für die schwarze Bevölkerung, die Mortalität liegt bei 5,9 (Weltstandard) für die weiße und bei 4,8 (Weltstandard) für die schwarze Bevölkerung.

In Deutschland steht der maligne Ovarialtumor mittlerweile an 5. Stelle in der Rangfolge der Inzidenz (nach Brustkrebs, Darmkrebs, Bronchialkarzinom und Karzinom des Gebärmutterkörpers) und ist somit nach dem Endometriumkarzinom der zweithäufigste maligne Genitaltumor der Frau (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008). Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene können allerdings nur geschätzt werden, da gegenwärtig in Deutschland noch nicht in allen Bundesländern eine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) und das Robert Koch Institut geben 9660 Neuerkrankungsfälle für das Jahr 2004 an, das sind 4,7% aller weiblichen Krebserkrankungen (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008).

Auch bezüglich der Mortalität stehen die malignen Ovarialtumoren in Deutschland an 5. Stelle (nach Brustkrebs, Darmkrebs, Bronchialkarzinom und Pankreaskar-

zinom; Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland 2008). Die Zahlen stützen sich auf Daten der amtlichen Todesursachenstatistik. Für das Jahr 2005 wird von 5571 Sterbefällen aufgrund eines malignen Ovarialtumors berichtet. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 5,6% (Statistisches Bundesamt 2006).

Einige aktuell verfügbare epidemiologische Parameter sind aus ■ Tab. 1.2 zu entnehmen. Die Ergebnisse und Schätzungen wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008, Statistisches Bundesamt 2006, Robert Koch Institut 2006, Tumorregister München 2008).

1.1.2 Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Die Erkrankungsdaten (soweit über Schätzungen verfügbar) sind über die letzten 20 Jahre in Deutschland nahezu konstant geblieben (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008, Robert-Koch-Institut 2006). Die nordamerikanischen SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology, and End Results) zeigen ebenfalls einen weitgehend konstanten Verlauf der Neuerkrankungsraten (National Cancer Institute 2006).

Die altersstandardisierten Raten der Mortalität sind leicht rückläufig (Robert Koch Institut 2006). Der Verlauf der altersstandardisierten Mortalität kann durch altersspezifisch ganz unterschiedliche Veränderungen bedingt sein. Der leichte Rückgang der altersstandardisierten Mortalität insgesamt ist überwiegend auf eine Abnahme der Mortalität in der Altersgruppe unter 65 Jahren zurückzuführen. Die Mortalitätsstatistik der amerikanischen SEER-Daten weist ebenfalls eine nahezu konstante ovarialmalignomassoziierte Mortalität auf. Eine Abnahme der Mortalität ist auch hier nur in der Altersgruppe unter 65 Jahren zu erkennen (National Cancer Institute 2006).

1.2 Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

1.2.1 Klinische Daten

Die Auswertungen des TRM sollen unter anderem aufzeigen, welches Krankheitsbild in der Region heute gesehen wird, welche Langzeitergebnisse erreicht und wel-

Tab. 1.1. Absolute und altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich (GLOBOCAN)

Kontinent/Staat	Inzidenz (absolut)	Inzidenz (ASR*)	Mortalität (absolut)	Mortalität (ASR*)
Welt	204.499	6,6	124.860	4,0
»More developed countries«	96.769	10,2	62.248	5,7
»Less developed countries«	107.541	5,0	62.512	2,9
Ostafrika	4.706	5,8	3.340	4,1
Südafrika	1.003	5,2	612	3,2
Zentralamerika	4.009	7,2	1.901	3,6
Südamerika	12.794	7,7	6.108	3,7
Nordamerika	25.162	10,7	16.005	6,1
Süd-/Zentralasien	32.559	5,3	22.813	3,8
Australien/Neuseeland	1.553	9,4	957	5,1
Südeuropa	11.649	9,4	6.431	4,5
Zentral-/Osteuropa	23.637	10,2	15.243	6,0
Nordeuropa	10.531	13,3	7.188	7,9
Westeuropa	17.650	11,3	12.162	6,3
USA	22.491	10,6	14.461	6,1
Japan	6.588	6,4	4.261	3,5
Dänemark	637	14,2	461	9,0
Finnland	471	10,3	304	5,9
Norwegen	494	13,9	327	7,9
Schweden	873	11,4	645	7,2
Vereinigtes Königreich (UK)	6707	13,4	4590	8,0
Frankreich	4720	9,7	3377	5,7
Belgien	1073	12,0	800	7,4
Niederlande	1524	12,2	996	6,8
Österreich	889	12,9	553	6,5
Schweiz	796	12,4	414	5,5
Deutschland	8.572	12,0	5.981	6,6

* ASR steht für »Age Standardised Rate«, hier bezogen auf die standardisierte Weltbevölkerung (Weltstandard).

Die absoluten und relativen Häufigkeiten sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungsaufbau der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Die altersspezifischen Raten werden daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet, um Vergleichbarkeit zu erreichen. Diese standardisierten Raten beziehen sich auf 100.000 Personen einer fiktiven, entsprechend der Besetzung der einzelnen Altersklassen standardisierten Bevölkerung (z. B. standardisierte Weltbevölkerung für den sog. Weltstandard, Europabevölkerung für den Europastandard, Bevölkerungsaufbau von 1987 für den BRD-Standard).

Tab. 1.2. Epidemiologische Basiszahlen

Neuerkrankungen		
Jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (absolut) ^a	2004	9.660 Frauen
Anteil an allen weiblichen Krebsneuerkrankungen ^a	2004	4,7%
Rohe Inzidenz (RKI) ^b	2002	23,5 je 100.000 Frauen/Jahr
Inzidenz (RKI) Weltstandard (ASR*) ^b	2002	12,0 je 100.000 Frauen/Jahr
Rohe Inzidenz (TRM) ^c	2002	22,2 je 100.000 Frauen/Jahr
Inzidenz (TRM) Weltstandard (ASR*) ^c	2002	11,6 je 100.000 Frauen/Jahr
Alter		
Mittleres Erkrankungsalter ^c	2002	63 Jahre
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) ^c	2002	39 Jahre bzw. 81 Jahre
Mittlere Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod) für M0 und für alle, inkl. M1 ^c	ab 1988	2,7 Jahre und 2,4 Jahre
Überleben (ab 1988)		
5-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben, ohne Borderlinetumoren) ^c	ab 1988	38%
10-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben, ohne Borderlinetumoren) ^c	ab 1988	27%
5-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, ohne Borderlinetumoren) ^c	ab 1988	41%
10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, ohne Borderlinetumoren) ^c	ab 1988	31%
Sterbefälle		
Sterbefälle an Ovarialkrebs in Deutschland ^d	2005	5.571 Frauen
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland ^d	2005	5,6%

* ASR steht für »Age Standardised Rate«, hier bezogen auf die standardisierte Weltbevölkerung (Weltstandard).

^a Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, Berlin, 2008. – Die Neuerkrankungsfälle sind für das Jahr 2004 geschätzt.

