

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Die Therapie des invasiv epithelialen Ovarialkarzinoms
an der Frauenklinik der Technischen Universität
München im Zeitraum 01.01.2003 – 31.12.2007**

**Qualitätskontrolle, Prognosefaktoren und
Überlebenszeitanalyse**

Elsa S. Schultz-Gambard

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. B. Schmalfeldt

2. Priv.-Doz. Dr. B. Kuschel

Die Dissertation wurde am 06.09.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

1. Einleitung	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Leitlinien zur Therapie des invasiv epithelialen Ovarialkarzinoms	6
1.3 Qualitätssicherung	7
2. Fragestellung	10
3. Material und Methoden	11
3.1 Entstehung der Kohorte	11
3.2 Datenerfassung	12
3.3 Statistische Auswertung	13
4. Ergebnisse	15
4.1 Das Gesamtkollektiv: Patientinnen der Stadien FIGO I – IV	15
4.1.1 Verteilung der Patientinnen - und Tumorcharakteristika	15
4.1.2 Überlebenszeiten	16
4.2 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IA - IIA	19
4.2.1 Verteilung der Patientinnen- und Tumorcharakteristika	19
4.2.2 Operative Therapie	21
4.2.3 Zytostatische Therapie	23
4.2.4 Rezidive	24
4.2.5 Rezidivtherapie	25
4.2.6 Überlebenszeiten	26
4.2.7 Prognostische Faktoren	27

4.3. Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB-IV	28
4.3.1 Verteilung der Patientinnen- und Tumorcharakteristika	28
4.3.2 Operative Therapie	31
4.3.3 Zytostatische Therapie	36
4.3.4 Rezidive	37
4.3.5 Rezidivtherapie	46
4.3.6 Überlebenszeiten	48
4.3.7 Prognostische Faktoren	51
5. Diskussion	56
5.1 Qualität der Therapie im nationalen Vergleich	57
5.1.1 Operative Therapie und operatives Staging	58
5.1.1.1 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IA – IIA	58
5.1.1.2 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IIB – IV	63
5.1.2 Zytostatische Therapie	71
5.1.2.1 Zytostatische Therapie der Stadien FIGO IA – IIA	71
5.1.2.2 Zytostatische Therapie der Stadien FIGO IIB – IV	72
5.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Primärtherapie	72
5.1.4 Rezidivtherapie	76
5.1.4.1 Rezidivtherapie beim platinrefraktären Rezidiv	76
5.1.4.2 Rezidivtherapie beim platinsensiblen Rezidiv	78

5.2 Qualität der Therapie im internationalen Vergleich	79
5.2.1 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IA – IIA	80
5.2.2 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IIB – IV	82
5.3 Überlebenszeit	86
5.3.1 Überlebenszeiten im nationalen Vergleich	86
5.3.2 Überlebenszeiten im internationalen Vergleich	88
5.4 Stärken und Limitationen der Studie	89
6. Zusammenfassung	94
7. Literaturverzeichnis	99
8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	121
8.1 Tabellenverzeichnis	121
8.2 Abbildungsverzeichnis	125
9. Danksagung	127
10. Eidesstattliche Erklärung	128
Abkürzungsverzeichnis	129

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Ovarialkarzinome stehen 2006 mit 4,9% an fünfter Stelle aller weiblichen Krebsneuerkrankungen und sind mit 5,7% die fünft häufigste Ursache aller Krebssterbefälle bei Frauen. Das Lebenszeitrisiko für weibliche Einwohner Deutschlands an einem Ovarialkarzinom zu erkranken liegt derzeit bei 1,8%, d.h. eine von 54 Frauen in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs. Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu versterben ist 1,1%. In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter 2006 bei 68 Jahren (RKI, GeKiD, 2010). Nach Angaben des Tumor-registers München (TRM, 2006) liegt das mittlere Erkrankungsalter in der Region München/Oberbayern bei 62,8 Jahren und das mittlere Sterbealter bei 72,5 Jahren.

In starkem Zusammenhang mit dem Risiko an einer bösartigen Neubildung der Ovarien zu erkranken scheint die Dauer hormoneller Einflüsse zu stehen. So werden eine frühe Menarche und eine späte Menopause, Nulliparität, kurze Stillzeit, das polyzyklische Ovar-Syndrom sowie in der Postmenopause eine Hormonersatztherapie mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht, wohingegen Gravidität, lange Stillzeit und die Einnahme von Ovulationshemmern protektiv wirken sollen. Wie so häufig bei Malignomen steigt die Erkrankungsrate auch für Ovarialkarzinome mit zunehmendem Alter. Auch Umwelt- und Ernährungsfaktoren, insbesondere Adipositas, werden mit einer erhöhten Erkran-

kungswahrscheinlichkeit assoziiert (Manual Maligne Ovarialtumoren, 2010). Etwa 10% aller Ovarialkarzinome scheinen genetisch bedingt zu sein. Bekannte Mutationen beim hereditären Ovarialkarzinom (HOC) sind in den Genen BRCA1/2, TP53, MLH1, MSH2 oder MSH6 nachgewiesen. So tragen Frauen, deren Verwandte ersten Grades an einem Mamma- oder einem Ovarialkarzinom erkrankt sind oder die selbst bereits ein Mammakarzinom, Cervixkarzinom oder Kolonkarzinom hatten, sowie Frauen mit familiärer Häufung von kolorektalen Adenokarzinomen mit früher Erstmanifestation ein Lebenszeitrisiko von 15 - 40% (Runnebaum, 2007).

In den letzten 20 Jahren blieben die Erkrankungsraten in Deutschland annähernd konstant. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten in Deutschland hingegen waren im gleichen Zeitraum leicht abnehmend. Diese Entwicklung scheint auf die Umstellung der Codierung von ICD-9 auf ICD-10 im Jahre 1997/98, sowie auf einen Rückgang der altersstandardisierten Mortalität der Frauen unter 65 Jahre zurückzuführen zu sein (RKI, GeKiD, Manual Maligne Ovarialtumoren, 2010). Im Vergleich zur Kodierung nach der 9. Revision (ICD-9) ergaben sich nach ICD-10 für Krebs der Eierstöcke bis zu 2% niedrigere Sterbefallzahlen (RKI, GeKiD, Krebs in Deutschland, Methodische Aspekte, 2008)

Mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 11,4/100.000 liegt Deutschland 2006 gemeinsam mit England, Dänemark, Norwegen und Tschechien im internationalen Vergleich derzeit im oberen Drittel; die altersstandardisierte Mortalität von Frauen in Deutschland 2006 liegt mit 5,3/100.000 im internationalen Vergleich gemeinsam mit USA, Australien, Finnland, und der Schweiz im unteren Drittel. Die standardisierte Neuerkrankungsrate lag 2006 bei 15,8/100.000 für Europa und 11,4/100.000

weltweit. Die standardisierte Mortalitätsrate 2006 lag bei 8,0/100.000 für Europa und 5,3/100.000 weltweit.

Der positive Trend in den Mortalitätsraten ist zum großen Teil auf die Einführung der radikalen operativen Zytoreduktion, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (Engel, Schlesinger-Raab et al, 2010; FIGO 26th Annual Report, 2006), sowie auf eine verbesserte Versorgung auf der Grundlage von nationalen und internationalen Leitlinien zurückzuführen (Qualitätskontrolle AGO 2001 und 2004).

1.2 Leitlinien zur Therapie des invasiv epithelialen Ovarialkarzinoms

Die S2k Leitlinien der AGO-OVAR (Stand 6/2011) sehen beim *frühen Ovarialkarzinom FIGO I – IIA* zur operativen Therapie und zum operativen Staging, die Längsschnittlaparatomie vor, mit Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, Entnahme einer Peritonealzytologie, Biopsien aus auffälligen Regionen, Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) beidseits, hohe Adnexexstirpation beidseits (AE bds.), Hysterektomie (HE), mindestens infrakolische Omentektomie (OmE) und bei muzinösem oder un-klarem Tumortyp zusätzlich die Appendektomie.

Bei Patientinnen mit gesichertem Tumorstadium 1a und Grading G1 kann auf die Hysterektomie und die Entnahme der tumorfreien Adnexe verzichtet werden.

Über das operative Vorgehen hinaus wird für alle Patientinnen der High-Risk Gruppe eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie empfohlen.

Beim *fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB – IV* gehört zu den empfohlenen Maßnahmen der operativen Therapie und des operativen Staging die Längsschnittlaparatomie mit infragastrischer Omentektomie, bilaterale Adnektomie, Hysterektomie, Resektion des befallenen Peritoneums, Resektion der befallenen Darmanteile, Appendektomie bei muzinösem oder unklarem Subtyp, Oberbaucheingriffe, wenn hierdurch die Tumorlast reduziert werden kann und die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zur Vena renalis bei intraabdominal kompletter Tumorresektion.

Goldstandard zytostatischer Therapie der fortgeschrittenen Stadien ist die adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt sechs Zyklen alle drei Wochen (AGO-Ovar Leitlinien 2007-2011).

1.3 Qualitätssicherung

Seit dem Jahr 2000 überprüft die AGO-OVAR regelmäßig die Qualität der Diagnostik und Therapie maligner Ovarialkarzinome in Deutschland. In systematischen Erhebungen werden retrospektiv einzelne Items der operativen Therapie und des operativen Staging auf deren Vollständigkeit und Art der Chemotherapie im Sinne der Leitlinien geprüft. Eine Qualitätskontrolle aus dem dritten Quartal des Jahres 2001, bei welcher mehr als ein Drittel aller in diesem Zeitraum in Deutschland behandelten Patientinnen erfasst wurde, stellte fest, dass nur 35,5% aller Patientinnen mit einem Tumor im Stadium FIGO I - IIA eine leitliniengerechte Therapie erhalten hatten. Nur 12,1% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium hatten ein optimales operatives Staging erhalten; bei

21,4% fehlten vier Items oder mehr (Du Bois, Pfisterer & Kellermann, 2001). Bei den Patientinnen mit einem Tumor im fortgeschrittenen Stadium FIGO IIB-IV konnte in 61,4% eine operative Tumorreduktion auf unter 1 cm bzw. eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden, doch nur $\frac{3}{4}$ von ihnen erhielten den Chemotherapiestandard. Die Untersuchung zeigt ebenfalls, dass Patientinnen, die keine Standardtherapie erhielten, ein 2,59-fach erhöhtes Sterberisiko hatten (HR:2,59; 95% KI 1,86 - 3,60; $p < 0,0001$). Dies wird von einer Erhebung der Qualitätssicherung aus dem dritten Quartal 2004 bestätigt (Du Bois, Lamparter & Pfisterer, Q III 2004).

Eine Qualitätskontrolle aus dem Jahr 2000, bei welcher ca. ein Drittel aller im dritten Quartal an einem späten Ovarialkarzinom behandelten Patientinnen erfasst wurden, zeigte, dass etwa 65% eine Versorgung nach den aktuellen Leitlinien erhalten hatten und dass die Versorgung vor allem in Kliniken, die nicht an Studien teilnahmen, mangelhaft gewesen war (DuBois et al., 2001).

In einem Vergleich der Untersuchungsergebnisse von Qualitätskontrollen von 2001 und 2004 zeigte sich insgesamt eine deutliche Qualitätsverbesserung: bei Frühstadien erhielten 2001 noch 80,6% keine Standardtherapie, 2004 waren es nur noch 67,2%. Diese Verbesserung ließ sich insbesondere auf eine Verbesserung des operativen Staging und der operativen Zytoreduktion bei Frühstadien zurückführen. Bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen lag es an einer Erhöhung der Anzahl tumorfrei operierter und mit Carboplatin/Paclitaxel behandelte Patientinnen (Du Bois, Rochon, Lamparter et al., 2005).

Das Ziel der AGO-OVAR, die Qualität der Versorgung von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen durch regelmäßige eigene Qualitätskontrollen und regelmäßiger Veröffentlichung der aktuellen Leitlinien, sowie die Bedeutung der internen Qualitätskontrolle zu verbessern, scheint einen positiven Effekt zu haben, weist aber zugleich auch auf die immer noch große Anzahl suboptimaler operativer Stagings, sowie auf die noch immer große Anzahl von Patientinnen mit postoperativem Tumorrest über 10 mm hin. In der Studie ACTION wurde ebenfalls festgestellt, dass nur etwa ein Drittel der Patientinnen ein optimales operatives Staging erhielten, und dass die Qualität des operativen Staging einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt (Trimbos, Vergote et al, 2003).

In Anbetracht der Tatsache, dass die Größe des post-operativen Tumorrestes der wichtigste Einflussfaktor auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben ist (Wimberger et al, 2010; Vergote et al, 2010; Du Bois, Pfisterer, Reuss et al, 2009; Bristow et al, 2002; Eisenkop et al., 1998; Colombo et al. 2009; Chi 2001) und die Durchführung einer State-of-the-Art-Therapie einen größeren Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat als deren Allgemeinzustand, das Vorhandensein von Komorbiditäten oder Zweitmalignomen, die Aszitesmenge bei Erstdiagnose, der histologischer Subtyp oder das Grading (Du Bois, Rochon, Lamparter et al, 2005) scheint es von größter Relevanz für die Optimierung der Behandlungsergebnisse, systematisch zu untersuchen, wo genau Verbesserungspotential existiert und wo bzw. wie es umsetzbar ist.

2. Fragestellung

In einer retrospektiven Analyse wird die Qualität der Therapie von Patientinnen, die im Zeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2007 mit einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom diagnostiziert wurden und in diesem Zeitraum in der Frauenklinik der TU München primär operativ behandelt wurden, untersucht.

Die Analyse erfolgt aufgrund der Unterschiede in Therapie und Prognose getrennt für die Frühstadien IA-IIA und die fortgeschrittenen Stadien IIB - IV.

Folgende Fragestellungen sollten untersucht werden:

1. Wie setzt sich das jeweilige Kollektiv bezüglich Patientinnencharakteristika und Tumorcharakteristika zusammen?
2. Welche Maßnahmen zur operativen Zytoreduktion und zum operativen Staging erfolgten?
3. Welche zytostatische Therapien wurde angewandt?
4. Entspricht das Vorgehen den Leitlinien der AGO-OVAR, und welche Faktoren haben Einfluss auf die Einhaltung der Leitlinien?
5. Entsprechen die Behandlungsergebnisse den Vorgaben für ein gynäkologisches Krebszentrum und wie erscheinen sie im nationalen und im internationalen Vergleich?
6. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Dauer der rezidivfreien Zeit und das Gesamtüberleben?