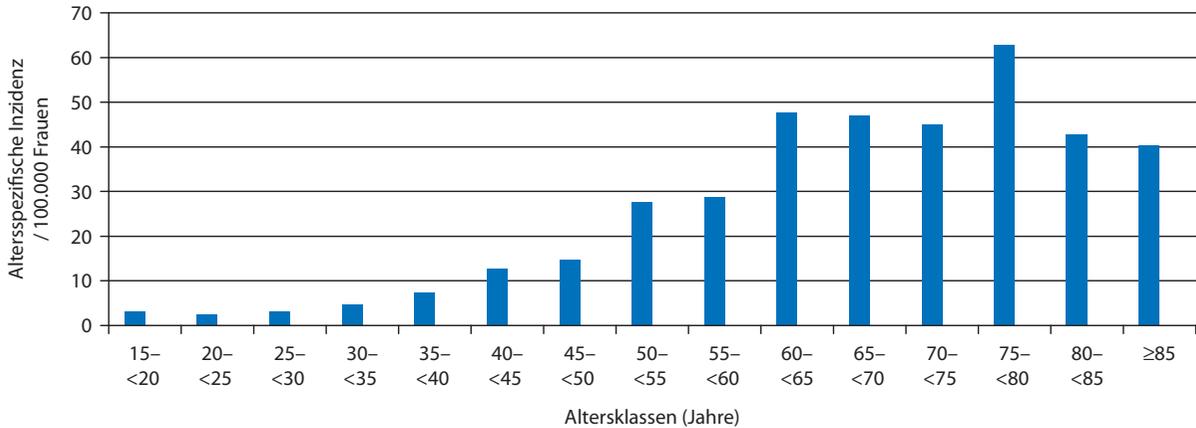
^b Robert Koch Institut (RKI), interaktive Datenbankabfrage (Robert Koch Institut 2006).

^c Tumorregister München (TRM) (Tumorregister München 2008). – Die Angaben zur Inzidenz (roh, Weltstandard) sowie zum Erkrankungsalter beziehen sich auf die Jahrgangskohorte 2002 (zum Vergleich mit dem RKI), jeweils im Stadtgebiet München und den angrenzenden Landkreisen. – Angaben zu Überlebensraten beziehen sich auf das Kollektiv mit Neuerkrankung im Zeitraum ab 1988. – Im Gesamtüberleben (»overall survival«) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (»relative survival«) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Es berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt den zeitlichen Verlauf des Überlebens in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

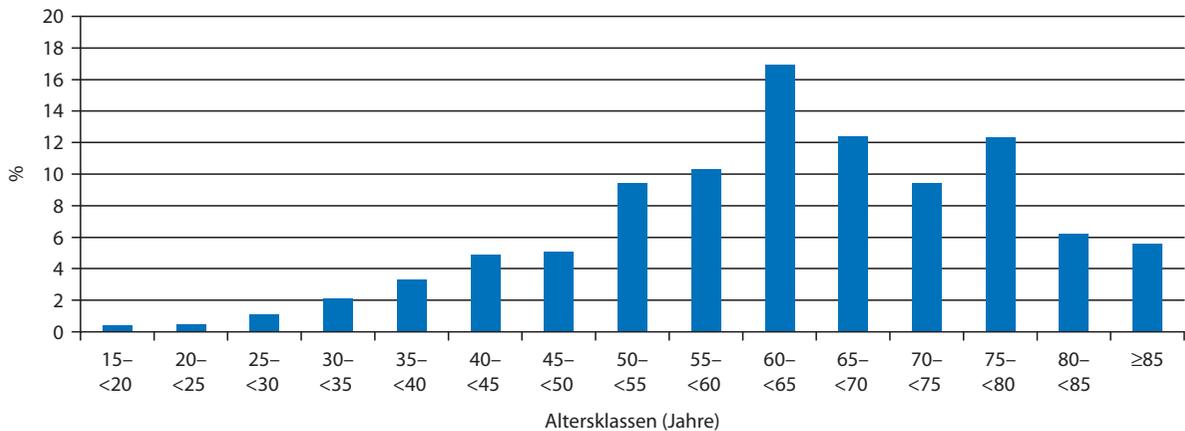
^d Statistisches Bundesamt (2006): Todesursachen in Deutschland 2005. – Die Sterbefälle betreffen das Jahr 2005.

che Verbesserungen im Verlauf der Zeit erzielt wurden. Die Dokumentation bösartiger Ovarialtumoren am Tumorregister München hat 1978 mit damals 2 Kliniken begonnen. Etwa 10 Jahre später beteiligen sich – wenn auch nicht ganz vollständig – alle Kliniken der Region. Seit 1988 besteht somit bereits eine hohe Erfassungsrate bezüglich der in der Region behandelten Patientinnen.

Da diese Patientinnenkohorte den derzeit besten epidemiologischen Stand darstellt, sind Angaben zu klinischen Charakteristika (Tab. 1.3 und 1.4) auf Patientinnen mit einer Neuerkrankung ab 1988 (bis 2004) und Wohnsitz in der Region (München und umliegende Landkreise sowie ab 2002 zusätzlich Landkreise des erweiterten Einzugsgebiets) beschränkt. Patientinnen mit einem Tumor anderer



■ **Abb. 1.1.** Altersspezifische Inzidenz maligner Ovarialtumoren (1999–2004, n=1411)



■ **Abb. 1.2.** Altersverteilung bei Diagnosestellung maligner Ovarialtumoren (1999–2004, n=1411)

Lokalisation, der vor dem Ovarialtumor aufgetreten ist, und Patientinnen mit einem Sarkom (wenn nicht anders angegeben) wurden von allen Analysen ausgeschlossen. Die altersspezifische Inzidenz und die Altersverteilung sind jeweils für die 5-Jahres-Kohorte (1999–2004) aus dem Stadtgebiet München und den angrenzenden Landkreisen ausgewiesen (■ Abb. 1.1 und 1.2).

In ■ Abb. 1.1 wird mit den altersspezifischen Inzidenzraten das Erkrankungsrisiko beschrieben.

Von der altersspezifischen Inzidenz ist die Altersverteilung zu unterscheiden (■ Abb. 1.2), wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt. Sie ergibt sich aus dem

Erkrankungsrisiko und der Anzahl der in dem jeweiligen Altersintervall lebenden Frauen.

In ■ Tab. 1.3 sind klinische Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium zusammengestellt, hierbei reflektiert der stadienspezifische Altersmedian zum Teil das Tumorwachstum. Da in die Mittelwerte bzw. Mediane des Alters vor allem bei Stadium FIGO I auch die Altersangaben der Borderlinetumoren oder der Keimzelltumoren eingehen, die im jüngeren Alter auftreten, hat das FIGO-Stadium I eine Sonderstellung. Für die homogene Gruppe der serösen Karzinome ergeben sich für die 4 FIGO-Stadien folgende Altersmediane: FIGO I: 59,2,

1 **Tab. 1.3.** Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Anteil Patientinnen	Alter	Alter	Grading				OP-Radikalität		Lokalisation bds. [%]
	n=2,911	Median	Anteil ≥70 Jahre	GB*	G1	G2	G3	Radikal	Tumorrest ≤2 cm	
	[%]	(Jahre)	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	
I	29,8	56,5	21,0	29,6	22,1	30,0	18,4	97,4	0,9	14,7
II	6,9	63,2	32,2	10,8	12,4	32,8	44,1	86,2	9,8	37,8
III	46,5	64,1	34,1	1,7	6,7	34,6	57,1	33,6	36,7	60,6
IV	16,8	68,1	43,4	0	3,7	26,0	70,3	13,9	33,2	61,0
Gesamt	100,0	63,0	31,6	10,4	11,2	31,7	46,6	52,7	24,0	44,3

* Grading Borderline.

Tab. 1.4. Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie

Histologie	Anteil Patientinnen	Alter	FIGO-Stadium			
	n=3,081	Median	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
	[%]	Jahre	[%]	[%]	[%]	[%]
Karzinome						
Borderline	9,9	54,9	87,0	6,1	6,5	0,4
Muzinös	6,5	60,0	56,5	4,7	28,5	10,4
Klarzellig	1,6	59,8	68,9	6,7	17,8	6,7
Endometroid	9,0	62,1	42,0	12,7	31,9	13,4
Serös	49,9	64,0	15,2	6,4	60,1	18,3
Adeno-nos*	9,5	69,3	9,7	5,2	52,8	32,2
Undifferenziert	2,5	64,5	6,8	10,8	63,5	18,9
Keimzelltumoren	1,1	26,6	70,0	0	25,0	5,0
Keimstrang-Stroma-Tumoren	1,9	54,3	83,3	7,1	9,5	0
Multiple Angaben (ohne Sarkome)	5,9	59,6	36,6	8,0	40,6	14,9
Maligne Müller-Mischtumoren	0,6	70,2	13,3	13,3	66,7	6,7
Sarkome	1,8	67,7	13,2	10,5	60,5	15,8

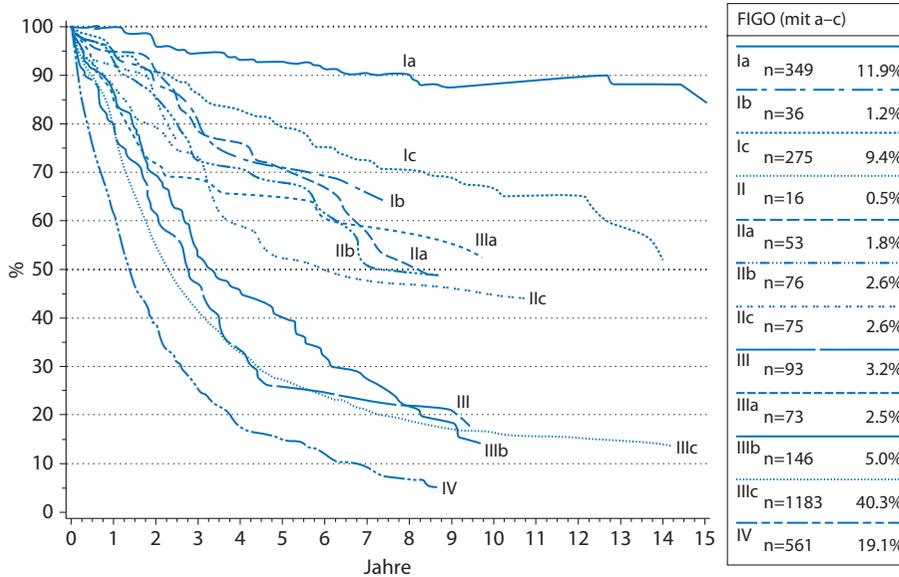
* »Not otherwise specified«.

FIGO II: 62,5, FIGO III: 64,2 und FIGO IV: 66,1 Jahre. Dieser Wachstumseffekt wird auch am Altersmedian für die Untergruppen des Gradings deutlich: GB (Grading Borderline): 54,3, G1: 55,4, G2: 62,8, G3: 64,9 Jahre. Die Tumorresektionsraten sind ebenfalls stadienabhängig, mit höhergradigem FIGO-Stadium ist die vollständige Tumorresektion abnehmend.

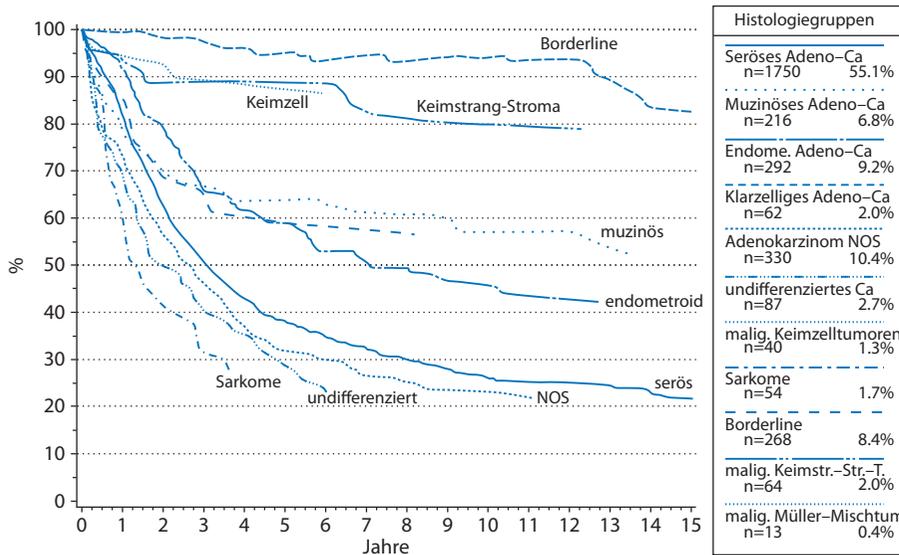
1.2.2 Überlebensanalysen

Die folgenden Analysen (Abb. 1.3–1.5) beruhen – wie im vorangegangenen Abschnitt – auf den Erhebungen des Tumorregisters München. Die Überlebensanalysen wurden mit Karzinompatientinnen durchgeführt, die im Zeitraum von 1988 bis 2002 erkrankt sind. Der Cut-off

1.2 · Daten aus dem Tumorregister München (TRM)