3. Material und Methoden

3.1 Entstehung der Kohorte

Im Zeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2007 wurden insgesamt 225 Patientinnen aufgrund eines Ovarialtumors in der Frauenklinik der TUM behandelt. Es wurden 56 Patientinnen aus der Qualitätskontrolle und Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen. Nicht in die Untersuchungskohorte aufgenommen wurden:

30 Patientinnen, die kein invasiv epitheliales Ovarialkarzinom hatten, davon hatten

19 Patientinnen einen LMP Tumor,

7 Patientinnen einen Keimstrangtumor,

2 Patientinnen einen Tumor anderen Ursprungs,

2 Patientinnen eine benigne Raumforderung,

13 Patientinnen, die keine primär operative Behandlung bzw. keine Komplettierungs-Operation in der Frauenklinik der TUM erhalten hatten, d.h. extern operiert wurden

11 Patientinnen, die inoperabel waren und

2 Patientinnen, deren Datensätze inkomplett blieben.

Diese gingen somit nicht in die Qualitäts- und Überlebenszeitanalyse mit ein.

Es wurden somit die Datensätze von insgesamt N = 169 Patientinnen ausgewertet, die im Zeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2007 die Erstdiagnose eines invasiv epithelialen Ovarialkarzinoms erhalten hatten und in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt worden waren. Als solche galten auch alle Patientinnen, die in einem anderen Krankenhaus bereits operiert worden waren und in der Frauenklinik der TUM eine Komplettierungsoperation erhalten hatten, sowie all jene, die extern operativ und zytostatisch anbehandelt worden waren und in der Frauenklinik der TUM eine Komplettierungsoperation erhalten hatten.

3.2 Datenerfassung

Für alle Patientinnen, die in der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialtumor behandelt wurden, existiert seit den 80-er Jahren die Datenbank „OVCA“. Hier werden klinisch relevante Daten wie Alter, Art der Erkrankung, Histopathologie, operative und zytostatische Behandlung und Krankheitsverlauf von Patientinnen erfasst. Die Daten der Patientinnen, die im Untersuchungszeitraum die Erstdiagnose „Ovarialkarzinom“ erhalten hatten und in der Frauenklinik der TUM eine primär operative Behandlung erhalten hatten, waren teilweise bereits in der Datenbank eingetragen. Diese wurden anhand von Operationsberichten, Arztbriefen, Pathologiebefunden, Patientenakten, etc. auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit geprüft und, falls notwendig, verbessert bzw. komplettiert. Anhand des SAP und Listen aus der Abrechnungsstelle wurden Patientinnen, die noch nicht in der Datenbank eingetragen waren, erfasst. Ihre Daten wurden aus Operationsberichten, Arztbriefen, Pathologiebefunden, Patientenakten recherchiert und in die OVCA-Datenbank übertragen.

Darüber hinaus wurden Daten über den Krankheitsverlauf einer Patientin regelmäßig aus aktuellen SAP Einträgen, aus Tumorboard-Konferenz-Berichten, aus aktuellen Einträgen des Tumorregisters München (TRM), sowie aus den Antworten der schriftlichen Anfragen bei den weiterbehandelnden Ärzten und dem zuständigen Einwohnermeldeamt von Herbst 2008 bis Herbst 2010 erhoben und in die OVCA-Datenbank eingegeben.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in dem Programm PASW Statistics 18. Prozentangaben wurden nach der üblichen Methode auf- und abgerundet und ergeben somit gelegentlich in der Summe $>$ oder $<$ 100%.

Zunächst wurden deskriptive Analysen der gesamten Untersuchungskohorte, sowie der Patientinnen-Daten getrennt nach Früh- und fortgeschrittenen Stadien hinsichtlich Alter und Tumorcharakteristika erstellt.

Für die Gruppen Frühstadien und fortgeschrittene Stadien erfolgte eine getrennte deskriptive Analyse einzelner Items operativer Therapie, operativen Stagings und zytostatischer Therapie.

Die Analyse der rezidivfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode, jeweils getrennt für Früh- und fortgeschrittene Stadien.

Patientinnen, deren Krankheitsstatus bzw. Überlebensstatus im Beobachtungszeitraum unbekannt blieb, gingen als zensiert in die Rechnung mit ein.

Als *rezidivfreie Zeit* wurde das Intervall zwischen Primäroperation bzw. Komplettierungsoperation und klinisch bzw. histopathologisch

gesichertem Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache definiert.

Als *Überlebenszeit* wurde die Zeit zwischen Primäroperation bzw. Komplettierungsoperation und Tod jeglicher Ursache gewertet.

Die rezidivfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit wurde für die fortgeschrittenen Stadien in den Subgruppen der Patientinnencharakteristika und Tumorcharakteristika mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und Unterschiede mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ gewählt. Als Tendenz wurde $p > 0,05$ und $\leq 0,1$ gewertet. Lag ein signifikanter Unterschied in den Kurvenverläufen vor und wies die entsprechende Subgruppe mehr als zwei Ausprägungen auf, so erfolgte der paarweise Vergleich.

Die Analyse auf signifikante Unterschiede erfolgte für stetige Variablen mit dem U-Test nach Mann-Whitney und für nominale und ordinale Parameter mit dem Chi-Quadrat-Test. Alle Tests waren zweiseitig.

Lag bei der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss einer Subgruppe auf die progressionsfreie Überlebenszeit bzw. die Gesamtüberlebenszeit vor, so wurde der entsprechende Parameter anhand der Cox-Regressionsanalyse auf Unabhängigkeit geprüft.

Die Bedeutung unabhängiger prognostischer Faktoren wurde in der Cox-Regression mithilfe von Signifikanz und Hazard Ratio ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1 Das Gesamtkollektiv: Patientinnen der Stadien FIGO I – IV

4.1.1 Verteilung der Patientinnen - und Tumorcharakteristika

Das mediane Alter der Patientinnen mit einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom, welche in der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 2003-2007 operativ behandelt wurden, betrug 63 Jahre, mit einem Häufigkeitsgipfel in der Subgruppe 60-69 Jahre. Von den 169 Patientinnen hatten 29 (17,3%) ein Ovarialkarzinom im Frühstadium FIGO I-IIA und 140 (82,7%) im fortgeschrittenen Stadium FIGO IIB-IV. Von diesen hatten 87,2% (und damit 73,2% aller Patientinnen) ein FIGO-Stadium IIIC oder IV. Der Großteil der Tumore war vom serösen Subtyp (57,4%) und Differenzierungsgrad G3 (67,8%).

Zu Einzelheiten der Zusammensetzung des Kollektivs siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Zusammensetzung des gesamten untersuchten Patientinnenkollektivs (N = 169) hinsichtlich FIGO, Grading, Subtyp und Alter

FIGO	Anzahl	Prozent	Grading	Anzahl	Prozent
I	1	0,6	1	8	4,8
IA	14	8,3	2	40	24
IB	2	1,2	3	113	67,8
IC	11	6,6	4	6	3,6
IIA	1	0,6	k.A.	2	1,2
IIB	3	1,8	gesamt	169	100
IIC	5	3,0			
IIIA	2	1,2			
IIIB	8	4,8			
IIIC	90	54,0			
IV	32	19,2			
Subtyp	Anzahl	Prozent	Altersgruppe	Anzahl	Prozent
serös	97	57,4	< 50 Jahre	37	22,2
muzinös	8	4,7	50 - 59 Jahre	37	22,2
endometroid	27	16,0	60 - 69 Jahre	53	31,8
klarzellig	6	3,6	70 - 79 Jahre	34	20,4
undifferenziert	9	5,3	> 80 Jahre	9	5,4
niedrig differenziert	6	3,6	gesamt	169	100
Müller'sche Mischtumore	8	4,7			
Brenner-Tumor	1	0,6	Median	63	
k. A.	7	4,1	Spannweite	65 (23-88)	
gesamt	169	100			

4.1.2 Überlebenszeiten

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 40 Monaten. Das mediane Überleben aller im Hause an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom primär operativ behandelten Patientinnen FIGO I-IV beträgt 40 Monate (95% KI: 27,7-51,2). Zum Zeitpunkt der Auswertung lebten noch 52,7% aller in die Auswertung eingegangenen Patientinnen.

Die 3-Jahre-Überlebensrate (3-JÜR) liegt bei 52,2%, die 5-Jahre-Überlebensrate (5-JÜR) bei 40% nach Kaplan-Meier.

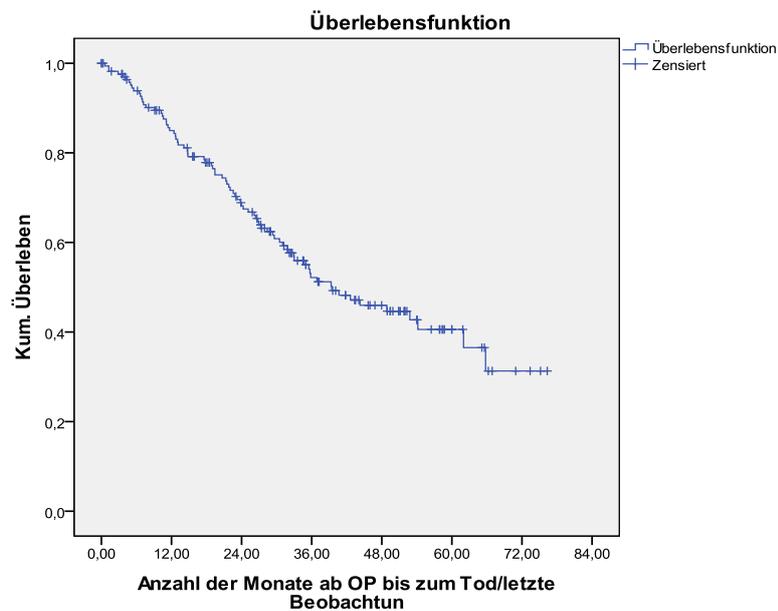


Abb. 1: Gesamtüberleben der Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom, die 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM operativ behandelt wurden

Teilt man das Gesamtkollektiv in die Untergruppen FIGO I, II, III und IV auf, so ergibt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen Früh- und fortgeschrittenen Stadien ($p > 0,0001$) (siehe Abb. 2).

Die 28 Patientinnen mit FIGO-Stadium I haben eine 3-JÜR von 90% sowie eine 5-JÜR von 70% nach Kaplan-Meier. Ihre mittlere Überlebenszeit beträgt 65 Monate (95% KI: 56,3-73,7). Der Median der Überlebenskurve wird im Beobachtungszeitraum nicht erreicht.

Für die neun Patientinnen mit Stadium FIGO II wurde eine 3-JÜR von 89,9% eine 5-JÜR von 89,9% nach Kaplan-Meier, sowie eine mittlere Überlebenszeit von 59 Monaten (95% KI: 45,5-72,4) errechnet. Der Median der Überlebenskurve wird nicht erreicht.

Für die 100 Patientinnen mit FIGO-Stadium III beträgt die mediane Überlebenszeit 35,7 Monate (95% KI: 26,9 - 44,5), die mittlere Überlebenszeit 40 Monate (95% KI: 34,6 - 46,0). Die 3-JÜR liegt bei 48,8% und die 5-JÜR für diese Patientinnen bei 35%.

Für die 32 Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom FIGO IV beträgt die Mediane Überlebenszeit 23 Monate (95% KI: 17,68-28,7). Die 3-JÜR liegt bei 31% und die 5-JÜR bei 25% nach Kaplan Meier.

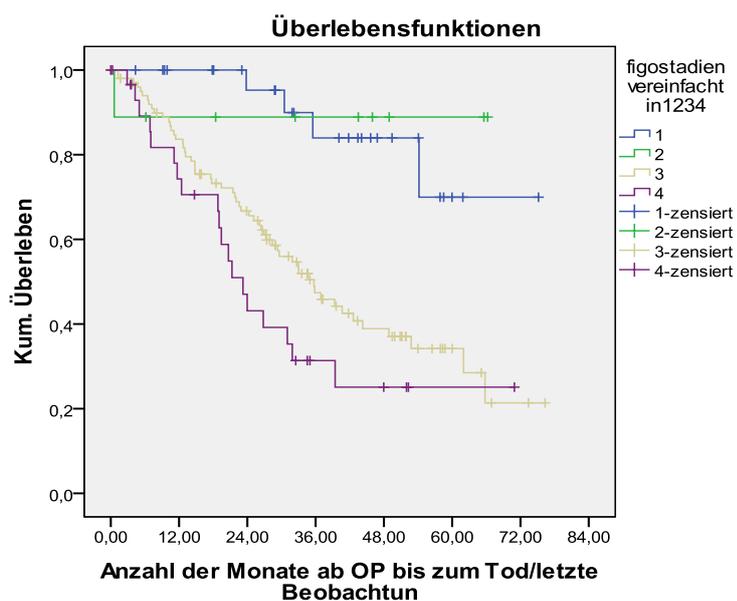


Abb. 2: Gesamtüberleben der Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom die 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM operativ behandelt wurden in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

4.2 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IA - IIA

4.2.1 Verteilung der Patientinnen- und Tumorcharakteristika

Insgesamt 29 Patientinnen mit einem invasiven epithelialen Ovarialkarzinom FIGO IA - IIA wurden in dem Zeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2007 in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt. Vier der Patientinnen waren der Low-Risk Gruppe zuzuordnen (FIGO IA, G1, nicht klarzellig, geringe Aszitesmenge), während 25 Patientinnen zur High-Risk Gruppe (FIGO IB - IIA und/oder G > 1 und/oder klarzelliger Subtyp) gehörten. Nicht ganz die Hälfte der Patientinnen hatten ein Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IA (n = 14), etwas mehr als die Hälfte hatte einen mäßig differenzierten Tumor G2 (n = 15) und jeweils ca. ein Drittel der Tumore waren vom serösen (n = 10) oder endometroiden (n = 10) Subtyp.