■ **Abb. 1.3.** Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

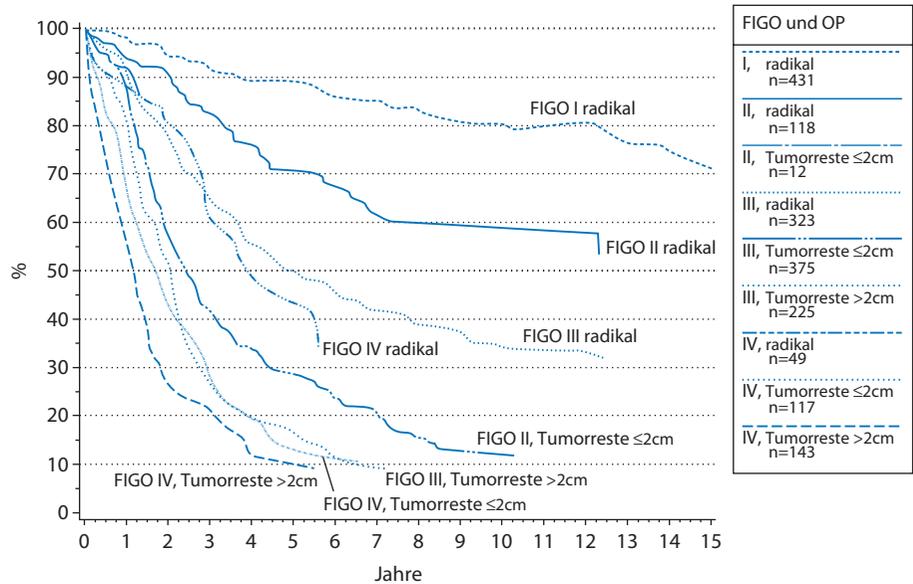


■ **Abb. 1.4.** Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie

2002 wurde gewählt, um eine Nachbeobachtung von mindestens 4 Jahren zu gewährleisten. Einzelne Überlebenskurven enden vorzeitig, wenn weniger als 10 Patientinnen unter Risiko stehen. Wenn nicht explizit ausgewiesen, beziehen sich die Überlebenskurven auf Ovarialtumoren als Ersttumor ohne Borderlinetumoren und ohne Sarkome.

■ **Abbildung 1.3** zeigt die relativen Überlebenskurven entsprechend den differenzierten FIGO-Stadien. Beim

relativen Überleben wird die Lebenserwartung der Normalbevölkerung rechnerisch berücksichtigt. Das relative Überleben ist somit ein Schätzer für das tumorabhängige Überleben. Für die prozentuale Besetzung innerhalb von FIGO I ergab sich für Ia 52,8%, für Ib 5,4% und für Ic 41,6%. Die entsprechenden Werte für FIGO II lauten: IIa 26,0%, IIb 37,3%, IIc 36,8% und für FIGO III: IIIa 5,2%, IIIb 10,4% und IIIc 84,4%.



■ **Abb. 1.5.** Relatives Überleben für die FIGO-Stadien I–IV in Abhängigkeit von der operativen Radikalität (radikale Operation: makroskopisch kein Tumorrest)

Die Wechselwirkung von Tumorstadium und Histologie (vgl. auch ■ Tab. 1.4) sowie deren prognostische Relevanz werden in ■ Abb. 1.4 deutlich.

Die möglichst vollständige Tumorentfernung hat eine besondere prognostische Relevanz. Dieser Zusammenhang wird in ■ Abb. 1.5 deutlich. Hierbei sind die erreichten Überlebensraten und die verbleibende Überlebenszeit entscheidend von der Radikalität der Operation abhängig. Selbst Patientinnen im Tumorstadium FIGO IV profitieren, soweit möglich, von vollständiger Tumorresektion.

1.2.3 Analysen im zeitlichen Verlauf

Verschiebungen der Stadienverteilung: Die Verteilung der Patientinnen auf die einzelnen Tumorstadien weist in den Jahren seit 1978 Verschiebungen auf, ist aber in den letzten 5 Jahren weitgehend konstant geblieben. Bezogen auf die Patientinnen der beiden Zeitintervalle (1978–1987 und 1988–2004) steht einer leichten Zunahme der Stadien FIGO I und III und einer deutlichen Zunahme von FIGO IV eine kontinuierliche Abnahme des FIGO-Stadiums II gegenüber. Diese Verschiebung der Stadien dürfte 2 Ursachen haben: Zum einen wurden etwa ab 1988 die Daten im TRM weitgehend bevölkerungsbezogen erhoben. Durch die Einbeziehung

nichtuniversitärer Häuser dürfte eine »echte« Zunahme der fortgeschrittenen Stadien (vor allem des Stadiums FIGO IV) zu erklären sein. Eine solche Verschiebung mit einer Zunahme prognostisch ungünstiger Stadien würde im stadienspezifischen Überleben zu keiner Veränderung im zeitlichen Verlauf aber eine Verschlechterung aufweisen.

Zum anderen könnte durch ein verbessertes operatives Staging eine »Bereinigung« der Stadien erfolgt sein. Eine derartige »Bereinigung« führt zu einer Häufigkeitsverschiebung in Richtung der fortgeschrittenen Stadien und bewirkt eine Verbesserung der stadienspezifischen Überlebensraten. Die Überlebensrate des gesamten Kollektivs aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom bleibt durch eine solche »bereinigende« Stadienverschiebung jedoch unverändert (»migration bias«).

Änderungen der Therapiestrategien: Einer deutlichen Zunahme an alleinigen Operationen sowie der Kombination von Operation und Chemotherapie steht ein Rückgang der Strahlentherapie gegenüber. Ebenfalls zugenommen hat der Anteil durchgeführter radikaler Operationen (makroskopisch kein Tumorrest). Den prozentualen Anteil der Stadienbesetzung sowie stadienspezifisch den Anteil radikaler Operationen gibt ■ Tab. 1.5 für die beiden Zeitintervalle 1978–1987 bzw. 1988–2004 wieder.

Tab. 1.5. Verteilung der Stadienbesetzung und der stadienspezifischen Operationsradikalität für 2 Zeiträume

Zeitraum	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	Alle Stadien
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1978–1987					
Anteil Stadienbesetzung ^a	25,9	17,6	45,2	11,3	100
Anteil radikaler Operationen ^b	98,3	67,2	18,5	12,8	47,1
1988–2004					
Anteil Stadienbesetzung ^a	28,8	6,5	49,5	15,2	100
Anteil radikaler Operationen ^b	97,4	85,7	32,7	13,7	51,9

^a Anteil der Stadienbesetzung für das Kollektiv mit Angabe zur Operationsradikalität.

^b Radikale Operation: makroskopisch kein Resttumor.