Zu den Einzelheiten siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Patientinnen- und Tumorcharakteristika, der an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im Frühstadium in der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 2003-2007 primär operativ behandelten Patientinnen

FIGO			Grading		
I	1	3,4%	1	4	13,8%
IA	14	48,3%	2	15	51,7%
IB	2	6,9%	3	10	34,5%
IC	11	37,9%	gesamt	29	100 %
II A	1	3,4%			
gesamt	29	100 %			
Nodalstatus			Subtyp		
N0	27	93,1%	serös	10	34,5%
Nx	2	6,9%	muzinös	4	13,8%
gesamt	29	100 %	endometrioid	10	34,5%
			klarzellig	2	6,9%
			Brenner Tumor	1	3,4%
			k.A.	2	6,9%
			gesamt	29	100 %
Aszitesmenge b. Erstdiagnose			Altersgruppe		
keine	17	58,6%	< 50	10	34,5%
< 500 ml	0		50 - 59	10	34,5%
> 500 ml	1	3,4%	60 - 69	5	17,2%
k.A.	11	37,9%	70 - 79	3	10,4%
gesamt	29	100 %	80 +	1	3,4%
			Median	63(23-88)	
CA125 Menge b. ED (U/ml)					
0 -70	11	37,9%			
70 -130	6	20,7%			
130 - 400	4	13,8%			
400 - 1000	3	10,3%			
k.A.	5	17,2%			

4.2.2 Operative Therapie

Tabelle 3: Häufigkeiten der einzelnen OP-Charakteristika der Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium an der Frauenklinik der TUM (N=29)

Art der Operation	Anzahl	Prozent
Komplettierungsoperation	13	44,8%
radikale Primäroperation	16	55,2%
Operativer Zugangsweg		
Längsschnitt	26	89,7%
Querschnitt	3	10,3%
Radikalität		
mind. HE, AE bds, OmE, pelvine und paraaortale LNE	26	89,7%
mind. HE, AE bds, OmE und suboptimale oder fehlende LNE	1	3,4%
fertilitätserhaltend	1	3,4%
unvollständig erfasste LNE	1	3,4%
Art der Lymphonodektomie		
pelvine und paraaortale LNE	27	93,1%
LK Sampling	1	3,4%
keine Angaben	1	3,4%
Peritonealzytologie		
k.A.	9	31,0%
negativ	14	48,3%
positiv	2	6,9%
verdächtig	2	6,9%
nicht durchgeführt	2	6,9%
Peritoneal PE	29	100 %
Darmresektionen		
keine Angaben	1	3,4%
ohne Darmanastomose	26	89,7%
mit Darmanastomose	2	6,9%
Enterostoma	0	0%
Operationsergebnis		
tumorfrei	29	100%
mediane OP-Dauer (min)	212 (60/300)	
mediane Anzahl benötigter EKs	0 (0-4)	

Von den 29 Patientinnen erhielten 13 keine radikale Primäroperation, sondern eine Komplettierungsoperation. Davon waren sechs Patientinnen außerhalb inkomplett operiert und nach Diagnosestellung in die Frauenklinik der TUM verlegt worden. In zwei Fällen ergab der Schnellschnitt einen benignen Befund bzw. ein LMP, während die endgültige histologi-

sche Aufarbeitung aber ein invasiv epitheliales Ovarialkarzinom diagnostizierte. Bei einer Patientin wurde in einem anderen Krankenhaus zuvor bei V.a. Endometroidzyste eine Exstirpation vorgenommen. In vier Fällen blieben die Gründe unbekannt.

Insgesamt erhielten 26 Patientinnen (89,7%) eine operative Zytorreduktion und operatives Staging nach den Vorgaben der offiziellen Leitlinien. Sieht man vom operativen Zugangsweg ab, so wurden 27 Patientinnen (93,2%) nach den Vorgaben der Leitlinien behandelt. Alle Patientinnen, die querschnittlaparotomiert wurden, hatten ihre Primäroperation in einem anderen Krankenhaus gehabt. Alle Patientinnen, die in der Frauenklinik der TUM operiert wurden, erhielten eine Längsschnittlaparotomie. Eine Patientin der Low-Risk Gruppe wurde auf eigenen Wunsch fertilitätserhaltend operiert. In einem Fall lagen keine Informationen über die Art der Lymphonodektomie vor. In dem einen Fall, in dem von den Leitlinien zum operativen Staging abgewichen worden war, hatte die Patientin, trotz ausführlicher Aufklärung, auf ein Lymphknotensampling bestanden.

Alle 29 Patientinnen wurden makroskopisch tumorfrei operiert.

Bei drei der 29 Patientinnen traten intra- und postoperativen Komplikationen auf, s. Tabelle 4.

Die Mortalität ist 0%.

Tabelle 4: Häufigkeiten intra- und postoperativer Komplikationen bei operativer Zytoreduktion und operativem Staging von Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium

Komplikationen:		
perioperative Komplikation	1	(3,4%)
Letalität	0	
Thrombose/Embolie	0	
Wundheilungsstörung	1	(3,4%)
Fistel/Pankreatitis	0	
Nachblutungen	1	(3,4%)
Anastomoseninsuffizienz	0	
Ileus / Subileus	0	

4.2.3 Zytostatische Therapie

Von den 29 Patientinnen, die mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium in der Frauenklinik der TUM von 01.01.2003 bis 31.12.2007 primär operativ behandelt wurden, erhielten 22 (74,8%) eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie über sechs Zyklen. Davon bekamen 13 (44,2%) eine zytostatische Monotherapie mit Carboplatin und neun (30,6%) eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, jeweils in der empfohlenen Dosierung mit AUC 5 bzw. Paclitaxel 175 mg/m² KOF. Sechs Patientinnen erhielten keine Chemotherapie. Hierzu gehörten vier Patientinnen der Low-Risk-Gruppe, sowie eine Patientin in sehr schlechtem AZ, deren Familie eine zytostatische Therapie abgelehnt hatte. In einem Fall sind die Gründe für Nichterhalt der Chemotherapie unklar geblieben. In einem anderen Fall ist die Datenlage zur zytostatischen Therapie inkomplett. Somit erhielten insgesamt 88,4% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium eine zytostatische Therapie entsprechend der Leitlinien bzw. keine Chemotherapie bei Low-Risk.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Chemotherapieschemata bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium, Frauenklinik der TUM

Art der adjuvanten Chemotherapie		
Carboplatin mono	13	44,2%
Carboplatin u. Paclitaxel	9	30,6%
keine Ctx	5	17,2%
k. A.	2	6,9%

Die kombinierte Analyse von operativem Vorgehen und adjuvanter Therapie ergab, dass 82,8% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium eine State-of-the-Art Therapie sowie ein optimales operatives Staging nach den aktuellen AGO Leitlinien erhalten hatten.

88,4% wurden tumorfrei operiert und erhielten eine optimale Chemotherapie bzw. keine Chemotherapie bei Low-Risk.

4.2.4 Rezidive

Da in der OVCA-Datenbank die Dauer der adjuvanten Chemotherapie (Ctx) nicht erfasst wird, sondern lediglich der Zeitpunkt, an dem der erste Zyklus appliziert wurde, erfolgt die Einteilung in Früh- bzw. Spätrezidive auf dem Boden der Annahme, dass die Primärtherapie sechs Monate nach Erhalt des ersten Zyklus abgeschlossen worden ist. Folglich wurden alle Rezidive, die weniger als 12 Monate nach Gabe des ersten Zyklus diagnostiziert wurden, als Frührezidiv, und alle jene, die später als nach 12 Monaten nach Chemotherapiebeginn auftraten, als Spätrezidiv gewertet. Als rezidivfreie Überlebenszeit wurde die Zeit ab zytoreduktiver Operation bis zur Diagnosestellung eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache gewertet. Die Rezidivdiagnose wird klinisch oder histopathologisch gestellt. Der Zeitpunkt des Tumormarkeranstiegs vor einem Rezidiv wurde nicht als Ende der rezidivfreien Überlebenszeit gewertet.

Von den Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium (n = 29) hatten vier ein Rezidiv: drei Spätrezidive und ein Rezidiv nach fertilitätserhaltender Operation ohne Chemotherapie bei einer Low-Risk Patientin.

Der Median der rezidivfreien Überlebenszeit ließ sich nicht berechnen, da weniger als 50% der Patientinnen im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv hatten. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit liegt bei 65,25 Monaten (95% KI:55,8 - 72,7).

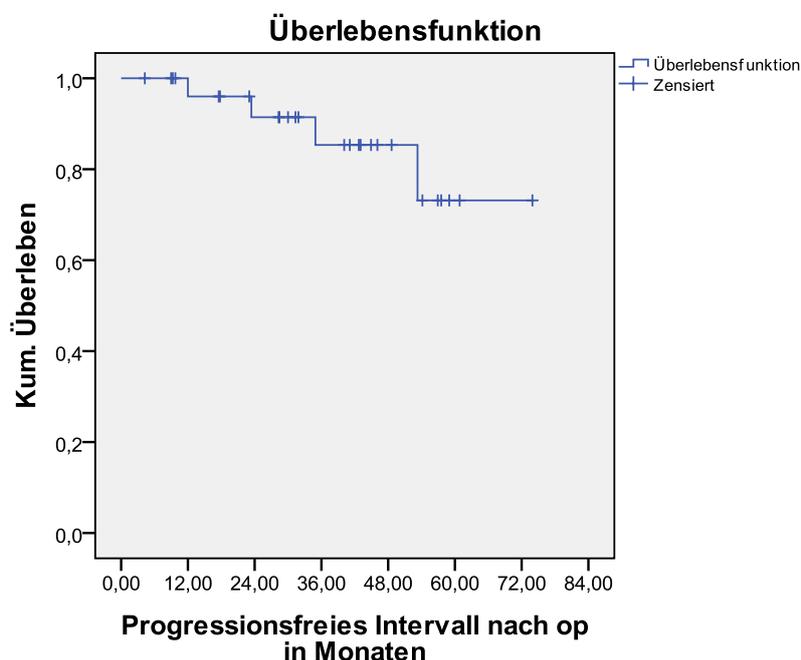


Abb. 3: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im Frühstadium, die in der Frauenklinik der TUM 2003-2007 primär operativ behandelt wurden (N=29)

4.2.5 Rezidivtherapie

Alle vier Patientinnen mit Rezidiv wurden erneut operiert. Die Patientin der Low-Risk Gruppe hatte bei Rezidiv ein Tumor-Stadium IB und G1

und wurde daher nicht zytostatisch weiterbehandelt. Die Patientinnen mit platinsensiblen Rezidiv erhielten Carboplatin/Paclitaxel als second-line Therapie. Eine Patientin lehnte eine weitere Chemotherapie ab.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Rezidivtherapien bei Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms im Frühstadium, die 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt wurden

Second line Therapie:	
Radiotherapie	0
keine Chemotherapie	2
Carboplatin/Paclitaxel	2
Rezidiv-OP:	
nein	0
ja, im Rdl	3
ja, e.m.	1

4.2.6 Überlebenszeiten

Im beobachteten Zeitraum traten vier Sterbefälle auf. Drei Todesfälle waren auf ein Rezidiv zurückzuführen, während in einem Fall die Todesursache unklar blieb.

Die mittlere Überlebenszeit ist 65 Monate (95% KI:57,2 - 73,9). Der Median der Überlebenskurve wurde im beobachteten Zeitraum nicht erreicht.

Es ergab sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 89% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72% nach Kaplan-Meier.

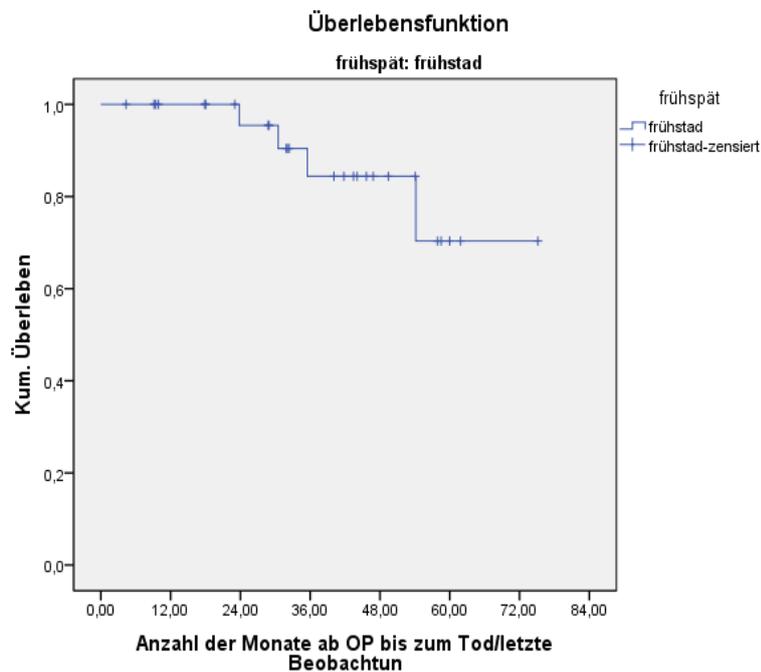


Abb. 4: Gesamtüberleben aller in der Frauenklinik der TUM 2003-2007 primär operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium

4.2.7 Prognostische Faktoren

Die Auswertung prognostischer Faktoren in der Gruppe der Patientinnen mit Frühstadium war aufgrund der geringen Anzahl der Fälle pro zu analysierendem Faktor nicht möglich.

4.3. Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB-IV

4.3.1 Verteilung der Patientinnen- und Tumorcharakteristika

In dem Zeitraum 01.10.2003 bis 31.12.2007 wurden 140 Patientinnen mit Erstdiagnose eines invasiv epithelialen Ovarialkarzinoms im Stadium FIGO IIB-IV in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt.

Das mediane Alter der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in diesem Stadium lag mit 64 Jahren nur ein Jahr höher als bei den Frauen mit einem Tumor im Frühstadium. Der Häufigkeitsgipfel der Gruppe lag bei 60 - 69 Jahren.

87,2% der Patientinnen hatten ein FIGO-Stadium IIIC - IV. Nahezu 2/3 der Patientinnen (64,3%) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Tumor im FIGO-Stadium IIIC mit ausgedehnten Peritonealkarzinosen (43,5% aller FIGO IIIC) außerhalb des kleinen Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen (56,5% aller FIGO IIIC). Weitere 22,9% hatten bei Erstdiagnose bereits ein metastasiertes Ovarialkarzinom.

Histopathologisch stellte der seröse Subtyp mit 61,9% den größten Anteil dar. Mit großem Abstand folgten der endometroide Subtyp mit 12,2%, ferner die undifferenzierten invasiv epithelialen Ovarialkarzinome (6,5%), das Karzinosarkom (5,8%), die niedrig differenzierten invasiv epithelialen Ovarialkarzinome (4,3%), sowie der klarzellige und der muzinöse Subtyp mit jeweils 2,9%.

Im Differenzierungsgrad überwogen die schlecht differenzierten G3 Tumore mit 73,6% gefolgt von den mäßig differenzierten G2 Tumore mit 17,9%.

Bei Erstdiagnose hatten 55 Patientinnen (39,6%) mehr als 500 ml Aszites im Bauchraum. Diese hatten meist einen serösen (n = 39), seltener einen endometrioiden (n = 7) Subtyp und fast immer ein FIGO-Stadium IIIC - IV (94,5%).