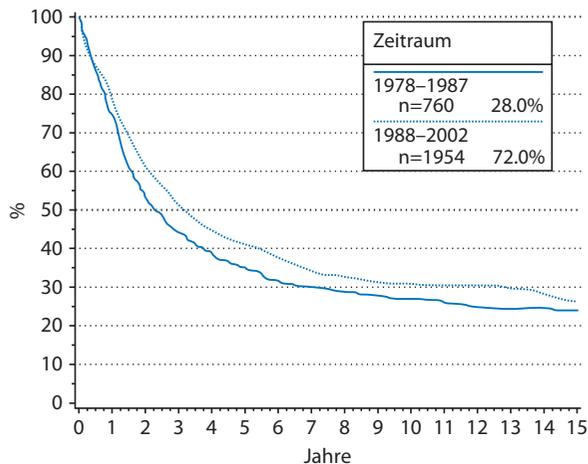
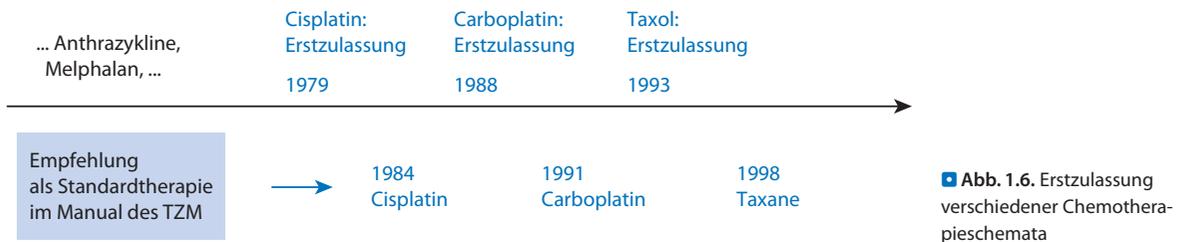


Abb. 1.7. Relatives Überleben (unabhängig vom FIGO-Stadium) getrennt für die Zeiträume vor und ab 1988

Des Weiteren hat es Veränderungen im Bereich der Chemotherapieschemata gegeben (Abb. 1.6). Cisplatin, Carboplatin und Taxane werden zum Teil seit mehr als

25 Jahren eingesetzt. Ihre Empfehlung als Standardtherapie in den Manualen des Tumorzentrums München (TZM), also in den regionalen »Leitlinien«, erfolgte jeweils mit relativ kurzer zeitlicher Verzögerung nach der Erstzulassung (Abb. 1.6).

Veränderungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten: Von besonderem Interesse ist die Frage, ob sich im zeitlichen Verlauf aufgrund von Therapiefortschritten die Prognose, d. h. die Überlebensrate, verbessert hat. Im folgenden Abschnitt werden daher die Überlebensraten der Erkrankungskohorte von 1978–1987 der von 1988–2002 gegenübergestellt. Um möglichst vergleichbare Kollektive zu beurteilen, wurden die Analysen auf Patientinnen ohne Mehrfachkarzinome und wie bei allen Survivalanalysen ohne Borderlinetumoren und ohne Sarkome beschränkt.

Betrachtet man das Überleben in den Behandlungsintervallen vor und ab 1988 für das gesamte Kollektiv der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, also unabhängig vom Stadium (Abb. 1.7), so zeigt sich eine geringe Verbesserung der Überlebensrate um 6% im relativen 5-Jahres-Überleben (von 35% auf 41%) und um 4% im

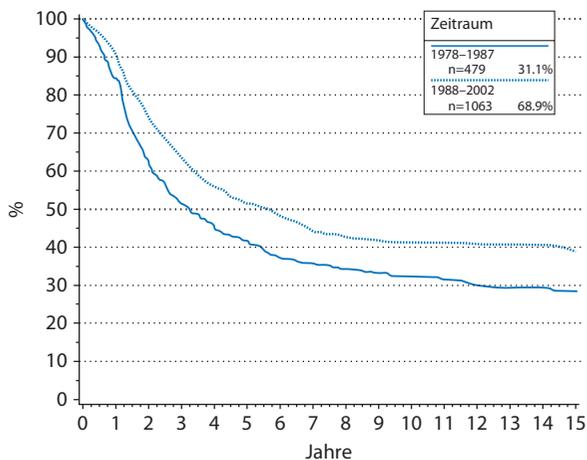


Abb. 1.8. Relatives Überleben (unabhängig vom FIGO-Stadium) für die Altersgruppe <65 Jahre getrennt für die Zeiträume vor und ab 1988

relativen 10-Jahres-Überleben (von 27% auf 31%). Wesentlich deutlicher ist die Prognoseverbesserung in der Altersgruppe unter 65 Jahren (Abb. 1.8): Hier hat sich das relative 5-Jahres-Überleben um 10% (von 41% auf 51%) und das relative 10-Jahres-Überleben um 9% (von 32% auf 41%) verbessert. Stadienspezifisch zeigen sich vor allem in den FIGO-Stadien I und III prognostisch günstigere Verläufe (Abb. 1.9 und 1.10).

Um den Effekt der Prognosefaktoren und Therapien auf das Überleben abschätzen zu können, liefern relative Risiken oder Hazard Ratios (RR) aus multivariaten Modellen eine adäquate Gewichtung. Tabelle 1.6 zeigt die Ergebnisse der Cox-Analyse mit allen signifikanten biologischen und therapeutischen Einflussfaktoren.

Als stärkste biologische Einflussfaktoren erweisen sich erwartungsgemäß das Alter der Patientin bei Diagnose und das FIGO-Stadium. Von geringerer Bedeutung sind die Faktoren Grading und Histologie. Bei der Histologie ist insbesondere auf das bessere Überleben von Patientinnen mit Keimzell- bzw. Keimstrang-Stroma-Tumoren im Vergleich zu Patientinnen mit serösem Adenokarzinom zu verweisen.

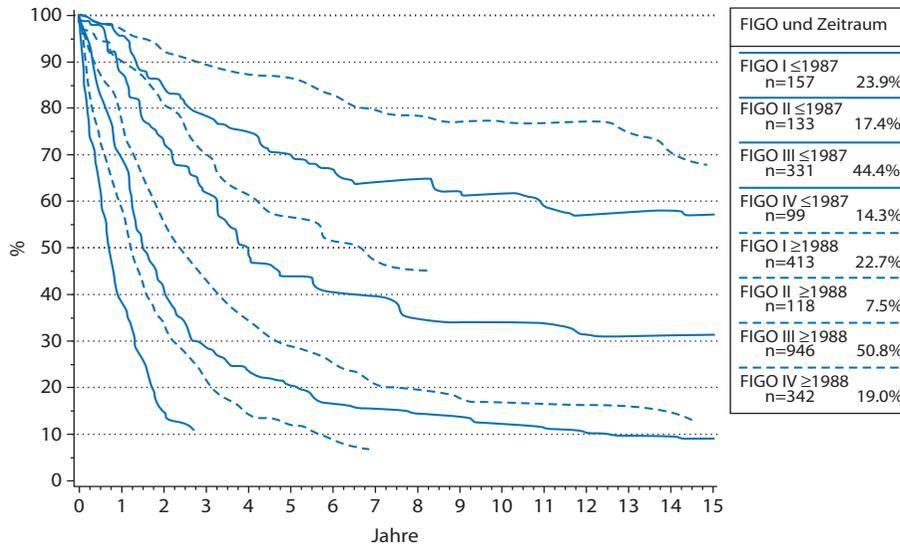
Der stark protektive Effekt einer vollständigen Tumoresektion auf das Überleben lässt sich klar ablesen. Auch eine durchgeführte Chemotherapie ist mit einem zunehmend signifikanten Überlebensvorteil assoziiert. Dieser Effekt reicht jedoch nicht an den durch eine radikale Operation erzielbaren Effekt heran.

Tab. 1.6. Cox-Regressionsmodell zum Gesamtüberleben mit allen signifikanten biologischen und therapeutischen Einflussfaktoren

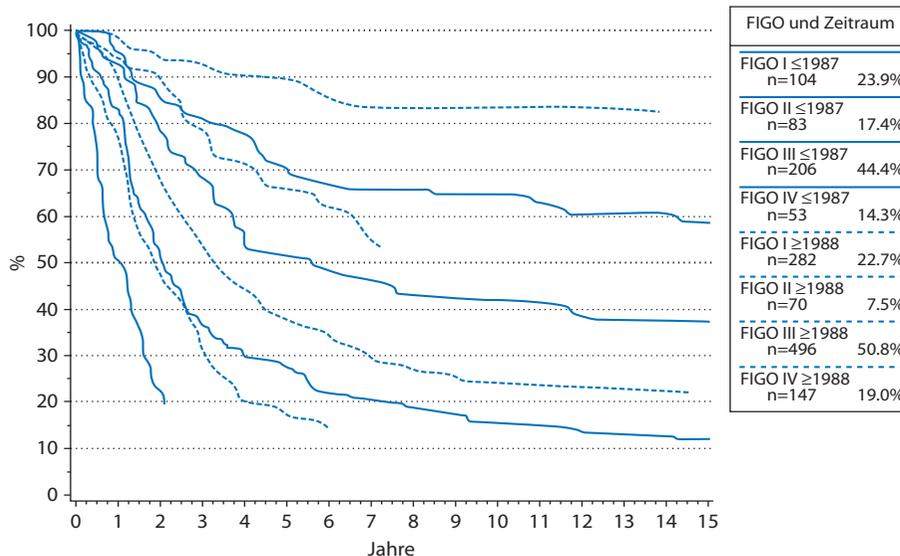
Parameter	Zielvariable: Überleben; n=4341 (verstorben: n=3047)	
	Relatives Risiko (RR)	p-Wert
Alter		<0,0001
<50 Jahre	Referenz	
50–59 Jahre	1,41	
60–69 Jahre	1,94	
≥70 Jahre	3,08	
FIGO-Stadium		<0,0001
FIGO I	Referenz	
FIGO II	1,77	
FIGO III	2,93	
FIGO IV	4,56	
Grading		<0,0001
G1	Referenz	
G2	1,76	
G3	1,89	
Histologie		<0,0001
Seröses Adenokarzinom	Referenz	
Muzinöses, endometrioides, klarzelliges Karzinom	1,06	
Adenokarzinom nos, undifferenziertes Karzinom	1,03	
Keimzell-, Keimstrang-Stroma-Tumoren	0,51	
Multiple Histologien	0,95	
Chemotherapie		<0,0001
Keine Chemotherapie	Referenz	
Chemotherapie ja (vor 1988)	0,86	
Chemotherapie ja (ab 1988)	0,63	
Operationsradikalität		<0,0001
Tumorrest >2 cm	Referenz	
Radikale OP (makroskopisch kein Tumorrest)	0,38	
Tumorrest ≤2 cm	0,65	
Keine Operation	1,89	

Untersucher, aber nicht signifikanter Faktor: Radiotherapie.

1.2 · Daten aus dem Tumorregister München (TRM)



■ **Abb. 1.9.** Relatives Überleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium getrennt für die Zeiträume vor und ab 1988



■ **Abb. 1.10.** Relatives Überleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium für die Altersgruppe <65 Jahre getrennt für die Zeiträume vor und ab 1988

1.2.4 Analysen in Abhängigkeit von Klinikbehandlungszahlen

Häufig werden qualitativ unterschiedliche Behandlungsergebnisse mit unterschiedlicher »workload« bzw. mit unterschiedlichem »hospital volume«, also mit der Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen, begründet. Die vorliegenden Versorgungsergebnisse sollen daher

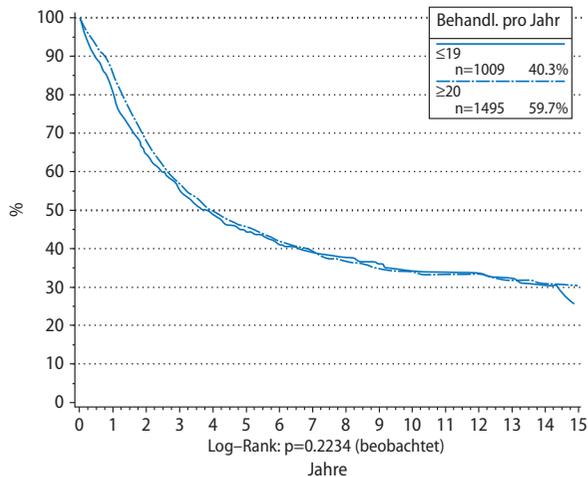
mit einer Analyse von Klinikgruppen nach Behandlungszahlen beleuchtet werden. Die Einteilung nach Klinikbehandlungszahlen erfolgte in 2 Gruppen: Kliniken bzw. Abteilungen mit weniger als 20 Patientinnen pro Jahr bzw. mit 20 oder mehr behandelten Patientinnen pro Jahr. In ■ Abb.1.11 ist das relative Überleben von Patientinnen dieser beiden Klinikgruppen dargestellt.

Tab. 1.7. Cox-Regressionsmodell zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung von Klinikvolumina

Parameter	Zielvariablen			
	Unter Berücksichtigung von Klinikvolumina und OP-Radikalität n=2492 (verstorben: n=1597)		Unter Berücksichtigung von Klinikvolumina ohne OP-Radikalität n=2492 (verstorben: n=1597)	
	Relatives Risiko (RR)	p-Wert	Relatives Risiko (RR)	p-Wert
Alter		<0,0001		<0,0001
<50 Jahre	Referenz		Referenz	
50–59 Jahre	1,24		1,29	
60–69 Jahre	1,70		1,79	
≥70 Jahre	2,70		2,94	
FIGO-Stadium		<0,0001		<0,0001
FIGO I	Referenz		Referenz	
FIGO II	1,90		1,90	
FIGO III	3,46		4,59	
FIGO IV	4,86		7,51	
Grading		<0,0001		<0,0001
G1	Referenz		Referenz	
G2	1,95		2,12	
G3	2,26		2,38	
Histologie				
Seröses Adenokarzinom	Referenz	0,0002	Referenz	0,0001
Muzinöses, endometrioides, klarzelliges Karzinom	1,09		1,00	
Adenokarzinom nos, undifferenziertes Karzinom	0,93		0,96	
Keimzell-, Keimstrang-Stroma-Tumoren	0,31		0,26	
Multiple Histologien	0,95		0,92	
Chemotherapie		<0,0001		<0,0001
Keine Chemotherapie	Referenz		Referenz	
Chemotherapie ja (ab 1988)	0,67		0,69	
Operationsradikalität		<0,0001	^a	
Tumorrest (TR) >2 cm	Referenz			
Radikale OP (makroskopisch kein Tumorrest)	0,39			
Tumorrest (TR) <2 cm	0,64			
Keine Operation	1,12			
Klinikgruppe nach jährlicher Behandlungszahl		0,6094		0,3278
<20 Patienten pro Jahr	Referenz		Referenz	
≥20 Patienten pro Jahr	0,97		0,95	

Untersuchte, aber nicht signifikante Faktoren: Radiotherapie

^a Nicht im Modell.