Zu den Einzelheiten der Tumor- und Patientinnencharakteristika siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Tumor- und Patientinnencharakteristika, von Patientinnen mit invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB - IV, die in der Frauenklinik der TUM zwischen 2003 - 2007 operativ behandelt wurden

FIGO	Anzahl	Prozent
IIB	3	2,1%
IIC	5	3,6%
IIIA	2	1,4%
IIIB	8	5,7%
IIIC	90	64,3%
IV	32	23,0%
gesamt	140	100%
Nodalstatus		
0	38	27,1%
1	65	46,4%
X	37	26,4%
Fernmetastasen		
0	57	40,7%
1	28	20,0%
X	55	39,3%
Histologie		
serös	87	61,9%
muzinös	4	2,9%
endometroid	17	12,2%
klarzellig	4	2,9%
undifferenziert	9	6,5%
Karzinom (Müller'scher Misch tumor)	8	5,8%
niedrig differenziert	6	4,3%
k. A.	5	3,6%
Grading		
1	4	2,9%
2	25	17,9%
3	103	73,6%
undifferenziert	6	4,3%
k. A.	2	1,4%
Aszites bei ED		
kein	24	17,3%
wenig	28	20,1%
> 500 ml	55	39,6%
k. A.	32	23,0%
CA125 Menge bei ED (U/ml)		
0 - 70	16	11,4%
70 - 130	16	11,4%
130 - 400	20	14,3%
400 - 1000	30	21,4%
> 1000	28	20,0%
k.A.	30	20,4%
Altersgruppe		
< 50	27	19,3%
50 - 59	27	19,3%
60 - 69	47	33,6%
70 - 79	29	20,7%
80 +	10	7,1%
medianes Alter	64	

4.3.2 Operative Therapie

Von den 140 Patientinnen, bei denen zwischen dem 01.01.2003 und dem 31.12.2007 die Erstdiagnose invasiv epitheliales Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium gestellt wurde, und die primär operativ behandelt wurden, erhielten 112 (81,3%) eine radikale Primäroperation in der Frauenklinik der TUM. Bei einer Patientin wurde intraoperativ aufgrund ausgedehnter Peritonealkarzinose die Indikation zur chemotherapeutischen Zytoreduktion gestellt. Diese Operation wurde als Explorativ-Laparotomie gewertet.

Eine Komplettierungsoperation erhielten 25 Patientinnen (17,3%). Von diesen waren acht Patientinnen außerhalb inkomplett operiert worden. Sie erhielten zwischen der Primäroperation und der Komplettierungsoperation eine Chemotherapie (Ctx) mit drei Zyklen Carboplatin/Paclitaxel; sie waren auswärts als inoperabel eingestuft worden. Von diesen acht Patientinnen wurde bei Komplettierung eine Patientin tumorfrei operiert; bei den sieben weiteren Patientinnen ergab sich ein Resttumor (RT) von 1 - 10 mm. Der mittlere Zeitraum zwischen Primäroperation und Komplettierungs-operation lag bei 1,4 Monaten, mit einer Spannweite von wenigen Tagen bis 4,3 Monaten.

138 Patientinnen (98,6%) erhielten ein leitliniengerechtes operatives Vorgehen, d.h. sie erhielten mindestens eine Hysterektomie (HE), eine bilaterale Adnektomie (AE) und erhielten eine infragastrische Omentektomie (OmE). Bei einer Patientin lagen keine Informationen zur Omentektomie vor. Eine weitere Patientin erhielt bei V.a. Magenkarzinom vom Krukenberg-Typ zunächst keine Omentektomie. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes, der Komorbiditäten und des weit fortgeschrittenen

Tumorstadiums wurde die Operation zu einem späteren Zeitpunkt auch nicht komplettiert.

Eine Darmresektion war bei 76 Patientinnen (51,2%) zur optimalen Zytoreduktion notwendig. Die häufigsten viszeralchirurgischen Eingriffe waren Sigmaresektion (n = 24), gefolgt von Kolektomie (n = 9), Hemikolektomie links (n = 5), Transversumresektion (n = 3), subtotale Kolektomie (n = 6), Hemikolektomie rechts (n = 4), Dünndarmresektion oder Dünndarmteilresektion - meist Ileum (n = 6), Ileocoecalpol (n = 2), Billroth 2 (n = 2), Pankreasteilresektion (n = 3), Splenektomie (n = 2). Von 76 Patientinnen, die Darmanastomosen erhielten, hatten drei postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz (3,9%).

Eine Appendektomie wurde immer angestrebt. Von den fünf Patientinnen, die keine Appendektomie erhielten, hatten vier einen serösen und eine einen endometrioiden Subtyp.

Bei 39 Patientinnen (27,9%) wurden keine Lymphknoten entnommen. Die häufigste Begründung hierfür war ein post-operativ verbleibender Tumorrest > 20 mm und makroskopisch keine Lymphknotenvergrößerung. In einzelnen Fällen wurde eine fehlende Lymphonodektomie mit Aetas, intraoperativer Kreislaufinstabilität oder schlechtem AZ begründet. Eine Spül- bzw. Asziteszytologie wurde in 75% der Fälle durchgeführt. Davon waren 20% positiv und 10% verdächtig auf maligne Zellen. Bei allen der im Hause operierten Patientinnen wurden Proben aus auffälligem Gewebe sowie unauffälligem Peritoneum entnommen.

Knapp 70% aller Patientinnen erhielten eine operative Zytoreduktion auf < = 10 mm. Davon waren 35% (n = 48) postoperativ makroskopisch tumorfrei. Einen postoperativen Tumorrest von über 10 mm hatten 30%. Grund hierfür war meist eine ausgedehnte Peritonealkarzinose, seltener

Leberparenchymmetastasen, Pleurametastasen, Metastasen der cervikalen und mediastinalen Lymphknoten. Tumorreste ≥ 10 mm scheinen bei Patientinnen mit hohen CA125 Werten bei Erstdiagnose häufiger vor zu kommen. So wurden in der Gruppe der Patientinnen mit initialem CA125 von 0 -70 U/ml 70,4% tumorfrei, 22,2% mit RT 1 - 10 mm und nur 7,4% mit RT > 10 mm operiert. Patientinnen mit einem initialen CA125 Wert von 70 -130 U/ml hatten folgende Operationsergebnisse: 59,1% tumorfrei, 36,4% mit RT 1 - 10 mm und 4,5% mit RT > 10 mm. Unter den Patientinnen mit initialem CA125 Wert von 130 - 400 U/ml waren nur noch 50% post-operativ tumorfrei, während 37,5% einen RT 1 - 10 mm und 12,5% einen RT > 10 mm hatten. In der Kategorie mit initialem CA125 von 400 - 1000 U/ml sank der Anteil der tumorfrei operierten auf 30,3%, während der Anteil der Patienten mit RT 1 - 10 mm auf 42,4% und der Anteil derer mit RT > 10 mm auf 27,3% stieg. Bei den Patientinnen mit initialem CA125 > 1000 U/ml waren nur noch 7,1% postoperativ tumorfrei.

Die Einteilung und die entsprechenden cut-off-Werte wurden mehrfach variiert, mit dem Ergebnis, dass nur die hier dargestellte Einteilung einen Zusammenhang des CA125-Wertes mit der Größe des post-operativen Tumorrestes vermuten lässt.

Zu den Einzelheiten bezüglich postoperativem Tumorrest in Ab-hängigkeit vom initialen CA125 Wert: siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Häufigkeit der verschiedenen Operationsergebnisse (tumorfrei, RT ≤ 10 mm, RT > 10 mm) in den Subgruppen initialer CA125 Werte bei primär operativ behandelten Patientinnen mit invasiv epithelalem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium

CA 125 Wert bei ED	Resttumorgöße	Anzahl	Prozent
0 - 70 U/ml	tumorfrei	19	70,4%
	1-10 mm	6	22,2%
	>10 mm	2	7,4%
70 - 130 U/ml	tumorfrei	13	59,1%
	1-10 mm	8	36,4%
	>10 mm	1	4,5%
130 - 400 U/ml	tumorfrei	12	50,0%
	1-10 mm	9	37,5%
	>10 mm	3	12,5%
400 - 1000 U/ml	tumorfrei	10	30,3%
	1-10 mm	14	42,4%
	>10 mm	9	27,3%
>1000 U/ml	tumorfrei	2	7,0%
	1-10 mm	18	64,3%
	>10 mm	7	25,0%
k.A.		1	3,6%

Zu den Einzelheiten des operativen Procedere: s. Tabelle 9.

Tabelle 9: Häufigkeiten einzelner Charakteristika zur operativen Therapie und Staging aller 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (N= 140)

Art der Operation		
radikale Primär-OP	112	81,3%
Komplettierung nach inkompletter Primär-OP	17	11,5%
Komplettierung nach Ctx	8	5,8%
Explorativlaparotomie	1	0,7%
k.A.	2	1,4%
Operativer Zugangsweg		
Längsschnitt	138	98,6%
Querschnitt	2	1,4%
Radikalität		
mind. HE u. AE bds., OmE	138	98,3%
mind. HE u. AE bds.	140	100,0%
Art der Lymphonodektomie		
pelvin und paraaortal	67	47,9%
pelvin	24	17,1%
paraaortal	3	2,1%
andere	5	3,6%
LK Sampling	1	0,7%
keine LNE	39	27,9%
k.A.	1	0,7%
Spül-/Asziteszytologie		
durchgeführt	105	75%
nicht durchgeführt	35	25%
Appendektomie		
ja	135	96%
nein	5	4%
Darmresektionen		
keine	64	45,7%
1 Darmanastomose	52	34,1%
≥ 2 Darmanastomosen	22	15,7%
Enterostoma	2	1,4%
Zwerchfelldeperitonisierung		
keine	133	93,7%
rechts	2	1,4%
rechts u. links	2	1,4%
k. A.	3	2,1%
Resttumor		
tumorfrei	48	34,3%
Resttumor 1-10 mm	49	35,0%
Resttumor 11-20 mm	20	14,0%
Resttumor > 20 mm	22	15,7%
mediane OP-Dauer (min)	274	100 - 440
mediane Zahl transfundierter EK	4	(1-18)
OP-assoziierte Mortalität	0	0%
perioperative Komplikationen		
ja	12	8,4%
nein	90	63,0%

In zwölf von 140 Operationen (8,4%) wurde eine Relaparotomie vorgenommen, aufgrund von Anastomoseninsuffizienz n = 3 (2,1%), Wund-

heilungsstörungen n = 5 (3,5%) oder Ileus/Subileus, selten aufgrund von Fistelbildung. Neun Patientinnen (6,3%) entwickelten postoperativ Fieberepisoden, fünf Patientinnen (3,4%) entwickelten eine Sepsis, und neun (6,3%) hatten eine vorübergehend respiratorische Insuffizienz. Sechs Patientinnen (4,2%) entwickelten postoperativ eine Ileus- bzw. Subileus-Symptomatik. Die Rate perioperativer Komplikationen lag bei 8,4% (n = 12).

Es gab keine Operation-assoziierten Sterbefälle. Zu den Einzelheiten postoperativer Komplikationen: siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen nach primär operativer Zytoreduktion in der Frauenklinik der TUM bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (N=140)

post-Operative Komplikationen:	
Respirator. Insuffizienz	6
Pneumothorax	0
Pneumonie	2
T > 38,5 > 3d	9
Sepsis	3
Wundheilungsstörungen	5
Fistel/Pankreatitis	1
Nachblutungen	4
Relaparatomie	12
Anastomoseninsuffizienz	3
Ileus/Subileus	6
Thrombose/Embolie	0
Lymphozele	1
Letalität	0
andere	7
gesamt	59

4.3.3 Zytostatische Therapie

Von den 140 Patientinnen, die mit einem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenem Stadium primär operativ in der Frauenklinik der TUM behandelt worden waren, erhielten postoperativ 130 Patientinnen (93,4%),

eine platinhaltige Chemotherapie. Davon erhielten 121 (86,4%) eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel und zehn Patientinnen (7%) eine Monotherapie mit Carboplatin wegen Überempfindlichkeit auf Taxol. 2,8% erhielten aufgrund mangelnden Ansprechens in der Intervalltherapie, Polyneuropathie oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carboplatin bzw. Paclitaxel eine andere adjuvante Chemotherapie. Fünf Patientinnen (3,6%) erhielten keine Chemotherapie. Drei Patientinnen hatten diese abgelehnt, eine Patientin verstarb noch vor Beginn der Chemotherapie und eine Patientin war in einem zu schlechten AZ. Eine leitliniengerechte zytostatische Therapie konnte somit in knapp 86,4% der Fälle durchgeführt werden. Insgesamt erhielten 85% ein operatives Staging und eine operative und zytostatische Therapie nach den aktuellen Leitlinien.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung verschiedener adjuvanter Chemotherapieregime in der Behandlung von primär operativ versorgten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Frauenklinik der TUM

Art der Chemotherapie	Anzahl	Prozent
Carboplatin mono	10	7,10%
Carboplatin Paclitaxel,	118	84,30%
Carbo/Taxol +Gemcitabine	3	2,10%
Topotecan	1	0,70%
andere	3	2,10%
keine	5	3,60%
k.A.	1	0,70%
gesamt	140	100%

4.3.4 Rezidive

Zur Erfassung der Art des Rezidives und der Dauer der rezidivfreien Zeit wurde die gleiche Methode angewandt wie bei den Frühstadien. Zu diesem Vorgehen siehe Kapitel 4.2.4.

Von den 140 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium, die in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt wurden, bekamen 97 Patientinnen (69%) im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv.

Insgesamt entwickelten

50 Patientinnen (35,7%) ein platinrefraktäres Frührezidiv,

47 Patientinnen (33,6%) ein platinsensibles Spätrezidiv.

41 Patientinnen (30%) hatten im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv.

Eine Patientin starb im Rahmen ihrer Tumorerkrankung noch vor Erhalt der Chemotherapie. Eine Patientin, die jegliche adjuvante Chemotherapie abgelehnt hatte, entwickelte ebenfalls ein Rezidiv. Diese Einzelfälle wurden weder den Früh- noch den Spätrezidiven zugeordnet, ungeachtet des Zeitintervalls bis zum Auftreten des Rezidivs.

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beträgt bei primär operierten Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium 14,8 Monate (95% KI: 13 - 16,59).

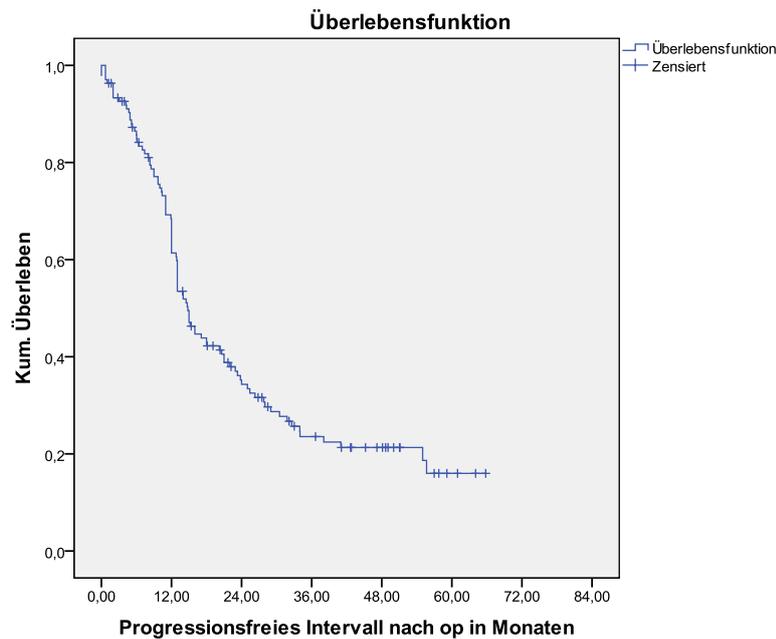


Abb. 5: Rezidivfreie Überlebenszeit aller primär operativ behandelten invasiv epithelialen Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium

Der Log-Rank Test zur Prüfung der Signifikanz der Unterschiede im rezidivfreien Überleben in diversen Subgruppen ergab hochsignifikante Unterschiede zwischen den histologischen Subtypen, den Subgruppen des postoperativen Tumorrestes, der Art der Lymphknotenentnahme, dem FIGO-Stadium, den Gradings und der Art der adjuvanten Chemotherapie.