■ **Abb. 1.11.** Relatives Überleben in Abhängigkeit von jährlichen Klinikbehandlungszahlen

Anhand der multivariaten Analyse (■ Tab. 1.7) lässt sich ebenfalls kein Einfluss von Klinikgruppen entsprechend ihrer Behandlungszahl auf das Überleben feststellen. Sowohl im Modell mit als auch im Modell ohne Berücksichtigung der Operationsradikalität ergeben sich nahezu identische Hazard Ratios für die verschiedenen Klinikvolumina, so dass die vollständige Tumorentfernung und nicht etwa der »Klinikfaktor hohe Behandlungszahl« von prognostischer Relevanz ist. Gleiche Ergebnisse liefern Modellierungen mit den nichtoperativen Therapiemodalitäten. Dies entspricht auch Ergebnissen aus anderen Regionen Deutschlands.

Wenn, wie dargelegt, die Leistungsfrequenz kein Maß für die Versorgungsqualität ist, insbesondere nicht für den wichtigsten Ergebnisqualitätsindikator, das Überleben, dann erscheinen auch Bemühungen um mehr Zentralisierung als wenig sinnvoll. Wenn also die Ergebnisqualität keine Abhängigkeit von der behandelten Patientinnenzahl zeigt, dann sind offensichtlich Struktur- und Prozessqualität auf einem flächendeckend vergleichbar hohen Niveau.

Zusammenfassung

In Deutschland steht der maligne Ovarialtumor derzeit an 5. Stelle in der Rangfolge der Inzidenz (nach Brustkrebs, Darmkrebs, Bronchialkarzinom und Karzinom des Gebärmutterkörpers) und ist somit nach dem Endometriumkarzinom der zweithäufigste maligne Genitaltumor der Frau.

Die Heilungsrate beim malignen Ovarialtumor zeigt in den Kollektiven vor und ab 1988 positive Veränderungen, vor allem in der Altersgruppe unter 65 Jahre. Diese positiven Veränderungen der Überlebensraten sind als Prognoseverbesserung zu interpretieren. Zurückzuführen ist diese Prognoseverbesserung auf Therapieeffekte (Einführung von Cis-/Carboplatin, Taxanen und vor allem zunehmende operative Radikalität), die sich auch in multivariaten Analysen bestätigen lassen. Klinikbehandlungszahlen zeigen keinen Effekt auf das Überleben.

Die dargestellten bevölkerungsbezogenen Versorgungsergebnisse sind vergleichbar mit anderen Regionen und den aktuell verfügbaren Ergebnissen der USA.

Literatur

- Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin D (2004) GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. Lyon, IARC Press
- Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, Berlin, 2008
- National Cancer Institute, Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A et al. (eds) (2006) SEER Cancer statistics review 1975–2003; based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006. Verfügbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/
- Robert Koch Institut (2006) Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie – Dachdokumentation Krebs: Interaktive Datenbankabfragen. Verfügbar unter: <http://www.rki.de/>
- Statistisches Bundesamt (2006) Todesursachen in Deutschland 2005. Verfügbar unter <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab19.php>
- Tumorregister München (2008) Verfügbar unter: <http://www.tumorregister-muenchen.de>

Anatomie und Embryologie

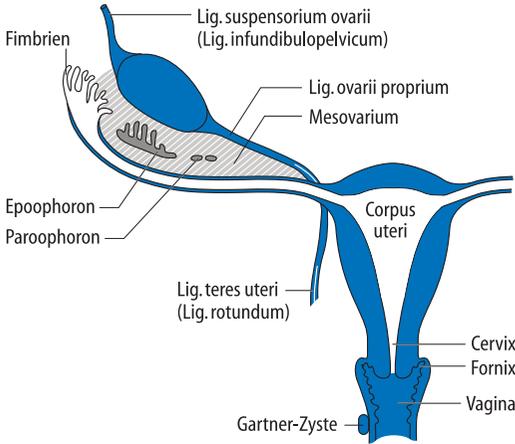
F. Kommoss

2.1 Anatomie – 18

2.2 Embryologie und Follikulogenese – 19

2.1 Anatomie

Bei neugeborenen Mädchen sind die Ovarien zunächst extrapelvin gelegen. Sie deszendieren bis zur Pubertät in das kleine Becken (präpubertale Größe: ca. 1,3×0,5×0,3 cm). Im Erwachsenenalter ist das Ovar ein paarförmig jeweils intraperitoneal an der seitlichen Wand des kleinen Beckens gelegenes mandelförmiges Organ

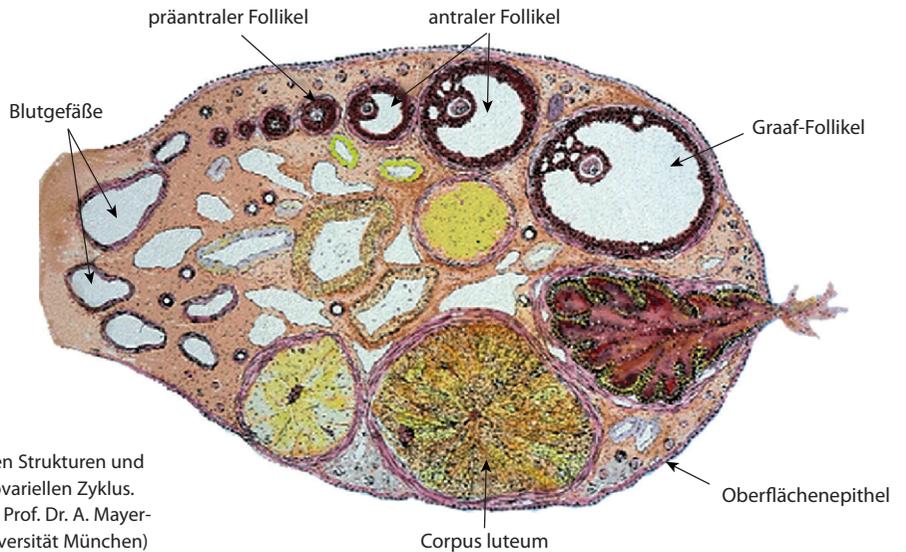


■ **Abb. 2.1.** Topographie des adulten inneren weiblichen Genitale einschließlich ovarieller und uteriner Haltestrukturen. Beachte das Lig. Ovarii proprium, das Lig. suspensorium ovarii sive infundibulopelvicum, das Mesovarium als Teil des Lig. latum, sowie das Lig. teres uteri sive rotundum

(Größe im reproduktionsfähigen Alter: ca. 3,5×2×1 cm, im Senium: ca. 1,5×0,5×0,5 cm). Die Ovarien liegen seitlich des Uterus und werden von verschiedenen Bandstrukturen gehalten: das Lig. Ovarii proprium zieht nach medial zum Tubenwinkel, das Lig. suspensorium ovarii sive infundibulopelvicum nach lateral zur Beckenwand, das Mesovarium als Teil des Lig. latum nach anterokaudal (■ **Abb. 2.1**).

Die Oberfläche des Ovars wird von einem einreihigen flachen oder kuboiden Epithel (»Keimdrüsenepithel«) bedeckt. Es handelt sich um ein spezialisiertes Mesothel mit der Fähigkeit zur Ausbildung von Abschnürungen, häufig mit (v. a. seröser) Müller-Metaplasie. Unterhalb des Oberflächenepithels befindet sich die Tunica albuginea, eine für die weißliche Farbe des Ovars verantwortliche Zone aus straffem kollagenreichem Bindegewebe, welche zur Tiefe hin kontinuierlich in das Stroma des Ovars übergeht. Das Ovar gliedert sich in den Cortex ovarii (Rinde) sowie die Medulla ovarii (Mark). Beide Zonen bestehen aus zellreichem Bindegewebe mit interstitiellen Zellen. In der Medulla liegt das Stroma ovarii, im Kortex finden sich zusätzlich die Ovarialfollikel (■ **Abb. 2.2**).

Die arterielle Versorgung der Ovarien erfolgt über die A. ovarica (im Lig. infundibulopelvicum, rechts aus Aorta bzw. links aus A. renalis entspringend) und den Ramus ovaricus der A. uterina (mit Lig. ovarii proprium) mit Anastomosierung im Bereich von Mesovar/Mesosalpinx.



■ **Abb. 2.2.** Die wichtigsten ovariellen Strukturen und ihre Veränderungen im Verlauf des ovariellen Zyklus. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. A. Mayerhofer, Anatomisches Institut der Universität München)

2.2 · Embryologie und Follikulogenese

Etwa 10 Arteriolen penetrieren den ovariellen Hilus, ziehen durch die Medulla und mit radiären Ästen in den Kortex. Die venöse Drainage erfolgt von einem hilären Plexus aus über die V. ovarica (im Lig. infundibulopelvicum, rechts in die V. cava, links in die V. renalis) sowie über uterine Venen (mit Lig. ovarii proprium). Die lymphatische Drainage erfolgt zu den oberen paraortalen Lymphknoten (entlang Lig. infundibulopelvicum), den pelvinen Lymphknoten (über Mesovar, entlang Lig. ovarii proprium) sowie zu den inguinalen Lymphknoten (entlang Lig. rotundum). Das Ovar verfügt über eine vegetative Innervation. Marklose sympathische Nervenfasern dringen durch den Hilus in Mark und Rinde vor und stehen in engem Kontakt mit glattmuskulären Stromazellen und Thekazellen.

2.2 Embryologie und Follikulogenese

Jedes Ovar entwickelt sich aus einem ortsständigen Teil (Follikel­epithel und Stroma ovarii) und einem eingewanderten Anteil (Keimzellen). Das Follikel­epithel leitet sich vom Oberflächenepithel, das ovarielle Stroma vom Mesenchym der Genitalleisten ab. Diese entstehen beidseits der Medianlinie zwischen Urniere und dorsalem Mesenterium durch Verdickung des Zölomepithels und des darunter liegenden Mesenchyms (Abb. 2.3).

Die Urkeimzellen liegen zunächst in der Wand des Dottersacks nahe der Allantois. Von dort aus wandern sie als Gonozyten zum dorsalen Mesenterium und dringen in der 6. embryonalen Entwicklungswoche in die Keimleisten ein (Abb. 2.4). Dies stimuliert die weitere Entwicklung der primitiven Gonade. Es erfolgt

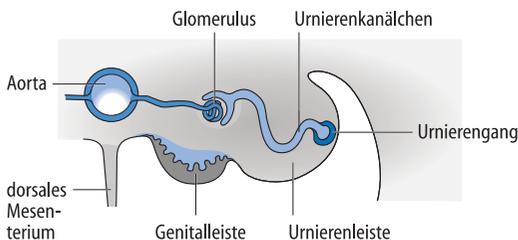


Abb. 2.3. Lagebeziehung zwischen embryonal entstehendem Ovar, Urniere und Genitalleiste. Die primitive Gonade liegt der Urniere ventral an. Sie entsteht aus einer Verdickung des Coelomepithels und des darunter liegenden Mesenchyms. Der longitudinale Urnierengang (Wolff-Gang) verläuft auf der Lateralseite der Urniere

eine starke mitotische Vermehrung und Weiterentwicklung der Keimzellen, nun als Oogonien bezeichnet (ca. 6 Mio.).

Vom Oberflächenepithel der unreifen Gonade aus dringen zunächst primäre, später sekundäre Keimstränge in das darunterliegende Mesenchym vor. Letztere umschließen als Prägranulosazellen die Urkeimzellen (Abb. 2.5).

In der Folge kommt es zu einer Abwärts- und Einwärtsbewegung der primitiven Gonade mit Annäherung und Verschmelzung der unteren Anteile der Müller-Gänge. Hierdurch bildet sich eine im Abdominalraum quergestellte Falte (Lig. latum uteri). Die Ovarien liegen nun dorsal dieser Falte (Abb. 2.6).

Die weitere gonadale Entwicklung führt zur Bildung von Primordialfollikeln (primäre Oozyte mit Follikel­epithel). Hiervon liegen am Ende der Fetalperiode ca. 1 Mio. vor. Postnatal setzt eine Degeneration ein auf zunächst ca. 400.000–500.000, vor und nach der Pubertät nochmals

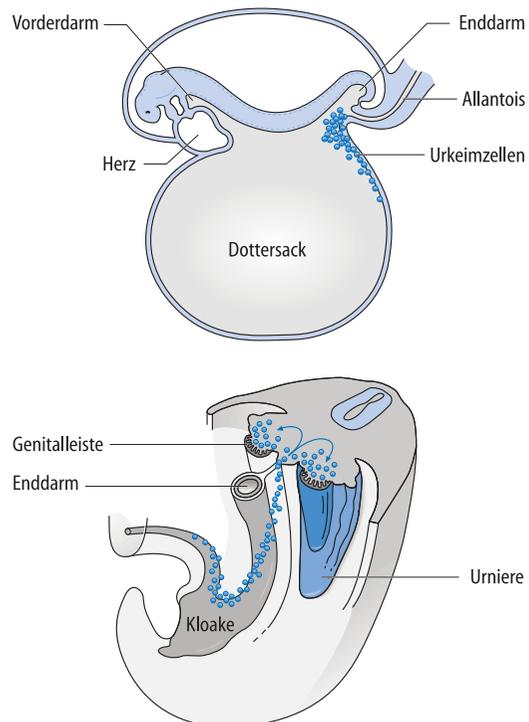


Abb. 2.4a,b. Wanderung der Urkeimzellen. **a** Embryo in der 3. Woche. Die Urkeimzellen liegen in der Wand des Dottersacks im Bereich des Allantoisabgangs; **b** Wanderung der Urkeimzellen über die Wand des Enddarms und das dorsale Mesenterium in die Genitalleiste