Der paarweise Vergleich im Log-Rank Test ergab hochsignifikante Unterschiede im rezidivfreien Überleben für Karzinosarkome versus seröse oder endometroide Ovarialkarzinome (jeweils $p = 0,001$), sowie für Karzinosarkom versus undifferenzierte Tumore ($p = 0,018$), Karzinosarkome versus niedrig differenzierte Tumore ($p = 0,021$) sowie eine statistische Tendenz zu längeren rezidivfreien Überlebenszeiten der serösen versus klarzelligen ($p = 0,056$) und der endometroiden versus undifferenzierte Ovarialkarzinome ($p = 0,063$).

Zu beachten ist, dass hier die Signifikanz bisweilen trotz der geringen Gruppenstärke (n = 7 bei Karzinosarkomen sowie n = 9 bei undifferenzierten Ovarialkarzinomen) hoch ist. Eine geringe Gruppenstärke wie bei den Tumortypen muzinös, klarzellig, Karzinosarkom, undifferenzierte und niedrig differenzierte Ovarialkarzinome sowie die daraus resultierende geringe Anzahl von Ereignissen bewirkt eine niedrige bis fehlende Signifikanz im paarweisen Vergleich und schränkt dessen Aussagekraft hier stark ein. Daher scheint der deskriptive Vergleich der medianen rezidivfreien Überlebenszeiten sowie der Anzahl von Ereignissen der einzelnen Subtypen aussagekräftiger.

Unter den histologischen Subtypen ergaben sich folgende mediane rezidivfreie Überlebenszeiten:

- für Patientinnen mit endometroidem Subtyp (n = 17): 23,9 Monate,
- für Patientinnen mit niedrig differenziertem Tumor (n = 6):
21,0 Monate,
- für Patientinnen mit undifferenziertem Ovarialkarzinom (n = 9):
17,1 Monate,
- für Patientinnen mit Tumor vom serösen Typ (n = 86) :
14,8 Monate,
- für Patientinnen mit klarzelligem Subtyp (n = 4): 13,0 Monate,
- für Patientinnen mit einem muzinösen Tumor (n = 4): 13,0 Monate,
- für Patientinnen mit Karzinosarkom (n = 7): 4,9 Monate.

Tabelle 12: Anzahl der Rezidive (Ereignisse) unter den einzelnen Tumortypen bei primär operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Art des histologischen Tumor-Subtyps	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			N	Prozent
serös	86	62	24	27,9%
muzinös	4	3	1	25,0%
endometrioid	17	10	7	41,2%
klarzellig	4	2	2	50,0%
undifferenziert	9	9	0	0%
Karzinoid	7	7	0	0%
(Müller'scher Mischtyp)				
niedrig differenziert	6	4	2	33,3%
gesamt	133	97	36	27,1%

Im Vergleich zu den endometrioiden, niedrig differenzierten und undifferenzierten Tumortypen erscheint das rezidivfreie Intervall beim Karzinoid auffallend kurz.

Auch der klarzellige, der muzinöse und der seröse Subtyp weisen deutlich kürzere rezidivfreie Überlebenszeiten auf als der endometrioid Subtyp. Ferner rezidierten das Karzinoid bei sieben von sieben Patientinnen mit einem solchen Tumor, das undifferenzierte Ovarialkarzinom bei neun von neun und der muzinöse Tumor bei drei von vier Patientinnen mit dem entsprechenden Tumor. Leider lässt die geringe Gruppengröße die Frage offen, ob es sich hierbei um ein Zufallsergebnis oder um eine tatsächliche Differenz in der Rezidivwahrscheinlichkeit handelt.

Einfluss der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Resttumor auf die medianen rezidivfreien Überlebenszeiten:

- bei Patientinnen mit vollständiger pelvinen u. paraaortalen Lymphonodektomie (n = 65): 21 Monate,
- bei Patientinnen mit unvollständiger Lymphonodektomie (n = 33): 18 Monate,
- bei Patientinnen ohne Lymphonodektomie (n = 38) : 11 Monate.

Im paarweisen Vergleich der Unterschiede im rezidivfreien Überleben anhand des Log-Rank Test ergibt sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied in der Dauer der rezidivfreien Zeit zwischen jenen Patientinnen, bei denen keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde versus denen, die eine suboptimale Lymphknotenentnahme erhielten ($p = 0,006$) sowie versus denen, die eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie hatten ($p < 0,0001$).

Teilt man die Kohorte jedoch auf in die Gruppen tumorfrei operiert, RT 1 -10 mm und RT > 10 mm, so stellt man fest, dass dieser Effekt nur bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest auftritt (s. Tabelle 13).

Für Patientinnen mit postoperativem Tumorrest von 1 - 10 mm liegt ein signifikanter Unterschied ($p = 0,027$) in der Dauer der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen jenen, denen keine Lymphknoten entnommen wurden (mediane rezidivfreie Zeit: 12 Monate) und jenen, die eine suboptimale Lymphonodektomie hatten vor (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 14,8 Monate).

Ferner liegt ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,007$) zwischen den optimal Lymphonodektomierten (medianes rezidivfreies Überleben: 21 Monate) und denen, die keine Lymphonodektomie erhielten (medianes rezidivfreies Überleben: 12 Monate) vor. Bei den Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest über 1cm ist der Unterschied im rezidivfreien Überleben signifikant für optimal lymphonodektomierte Patientinnen (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 22,9 Monate) versus jene, die nicht lymphonodektomiert wurden ($p = 0,008$; medianes rezidivfreies Überleben: 10 Monate) sowie zwischen den suboptimal lymphonodektomierten (mediane rezidivfreie Zeit: 31,34 Monate) und denen, die keine Lymphknotenentnahme erhielten ($p = 0,021$).

Folglich s. Tabelle 13.

Tabelle 13: Log-Rank Test der primär operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium, aufgeteilt nach Resttumorgröße. Paarweiser Vergleich über die Schichten: pelvine und paraaortale LNE, unvollständige LNE oder gar keine LNE

tumorfrei, RT1-10 mm, RT>10 mm		LNE Gruppen		Paarweise Vergleiche					
				keine		unvollständig		pelvin_paraaortal	
				Chi- Quadrat	Sig. (p)	Chi- Quadrat	Sig. (p)	Chi- Quadrat	Sig. (p)
tumorfrei	Log Rank (Mantel-Cox)	keine			,023	,880	,028	,868	
		unvollständig	,023	,880			,025	,874	
		pelvin,paraaortal	,028	,868	,025	,874			
RT 1-10 mm	Log Rank (Mantel-Cox)	keine			4,830	,028	7,271	,007	
		unvollständig	4,830	,028			,405	,525	
		pelvin,paraaortal	7,271	,007	,405	,525			
RT > 10 mm	Log Rank (Mantel-Cox)	keine			5,294	,021	6,955	,008	
		unvollständig	5,294	,021			,200	,654	
		pelvin,paraaortal	6,955	,008	,200	,654			

Ein weiterer signifikanter Unterschied in der Länge der rezidivfreien Überlebenszeit ergab sich zwischen Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest und jenen mit Tumorrest von 1 - 10 mm ($p = 0,028$) sowie versus jene mit Tumorrest über 10 mm ($p = 0,011$).

Tumorfrei operierte Patientinnen ($n = 48$) hatten ein medianes rezidivfreies Überleben von 25 Monaten.

War der postoperative Tumorrest 1 - 10 mm ($n = 49$), so ergab sich ein medianes rezidivfreies Überleben von 14 Monaten.

War der postoperative Tumorrest > 10 mm ($n = 22$), so lag das mediane rezidivfreie Überleben bei 11 Monaten.

Es zeigt sich weder unter allen Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenen Stadium, noch unter den Patientinnen mit Tumor im FIGO-Stadium IIC-IV ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den Gruppen „radikale Primäroperation“ ($n = 116$), „Komplettierung nach inkompletter Primäroperation“ ($n = 17$) und

„Komplettierung nach inkompletter Primäroperation und Chemotherapie im Intervall“ (n = 8) (p = 0,081).

Die medianen progressionsfreien Überlebenszeiten für FIGO-Stadium IIIC-IV nach der Art der Operation sind:

- 26 Monate für Patientinnen mit inkompletter Primäroperation und Komplettierung in der TUM (n = 17)
- 18 Monate für Patientinnen mit inkompletter Primäroperation, Chemotherapie und anschließender Komplettierung in der TUM (n = 8)
- 16 Monate für Patientinnen mit radikaler Primäroperation (n = 112).

Bei Patientinnen, welche in der Frauenklinik der TUM eine Komplettierungsoperation hatten, konnte aufgrund der geringen Gruppenstärke keine Analyse des Einflusses des Zeitintervalls zwischen Primäroperation und Komplettierungsoperation durchgeführt werden. Jedoch zeigt sich hier ein statistischer Trend zu längeren rezidivfreien Intervallen bei kürzeren Zeitintervallen zwischen den Operationen (p = 0,082).

Die mediane rezidivfreie Zeit:

- für Patientinnen mit Intervall < 1 Monat zwischen den Operationen (n = 5): 26,3 Monate
- für Patientinnen mit Intervall 1 - 3 Monate zwischen den Operationen (n = 5): 4,9 Monate
- für Patientinnen mit Intervall > 3 Monate zwischen den Operationen (n = 3): 5 Monate

Zwischen den Subgruppen Grading 1 / 2 (n = 28) und Grading 3 / 4 (n = 104) ergab sich hingegen ein signifikanter Unterschied (p = 0,004).

Bei Patientinnen mit Grading 1 oder 2 konnte der Median der rezidivfreie Überlebenszeit nicht berechnet werden, da weniger als 50% im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv bekamen, während die mediane rezidivfreie Zeit der Patientinnen mit Grading 3 oder 4 bei 14 Monaten lag.

Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom FIGO IV bekamen signifikant häufiger ein Rezidiv als Patientinnen im FIGO-Stadium IIB - IIIB ($p = 0,034$). Die medianen rezidivfreien Überlebenszeiten in verschiedenen FIGO Stadien waren:

- für Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB - IIIB: 28 Monate,
- für Patientinnen mit FIGO-Stadium IIIC: 15 Monate,
- für Patientinnen mit FIGO-Stadium IV: 12 Monate.

Ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Dauer der rezidivfreien Überlebenszeit hatte die Art der Chemotherapie. Hier trat ein signifikanter Unterschied in der Dauer des rezidivfreien Intervalls zwischen dem Erhalt einer platin- und taxanhaltigen Chemotherapie und dem Erhalt einer nicht-platinhaltigen Chemotherapie auf ($p = 0,011$). Es ergaben sich hier folgende mediane rezidivfreie Überlebenszeiten:

- für Patientinnen, die Carboplatin/Paclitaxel erhalten hatten ($n = 119$): 15 Monate,
- für Patientinnen, die nur eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten ($n = 10$): 13 Monate,
- für Patientinnen, die eine nicht-platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten ($n = 3$): 15,5 Monate,
- für Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten ($n = 4$): 4,2 Monate.

Der CA125-Wert bei ED hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer der rezidivfreien Überlebenszeit ($p = 0,17$).

Die Cox-Regression ermittelte die Art der Lymphknotenentnahme und das Grading als unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer des rezidivfreien Intervalls.

Nicht lymphonodektomierte Patientinnen haben ein 2,2-fach größeres Risiko für ein Rezidiv als jene, bei denen eine pelvine und paraaortale Lymphknotenentnahme durchgeführt wurde ($p = 0,006$; 95% KI: 1,34 - 3,43).

Patientinnen mit einem gut bis mäßig differenzierten Tumor G1, G2 hatten ein um mehr als die Hälfte geringeres Rezidivrisiko (HR : 0,429) als Patientinnen mit einem schlecht differenzierten Tumor G3, G4 ($p = 0,006$; 95% KI: 0,231 - 0,794).

4.3.5 Rezidivtherapie

Die Datenlage zur Rezidivtherapie blieb inkomplett mit 26% fehlender Daten zur Frührezidivtherapie und 19,6% fehlender Daten zur Spätrezidivtherapie, da viele Patientinnen im späteren Verlauf der Erkrankung in heimatnahen Krankenhäusern oder bei niedergelassenen Gynäkologen weiterbehandelt wurden. So konnten häufig Daten zur Rezidivtherapie trotz Versand entsprechender Fragebögen nur bei einem kleinen Teil der außerhalb weiterbehandelten Patientinnen erhoben werden. Ferner ist hier häufig aufgrund der oben genannten Mobilität der Patientinnen während der Rezidivtherapie nicht mehr eindeutig zwischen interner und externer Therapiequalität zu differenzieren.

In der Therapie der *Frührezidive* erhielten 32% eine zytostatische Therapie mit Caelyx,

20% erhielten keine weitere Chemotherapie,
davon lehnten zwei diese ab und
acht verstarben bei Progress noch vor einer Umstellung der
Chemotherapie.

10% erhielten Topotecan,
10% eine andere/unbekannte Chemotherapie,
2% erhielten eine taxanhaltige Chemotherapie

Zur Behandlung eines *Spätrezidives* erhielten

38% erhielten eine operative Zytoreduktion,
25,5% Carboplatin/Paclitaxel,
21,3% eine andere unbekannte Chemotherapie,
19,6% Caelyx,
6,4% erhielten die Kombinationstherapie Carboplatin/Gemcitabine,
6,4% eine Monotherapie mit Carboplatin.
8,3% der Patientinnen erhielten eine Radiatio.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung verschiedener Chemotherapie-Regime zur Behandlung von Früh- und Spätrezidiven invasiv epithelialer Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium

Rezidivart	Art der second line Chemotherapie	Anzahl	Prozent
Frührezidiv	Paclitaxel mono	1	2%
	Topotecan	5	10%
	Caelyx	16	32%
	andere	5	10%
	keine	10	20%
	gesamt	50	100%
Spätrezidiv	Carboplatin mono	3	6,4%
	Carboplatin/Paclitaxel	12	25,5%
	Gemcitabine	1	2,1%
	Caelyx	9	19,1%
	Carboplatin/Gemcitabine	3	6,4%
	andere	10	21,3%
	gesamt	47	100%

4.3.6 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit aller in der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2007 primär operativ behandelte Patientinnen mit einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium liegt bei 33 Monaten (95% KI:26,37, 39,63). Die 3-JÜR beträgt 46%, die 5-JÜR 33% nach den Kaplan Meier Überlebenstabellen.

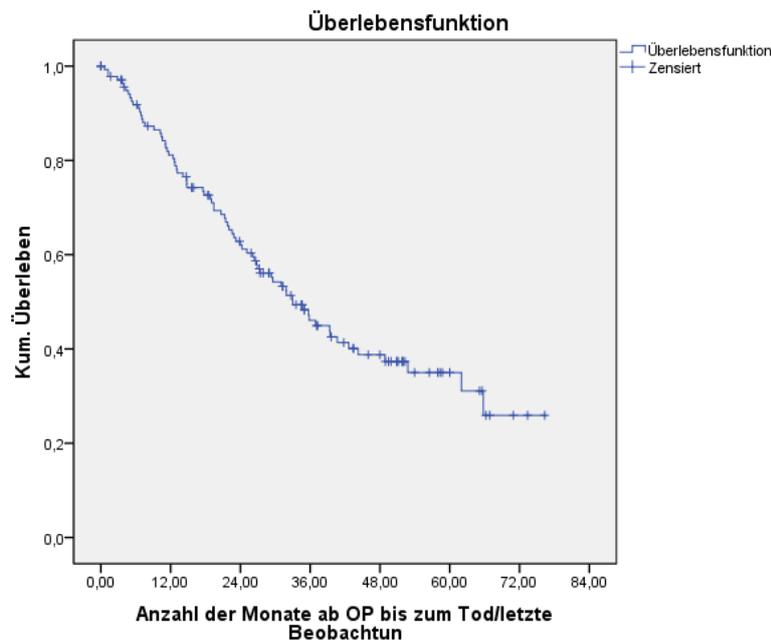


Abb. 6: Überlebensfunktion aller in der Frauenklinik der TUM 2003-2007 an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium primär operativ behandelten Patientinnen

Betrachtet man die einzelnen Subgruppen der fortgeschrittenen Stadien, so ergibt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB-IIIA und jenen mit einem Tumor im Stadium IIIB-IV ($p < 0,0001$).

Es ergibt sich eine 3-JÜR und eine 5-JÜR von 69,8% für Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB – IIIA. Der Median der Überlebenskurve wird im Beobachtungszeitraum nicht erreicht.

Patientinnen mit einem Tumor im FIGO Stadium IIIB - IV habe eine 3-JÜR von 43,5% und eine 5-JÜR von 31% sowie eine mediane Überlebenszeit von 31,9 Monaten.

Patientinnen mit ausgedehnter Peritonealkarzinose und/oder regionären Lymphknotenmetastasen (FIGO Stadium IIIC) haben eine 3-JÜR von 49% und eine 5-JÜR von 34,6%. Die mediane Überlebenszeit für diese Patientinnen liegt bei 35,83 Monaten.

Bei Patientinnen mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose liegt die 3-JÜR bei 31,4% und die 5-JÜR bei 25%. Die mediane Überlebenszeit beträgt 23,2 Monate.

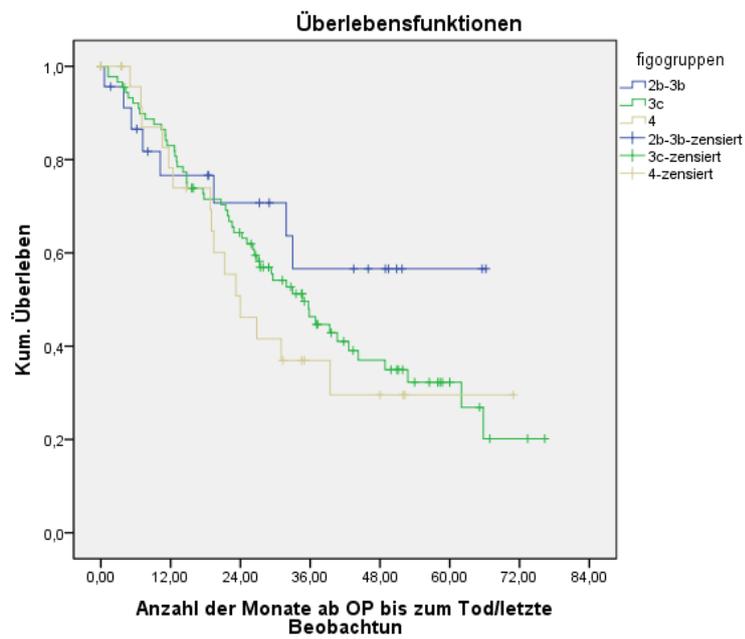


Abb. 7: Überlebensfunktion der in der Frauenklinik der TUM an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom 2003-2007 primär operativ behandelten Patientinnen, getrennt nach FIGO-Stadium Gruppen IIB -IIIB, IIIC und IV

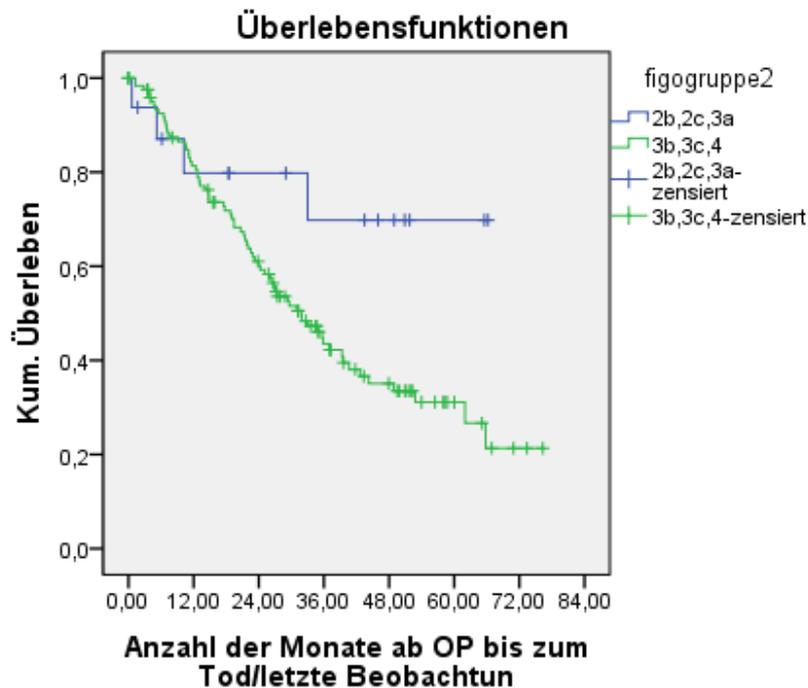


Abb. 8: Überlebensfunktion der in der Frauenklinik der TUM an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium 2003-2007 primär operativ behandelten Patientinnen nach FIGO-Stadium-Gruppen IIB -IIIA und IIIB - IV

4.3.7 Prognostische Faktoren

In der univariaten Analyse waren Alter, Aszitesmenge bei Erst-diagnose, FIGO-Stadium, Grading, histologischer Subtyp, Größe des post-operativen Tumorrestes, Art der Lymphonodektomie bei Patientinnen mit RT > 10 mm und die Art der Chemotherapie Faktoren, die Faktoren, die Überlebenszeit signifikant beeinflussten.

In Tabelle 15 werden diese Faktoren einzeln aufgeführt. Wurde die mediane Überlebenszeit nicht angegeben, so wurde der Median der Überlebenskurve im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. In Einzelfällen konnte das 95% Konfidenzintervall nicht berechnet werden.

Tabelle 15: Alle Parameter, die in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf das Überleben von primär operativ behandelten Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium hatten

Prognostischer Faktor	Anzahl	medianes Überleben (95% KI)		Signifikanz (p)
Alter				< 0,0001
< 60	54	52,8	(45,0-60,6)	
60-80	76	26,9	(20,7-33,1)	
> 80	10	12,7	(8,0-17,5)	
Aszitesmenge bei ED				0,009
kein	25	---	---	
< 500 ml	28	31,9	(20,0-43,7)	
> 500 ml	55	23,2	(15,2-31,2)	
FIGO-Stadium				0,05
IIB-III A	16	---	---	
IIIB-IV	124	31,9	(24,2-39,51)	
Grading				0,02
G1 und G2	29	---	---	
G3 und G4	109	31,9	(24,4-39,4)	
Histologischer Subtyp				0,006
serös	87	34,7	(28,1-41,2)	
muzinös	4	11,4	---	
endometroid	17	42,6	(19,6-65,7)	
klarzellig	4	26,4	(4,1-48,7)	
undifferenziert	9	39,3	(2,5-76,2)	
Karzinom	8	10,2	(0-24,3)	
niedrig differenziert	6	20,7	(15,2-26,1)	
Größe des postoperativen Tumorrestes				0,001
tumorfrei	48	---	---	
RT 1-10 mm	49	31,9	(24,9-38,9)	
RT > 10 mm	42	24,3	(11,8-36,7)	
Art der LNE bei RT > 10 mm				0,019
keine	23	62	(22,2-101,8)	
unvollständig	9	22,9	(9,9-35,9)	
pelvin und paraaortal	9	17,7	(8,2-27,3)	
Art der adjuvanten Chemotherapie				0,03
platin- und taxanhaltig	121	35,8	(28,2-43,4)	
platinhaltig	10	12,7	(1,9-23,6)	
nicht platinhaltig	3	13,0	(0,6-25,5)	
keine	5	4,3	(0,0-8,8)	

*das 95% Konfidenzintervall kann nicht berechnet werden

Alter: der paarweise Vergleich im Log-Rank-Test ergab einen hoch-signifikanten Unterschied in der Länge der Überlebenszeit zwischen den unter 60-jährigen und den über 80-jährigen ($p < 0,0001$), sowie einen

signifikanten Unterschied zwischen den unter 60-jährigen und den 60 - 80-jährigen und zwischen den 60 - 80-jährigen und den über 80-jährigen (jeweils $p = 0,02$): die jeweils jüngere Altersgruppe wies eine längere Überlebenszeit auf.

Aszitesmenge bei ED: die Patientinnen, die keinen Aszites bei Erstdiagnose hatten, hatten eine signifikant längere Überlebenszeit als jene, die über 500 ml Aszites bei Erstdiagnose hatten ($p = 0,009$). Selbst gegenüber den Patientinnen mit wenig Aszites bei Erstdiagnose wiesen Patientinnen ohne Aszites eine statistisch deutliche Tendenz zu längeren Überlebenszeiten auf ($p = 0,066$).

FIGO-Stadien: zwischen den Gruppen FIGO IIB - IIIA und IIIB - IV ergab sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil der früheren Stadien ($p = 0,05$).

Grading: Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren G1 und G2 hatten signifikant längere Überlebenszeiten gegenüber Patientinnen mit schlecht differenzierten Ovarialkarzinomen G3 und G4 ($p = 0,02$).

Histologische Subtypen: der paarweise Vergleich der histologischen Subtypen ergab einen hoch signifikanten Überlebensvorteil der Patientinnen mit serösem Tumortyp versus jenen mit Karzinosarkom. Ferner hatten Patientinnen mit Karzinosarkom signifikant kürzere Überlebenszeiten gegenüber Patientinnen mit endometrioidem Typ ($p = 0,003$) und Patientinnen mit undifferenzierten Tumoren. Auch Patientinnen mit undifferenzierten Tumoren wiesen eine signifikant kürzere Überlebenszeit auf als Patientinnen mit endometrioiden Tumoren ($p = 0,02$). Aufgrund der bereits im Kapitel 4.3.5 erwähnten teilweise geringen Gruppenstärke im paarweisen Vergleich, ergaben sich hier gelegentlich geringere Signifikanzen. Somit ist nicht auszuschließen, dass bei einer größeren Gruppen-

stärke noch weitere Ausprägungen des Merkmals ‚Histologischer Subtyp‘ einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit haben können. Die Aussagekraft ist in diesem Fall eingeschränkt und ein deskriptiver Vergleich der medianen Überlebenszeiten (s. Tabelle 15) erscheint hier aussagekräftiger.

Postoperativer Tumorrest: im paarweisen Vergleich der Gruppen „tumorfrei operiert“, „RT 1 - 10 mm“ und „RT > 10 mm“ hatten die tumorfrei operierten Patientinnen eine signifikant längere Überlebenszeit gegenüber den beiden anderen Gruppen mit RT 1 mm - 10 mm ($p = 0,004$) und mit RT > 10 mm ($p = 0,001$).

Lymphonodektomie: In der Gruppe der Patientinnen mit postoperativem Tumorrest über 1cm lag ein signifikanter Überlebensvorteil bei jenen, die eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhalten hatten gegenüber jenen, bei denen keine Lymphknoten entnommen worden waren ($p = 0,019$).

Adjuvante Chemotherapie: Patientinnen, die postoperativ eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bekommen hatten, hatten eine signifikant längere Überlebenszeit als jene, die eine platinhaltige Chemotherapie ohne Taxan erhalten hatten ($p = 0,03$). Der Vergleich mit anderen Untergruppen wie „keine Chemotherapie erhalten“ oder „Chemotherapie ohne Platin und ohne Taxan erhalten“ konnte aufgrund der geringen Gruppenstärke nicht durchgeführt werden, ebenso wie der Vergleich des Effektes der Chemotherapie unter den Gruppen „tumorfrei operiert“, RT 1mm- 10 mm und RT > 10 mm.

CA125 Wert bei Erstdiagnose: hatte keinerlei prognostische Aussage in Bezug auf die Überlebenszeit ($p = 0,37$).

Art der Operation (Radikale Primäroperation, Komplettierung, Komplettierung nach Chemotherapie) hatte in der univariaten Analyse ebenfalls keinen Einfluss auf das Überleben.

Multivariate Analyse: Die Cox-Regression-Analyse der im univariaten Vergleich signifikanten Parameter ermittelte die Variablen „tumorfremie Operation“ ($p = 0,001$) und „pelvine und paraaortale Lymphonodektomie“ ($p = 0,003$) als unabhängige prognostische Faktoren.

Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, hatten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit Resttumor. Ein tumorfreies Operationsergebnis verringert das Sterberisiko um 2/3 gegenüber dem Operationsergebnis $RT > 10$ mm (HR: 0,32; 95% KI: 0,131-0,782; $p = 0,012$).

Darüber hinaus ist das Risiko zu versterben bei Patientinnen, die keine Lymphonodektomie erhalten, doppelt so hoch wie bei Patientinnen, die eine optimale Lymphonodektomie erhalten (HR: 2,151; 95% KI: 1,174-3,942; $p = 0,04$).

5. Diskussion

Für den Zeitraum 01.01.2003 - 31.12.2007 erfolgte eine retrospektive Analyse der Qualität der Therapie von Patientinnen, die mit einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt worden waren. Hierbei wurde die Frequenz verschiedener Maßnahmen operativer Therapie und operativen Stagings sowie der Art der zytostatischen Therapie erfasst. Ferner wurden die Behandlungsergebnisse anhand von Analysen der rezidivfreien Zeit und der Gesamtüberlebenszeit erfasst. Die prognostische Relevanz verschiedener Patientinnencharakteristika, Tumorcharakteristika und Therapieschritte wurde mit Hilfe von Log-Rank-Tests und der Cox-Regression ermittelt. Um zu ermitteln wie die Therapiequalität im nationalen Vergleich erscheint, werden im Folgenden die Ergebnisse der Qualitätskontrolle der AGO von 2001 und 2004 herangezogen. Der nationale und internationale Vergleich von operativem Staging und Größe des postoperativen Resttumor erfolgt anhand der beiden europäischen Multicenterstudien ACTION und ICON für das Ovarialkarzinom im Frühstadium, sowie anhand der Daten der drei prospektiven randomisierten Multicenterstudien AGO-OVAR 3, 5, und 7 für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom. Der nationale und internationale Vergleich der Überlebenszeiten erfolgt mithilfe der aktuellen Daten des TRM, des RKI und des 26 th FIGO Annual Report. Zu Beginn einzelner Gegenüberstellungen wird auf die Unterschiede der zu vergleichenden Kohorten sowie, falls vorhanden, auf Unterschiede in der Definition eines optimalen Stagings bzw. einer optimalen Therapie eingegangen.

5.1 Qualität der Therapie im nationalen Vergleich

Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in der Frauenklinik der TUM wird zunächst mit den retrospektiven Qualitätsstudien der AGO vom dritten Quartal der Jahre 2001 und 2004 verglichen. Diese erfassten jeweils ca. ein Drittel aller in diesem Zeitraum in Deutschland therapierten Ovarialkarzinome und kann damit als repräsentativ für ganz Deutschland gelten.

Vergleicht man die Kohorten AGO-QS 2001 und 2004 mit der Untersuchungskohorte der Frauenklinik an der TUM 2003 - 2007 so fällt auf, dass sich die hier untersuchte Kohorte von den ‚AGO-Kohorten‘ unterscheidet:

Sie hatte einen größeren Anteil an Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV (60% vs. 53% FIGO III und 19,2% vs. 15% FIGO IV), Grading 3/4 kam hier häufiger vor (67,3% vs. 45%), und der Anteil der Patientinnen mit muzinösem Subtyp war geringer (4,7% vs. 8%). Das mediane Alter der Patientinnen war in beiden Kohorten gleich, jedoch mangelt es an Vergleichbarkeit bezüglich AZ und Komorbidität, da diese in der OVCA-Datenbank der TUM nicht erfasst wurden (Du Bois, Rochon, Lamparter et al, 2005).

Da im Folgenden jedoch lediglich Therapiequalität und nicht Überlebenszeiten verglichen werden, beeinflusst dieser Umstand nicht die Aussagekraft eines Vergleiches, lässt jedoch Raum für die Überlegung, dass bei höheren Tumorstadien die vollständige Tumorsektion seltener ist und daher Häufigkeit und Größe makroskopischer Tumorreste in der Frauenklinik der TUM höher sein müsste, als bei den Patientinnen aus den

Qualitätskontrollen der AGO-OVAR (Manual 2010, klinische Daten aus dem TRM, 2009). Ferner wird im Folgenden noch auf Unterschiede in der Definition eines „optimalen Stagings“ eingegangen. In der Qualitätskontrolle der AGO von 2004 werden die Häufigkeiten einzelner OP-Schritte nur für Frühstadien aufgeführt, daher kann der Vergleich der Therapiequalität für fortgeschrittene Stadien nur in Häufigkeit und Größe makroskopischer Tumorreste erfolgen.

5.1.1 Operative Therapie und operatives Staging

5.1.1.1 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IA – IIA

In den nationalen interdisziplinären S2k Leitlinien zur Therapie und Diagnostik maligner Ovarialtumore von 2003 - 2010 und den internationalen Leitlinien der International Federation of Gynecology and Obstetrics werden zum operativen Staging der frühen Ovarialkarzinome folgende Maßnahmen gefordert:

- Längsschnittlaparotomie,
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,
- Peritonealzytologie,
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen,
- Biopsien aus auffälligen Regionen,
- mindestens infrakolische Omentektomie,
- totale abdominale Hysterektomie,
- bilaterale hohe Adnexexstirpation,
- Appendektomie bei unklarem oder muzinösem Tumortyp

- bilaterale pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

Bei gesichertem Tumor-Stadium FIGO IA und Grading 1 kann auf die Hysterektomie sowie die Entfernung der tumorfreien Adnexe verzichtet werden (s. S2k Leitlinien 2007-2010; FIGO staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers 12/06).

In der Frauenklinik der TUM erhielten 89,7% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium ein diesen Leitlinien entsprechendes operatives Staging. Sieht man von der Art des operativen Zugangsweges ab, so erhielten 93,2% ein optimales Staging mit allen in den Leitlinien empfohlenen Maßnahmen. Da 44,8% der Patientinnen, die an der Frauenklinik der TUM mit Ovarialkarzinom im Frühstadium primär operativ behandelt wurden, bereits in einem peripheren Krankenhaus inkomplett operiert worden waren, hatten 10,3% bereits außerhalb eine Querschnittlaparotomie erhalten. Alle Patientinnen, die ausschließlich in der Frauenklinik der TUM operiert worden waren, hatten eine Längsschnittlaparotomie erhalten. Der operative Zugangsweg sollte ein Längsschnitt sein, da „nur so die gesamte Bauchhöhle und das Retroperitoneum sorgfältig exploriert werden können“ (Schmalfeldt, 2007, S. 39) und „adäquate Resektionsmöglichkeiten bei Befall des Oberbauches“ erreicht werden (Jänicke, 1999, S.285).

Bei 6,9% der Fälle war keine Peritoneal- oder Asziteszytologie dokumentiert worden; in einem Fall war die Datenlage zur Lymphonodektomie unklar und eine Patientin lehnte eine pelvine und paraaortale LNE zugunsten eines LK-Samplings ab. Diese Fälle wurden als suboptimales Staging gewertet, obgleich die Datenlage hier nicht aussagekräftig genug für eine Zuordnung ist.

Ein adäquates Lymphknotenassessment ist für die Festlegung des Tumorstadiums und des weiteren therapeutischen Vorgehens von entscheidender Bedeutung, denn auch bei Tumoren im Frühstadium zeigt sich bei adäquater Lymphonodektomie in 10 - 24% der Stadium I Tumore und 40 - 50% der Stadium II Tumore ein Lymphknotenbefall (Sehouli et al. 2010, Nomura et al. 2010, Burghardt et al. 1991, Suzuki et al. 2000, Di Re 2000, Maggioni et al. 2006; Morice et al. 2003, Schmalfeldt, 2007, Suzuki 2000). „Eine alleinige Palpation ist in der Regel nicht ausreichend, zumal meist erst nach der Eröffnung der Lymphknotenloge vergrößerte Lymphknoten zu erkennen sind und etwa 50% der Lymphknotenmetastasen kleiner als 2 mm messen“ (Sehouli et al. 2010, 656-662).

In einer Studie von Morice et al. (2003) wurde gezeigt, dass Patientinnen mit Tumorstadium 1a und Grading 1 sowie Patienten mit muzinösen Tumoren im Stadium 1 selten Lymphknotenmetastasen aufweisen und hier gegebenenfalls von einer systematischen Lymphonodektomie abgesehen werden kann. Die Patientin, bei der auf eigenen Wunsch hin ein Lymphknotensampling statt einer systemischen LNE durchgeführt wurde, hatte ein Tumor im Stadium 1a mit Grading 1.

Es wird seit einigen Jahren ein therapeutischer Effekt der systematischen Lymphonodektomie diskutiert. Abe, Furumoto et al. (2010) zeigten in einer retrospektiven Analyse von 118 Patienten, dass besonders die Patientinnen mit Tumor im Frühstadium bei systematischer Lymphonodektomie ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben aufweisen als jene, bei denen keine Lymphknoten entnommen wurden.

Die mediane Anzahl entnommener Lymphknoten waren 13,5 pelvine und 5 paraaortale bzw. 23 pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten. Aus den Akten der Patientinnen konnte hierzu leider nur in etwa der

Hälfte bis ein Drittel eindeutige Werte entnommen werden. Die hier berechnete mediane Anzahl entnommener pelviner bzw. paraaortaler Lymphknoten liegt etwas unter den in der Literatur angegebenen Richtwerten von 15 pelvinen und 10 paraaortalen Lymphknoten. Die Lymphknoten entstammen aus dem Gebiet der paraaortalen Lymphknoten zwischen Nierenvenen und dem Abgang der A. mesenterica inferior bis zur Bifurkation und der pelvinen Lymphknoten, welche entlang der Iliacalfäße bis zur Fossa Obturatoria liegen. Dieses Gebiet ist am häufigsten von Tumormetastasen betroffen, daher sollte hier die Dissektion erfolgen (Schmalfeldt, Anthuber, Bauernfeind et al 2010, Onda et al. 1996; Burghart et al. 1991).

Eine Patientin der Low Risk-Gruppe erhielt eine fertilitätserhaltende Operation auf eigenen Wunsch. Somit wurde eine fertilitätserhaltende Operation nur auf ausdrücklichen Wunsch der ausführlich aufgeklärten Patientin und, getreu der Richtlinien, nur bei Low Risk Patientinnen durchgeführt.

Alle Patientinnen hatten keinen makroskopischen Tumorrest.

Es gab keine OP-bedingte Mortalität. Perioperativ kam es in einem Fall zu Komplikationen, postoperativ in zwei Fällen, davon eine Wundheilungsstörung und eine Nachblutung.

In der Qualitätskontrolle der AGO von 2001 und 2004 wurde ein komplettes Staging mit folgenden 8 Items definiert:

- Längsschnittlaparotomie,
- totale abdominale Hysterektomie,
- bilaterale Salpingo-Oophorektomie,
- komplette Tumorresektion,
- Omentektomie,

- Peritonealbiopsien und Zytologie,
- pelvine und paraaortale Lymphnodektomie.

Hierbei wurde jedoch jede LNE, bei der mindestens 1 LK jeglicher Lokalisation entnommen wurde, jede Netzteilresektion oder Netzbiopsie und jedes Staging mit nur einem fehlenden Item als optimal gewertet.

Eine tatsächliche operative Standardtherapie erhielten 2001 weniger als 10% und etwas mehr als 20% wurden nach den „weichen“ Kriterien als optimal gewertet. (AGO-QS 2001).

2004 erhielten 18% ein leitliniengerechtes Staging, ein Item fehlte bei ca. 18% der Patientinnen. Bei 25 - 30% fehlten vier Items oder mehr. Zu den Einzelheiten siehe Tabelle 16 (AGO-QS 2004).

Tabelle 16: *Prozentanteil der Patientinnen der verschiedenen Vergleichskohorten mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium, bei denen einzelne OP-Schritte bzw. Staging-Items durchgeführt wurden*

	TUM 2003-2007	AGO-QS 2001	Uniklinik/Zentral- Maximalversorgung 2001	AGO-QS 2004
1 Längsschnitt-Laparotomie	89,7%	82,3%	96,1%	88,5%
2 Peritoneal PE	100%	31,5%	%	42,1%
3 Peritonealzytologie	93,1%	64,5%	80,8%	72,7%
4 Lymphnodektomie, jegliche	96,6%	53,2%	84,6%	63,4%
5 Omentektomie/Netzbiopsie	100%	73,4%	80,8%	82,5%
6 Hysterektomie bei >1a, G1	100%	87,9%	96,1%	96,7%
7 bilaterale Salpingo- Ooporek- tomie bei >1a, G1	100%	91,4%	96,1%	96,7%
8 tumorfrei operiert	100%	93,5%	96,1%	97,3%

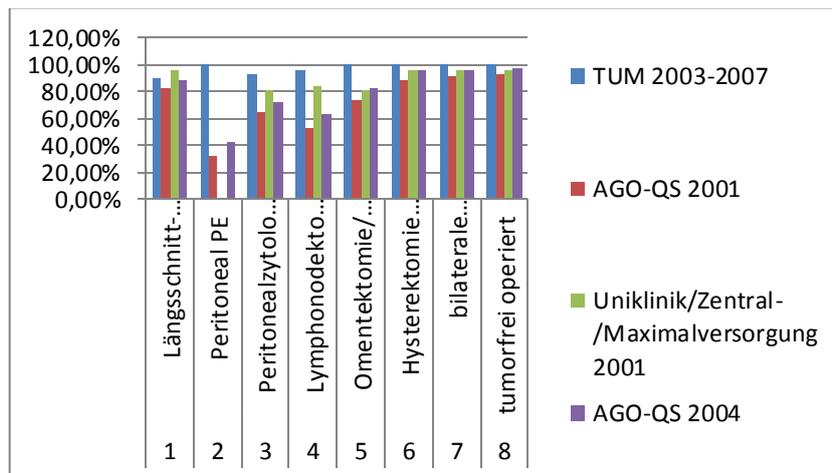


Abb. 9: Gegenüberstellung der Häufigkeiten einzelner operativer Schritte beim Staging/OP invasiv epithelialer Ovarialkarzinome im Frühstadium

5.1.1.2 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IIB – IV

Von den 140 Patientinnen, die in der Frauenklinik der TUM 2003 - 2007 primär operativ behandelt wurden, erhielten 98,6% eine radikale Operation mit mindestens Hysterektomie, Adnektomie bds. und infragastrischer Omentektomie. In einem Fall lagen keine Daten zur Omentektomie vor. Eine andere Patientin erhielt keine Omentektomie, da in der Primäroperation bei V.a. Krukenberg-Tumor keine Netzresektion durchgeführt worden war und ihr AZ eine Komplettierungsoperation nicht zuließ.

27,9% erhielten keine Lymphonodektomie. Am häufigsten wurde dies begründet mit einem postoperativem Tumorrest > 20 mm und fehlender makroskopischer Lymphknotenvergrößerung. In einigen Fällen limitierte intraoperative Kreislaufinstabilität oder ein schlechter Allgemeinzustand hier das weitere operative Vorgehen.

Die mediane Anzahl von entnommenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten lag bei 26. Diese Zahl ist im Vergleich mit publizierten Studienkollektiven relativ niedrig. Gefordert werden meist 10 paraaortale und 10 - 15 pelvine Lymphknoten pro Seite ohne dass hierfür Evidenz vorliegt. Die mediane Anzahl pelviner Lymphknoten wurde bei inkompletter Datenlage mit 10 berechnet. Bei 25% der Patientinnen lagen keine Informationen über die Durchführung einer Zytologie vor.

Zwar ist ein therapeutischer Nutzen einer systematischen Lymphonodektomie noch nicht endgültig geklärt, doch weisen die Ergebnisse der Studien von Benedetti et al. und Scarabelli et al. auf einen Überlebensvorteil bei systematischer Lymphonodektomie hin: Benedetti Panici et al wiesen 2005 für Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenen Stadium und makroskopischem Resttumor < 10 mm ein längeres progressionsfreies Überleben von Patientinnen mit systematischer LNE versus Patientinnen, bei denen nur vergrößerte Lymphknoten entnommen wurden nach (Benedetti Panici et al. 2005). Scarabelli et al konnten in zwei retrospektiven Studien einen positiven Effekt der systematischen LNE auf das Überleben bei Patienten mit und ohne makroskopischen Tumorrest zeigen (Scarabelli et al 1995 und 1997). Abe et al. (2010) kamen bei einer retrospektiven Auswertung der Daten von 62 Patientinnen mit Tumor im Frühstadium und 56 tumorfrei operierten Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium zu dem Ergebnis, dass die systematische LNE nur bei Patientinnen im Frühstadium eine längere rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit bewirke. In der Auswertung der Daten der TUM fiel bei Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenem Stadium und makroskopischem Resttumor ein längeres progressionfreies Überleben und Gesamtüberleben von systematisch lymphonodektomierten versus suboptimal bzw. nur bei

LK-Vergrößerung lymphonodektomierten auf. Hier ist ein Selektionsbias anzunehmen, in dem die Patientinnen, die als prognostisch günstiger vom Operateur eingestuft wurden auch lymphonodektomiert wurden.

In der Cox-Regression-Analyse war die systematische LNE ein unabhängiger prognostischer Faktor, der die Überlebenszeit von Patientinnen im fortgeschrittenem Stadium deutlich verlängerte.

Die Hypothese eines therapeutischen Effektes der Lymphonodektomie wurde auch in der prospektiv randomisierten Studie von Benedetti Panici bei Patientinnen mit Tumorrest < 10 mm bestätigt, hier jedoch ohne Nachweis eines Vorteils für das Gesamtüberleben.

Da unter den Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenem Stadium der Anteil suboptimal lymphonodektomierter und nicht lymphonodektomierter Patientinnen, bei denen laut dieser Hypothese ein besseres Überleben erreicht werden könnte, mit 50% (23% suboptimal und 27,9% nicht lymphonodektomiert) relativ hoch ist, scheint die Klärung der Frage nach dem therapeutischen Effekt, und für welche Patientengruppe dieser zutrifft, von erheblicher Bedeutung zu sein.

Die systematische LNE erhöht laut der Studie von Benedetti Panici et al (2005) die durchschnittliche Operationsdauer von 210 auf 300 Minuten und den Blutverlust von 650 ml auf 1000 ml, während die durchschnittliche postoperative Liegedauer gleich bleibt.

Die Frage des therapeutischen Stellenwertes der Lymphonodektomie bei Patientinnen, die makroskopisch komplett tumorfrei operiert werden können, wird derzeit in der LION Studie der AGO untersucht. (AGO-OP.3). In unserem Kollektiv konnte kein Effekt der Lymphonodektomie in der Gruppe der Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit nachgewiesen werden. Dies könnte an dem geringem Anteil der Patientinnen

ohne Lymphonodektomie, insbesondere in den Subgruppen „tumorfrei operiert“ und „Resttumor 1 - 10 mm“ in unserer Studie liegen (jeweils n= 9 und n=7).

Viele Studien haben belegt, dass der *postoperative Tumorrest* der stärkste prädiktive Wert ist (Du Bois et al. 2009; Vergote et al. 2010, Fanfani et al.2003, Colombo et al 2009, Dauplat, Le Bouedec, Pomel et al 2000; Chi, Hoskins et al. 2001, Michel G et al. 1997, E; Hoskins et al. 1994; Chi 2006).

35% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium wurden an der TUM *tumorfrei operiert*, 35% hatten einen Resttumor von 1 - 10 mm und 29,7% einen Resttumor > 10 mm. Diese Raten sind vergleichbar mit den ebenfalls wenig voneinander abweichenden Werten der Literatur (Benedetti Panici et al. 2005; Sehouli et al 2010, AGO OVAR 3, 5, 7; AGO-QS 2001 u 2004; Dauplat, Le Bouedec et al 2000). Auch die Patientinnen, welche 2003 - 2007 in der Frauenklinik der TUM behandelt wurden, weisen im rezidivfreien oder Gesamtüberleben hoch signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit, Tumorrest 1- 10 mm oder Tumorrest > 10 mm auf.

Zwischen den Patientinnen mit primärer Operation und solchen mit Intervalloperation war kein Unterschied im Überleben festzustellen. In der Literatur findet man hierzu zahlreiche aktuelle Studien, jedoch bislang keinen Konsens über den Nutzen einer Intervall-Operation. (Vergote et al 2010; Fanfani et al. 2003; Colombo et al. 2009, Rose et al 2004).

Die Größe des Resttumors und die Art der LNE waren in der Multivarianzanalyse die einzigen unabhängigen prädiktiven Faktoren.

Mit einer *medianen OP-Dauer* von 274 Minuten und einer medianen Anzahl benötigter EKs von vier weist die Frauenklinik der TUM ähnliche Werte auf wie in der Literatur angegeben Werte zwischen 174 - 300 Minuten (Sehouli et al.2010, Benedetti Panici et al. 2005, Jänicke 1999 und 2004 , Eisenkop et al. 1998, Kuhn et al. 1993, Heintz et al. 1987).

Die *postoperative Komplikationsrate* wie Fieber, Sepsis, Ileus/Subileus sowie die peri-und postoperative Mortalität sind hier in der Frauenklinik niedrig. Im Vergleich zu den Daten von Michel et al. (1997) ist die Komplikationsrate geringer (8% vs. 33%), ebenso wie die Rate an Relaparatomien (5% vs. 25%) (u.a. Benedetti Panici et al. 2005; Sehouli et al.2010).

Laut den AGO Qualitätskontrollen wurden im Jahre 2001 in Deutschland 33,2% Patientinnen tumorfrei operiert, 27% hatten einen Resttumor (RT) 1 - 10 mm und 40% einen RT > 10 mm (AGO-QS 2001).

In Universitätskliniken waren 28% tumorfrei operiert worden, 40% hatten einen Resttumor von 1-10 mm und 32% einen Resttumor > 10 mm (AGO-QS 2001).

Im Jahre 2004 konnten in Deutschland 35% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenem Stadium tumorfrei operiert werden, 23% hatten einen RT von 1-10 mm und 40% einen RT > 10 mm (AGO-QS 2004).

Somit scheint die Frauenklinik der TUM im nationalen Vergleich ähnliche Ergebnisse in der Anzahl tumorfrei operierter Patientinnen zu erzielt zu haben wie andere deutsche Kliniken; sie weist jedoch einen wesentlich geringeren Anteil von Patientinnen mit RT > 10 mm im Gesamtvergleich auf.

Betrachtet man ausschließlich die Werte der Universitätskliniken der AGO-QS und vergleicht diese mit den Ergebnissen der Frauenklinik der TUM, so stellt man fest, dass hier die Frauenklinik der TUM sehr gute Ergebnisse erzielt hat:

- es wird um 6,3 Prozentpunkte häufiger operative Tumorfreiheit erzielt;
- es bleibt um 5% seltener ein postoperativer Tumorrest von 1 mm – 10 mm und
- um 2,3% seltener ein Tumorrest > 10 mm übrig.

Möglicherweise steht diese Differenz in Zusammenhang mit der höheren Durchführungsrate einzelner Items der nationalen und internationalen Leitlinien, insbesondere der infragastralen Omentektomie, aber auch der Hysterektomie, der bilateralen Adenektomie und der systematischen LNE in der Frauenklinik der TUM.

Auch die höhere Rate viszeralchirurgischer Eingriffe bei den Patientinnen der TUM könnte hierfür verantwortlich sein. Jänicke konnte 1999 durch Analyse eigener Daten und jener anderer Arbeitsgruppen (Hacker 1983, Heintz 1986, Pfleiderer 1989, Bertelsen 1990, Burghardt 1990, Kuhn 1993 und Le 1997) zeigen, dass „die Steigerung der Rate makroskopisch tumorfreier Patientinnen vor allem durch eine Steigerung der Darmresektionsrate möglich wird“ (Jänicke, 1999, S. 287).

Laut der AGO-QS erhielten 2001 an deutschen Universitätskliniken nur ca. 30% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine Darmresektion.

In der Literatur sind hierzu folgende Werte zu finden: Dauplat: 40%, Seouli et al. 40%, Jänicke 30-50%. Es ist bekannt, dass eine erhöhte Radikalität und damit auch eine erhöhte Rate an Darmresektionen zu einer

besseren Tumorreduktion führt (Weber, 1994, Jänicke 1999, Dauplat et al 2000, Sehouli et al 2010).

Von 76 Patientinnen (51%), die Darmanastomosen erhielten, hatten drei (3,9%) postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz. In der Literatur werden folgende Raten an Komplikationen, die mit Darmresektionen assoziiert sind, beschrieben: Anastomoseninsuffizienz 0 - 1,7%, Abszess 5%, short-bowel-syndrome/ Inkarzeration/Prolaps 25%, Ileus/Subileus 8,7% (Mourton 2005, Jänicke,1999).

Tabelle 17: Anteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium der einzelnen Vergleichskohorten, bei denen einzelne OP-Schritte bzw. Staging-Items durchgeführt wurden

Item	OP-Schritte	TUM Frauenklinik 2003-2007	AGO-QS 2001	AGO-QS 2001 Unikliniken	AGO-QS 2004
1	Längsschnittlaparotomie	98,6%	93,2%	97,2%	
2	Peritoneal-PE	100 %	65,1%	76,4%	
3	jegliche LNE	71,4%	37,2%	43,1%	
3a	pelvine u paraaortale LNE	47,9%	17,9%		
3b	nur pelvine LNE	17,1%	17,6%	31,6%	
3c	nur paraaortale LNE	2,1%	2,3%	12,5%	
4	Omentektomie/PE	100 %	73,6%	86,1%	
4a	Infragastrale Omentektomie	98,2%	19,2%	29,2%	
5	totale abdominale Hysterektomie	100%	79,3%	87,5%	
6	bilaterale hohe Adnexextirpation	100%	83,9%	88,9%	
7	Darmresektion Appendektomie	51,0% 96,0%	22,2% 11,9%	30,6%	
8	weitere OP-Schritte tumorfrei operiert	6,7% 34,3%	6,3% 33,2%	4,2% 28,0%	37,0%
	RT 1 - 10 mm	35,0%	28,2%	40,0%	23,0%
	RT > 10 mm	29,7%	38,6%	32,0%	40,0%

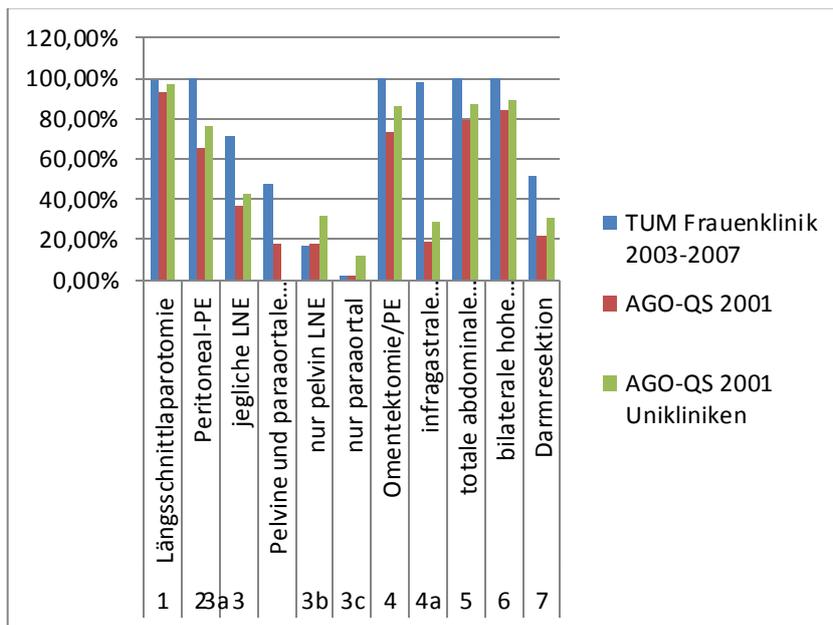


Abb. 10: Vergleich der Kohorten AGO-QS 2001 und AGO-QS 2001 Unikliniken mit der Kohorte der Frauenklinik der TUM 2003-2007 Anteil der Frauen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium, bei denen die aufgeführten operativen Schritte durchgeführt wurden

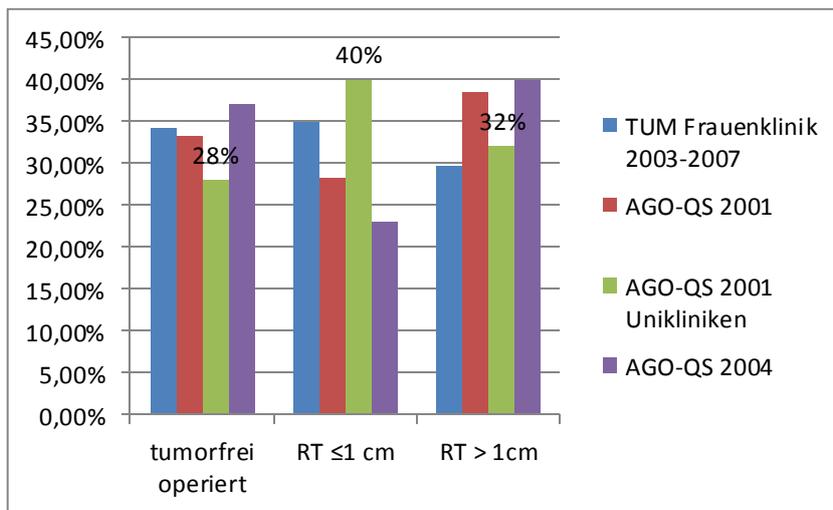


Abb. 11: Anteil der Frauen der Vergleichskohorten TUM 2003-2007, AGO-QS 2001, AGO-QS 2001 Unikliniken und AGO-QS 2004 ohne (makroskopisch) postoperativen Tumorrest, mit RT 1 - 10 mm und mit RT > 10 mm

5.1.2 Zytostatische Therapie

5.1.2.1 Zytostatische Therapie der Stadien FIGO IA – IIA

In der Frauenklinik der TUM erhielten 88,4% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium den Standard zytostatischer Therapie. So bekamen 74,8% eine platinhaltige Therapie mit Carboplatin über 6 Zyklen und 13,6% keine Chemotherapie bei Low Risk. Eine Patientin (3,4%) erhielt aus unklaren Gründen keine Chemotherapie und bei einer anderen Patientin wurde die zytostatische Therapie aufgrund des reduzierten AZ der Patientin von den Angehörigen abgelehnt. In zwei Fällen lagen keine ausreichenden Daten über Art und Verlauf der Chemotherapie vor. Die Chemotherapie mit einem platinhaltigen Zytostatikum ist deutlich effektiver als eine Therapie mit anderen Stoffen und unter den platinhaltigen Zytostatika hat Carboplatin das günstigere Toxizitätsprofil (Meerpohl 2001; AGO Ovar State-of-the-Art 2003).

Mit 88,4% Goldstandard zytostatischer Therapie erscheint die Therapiequalität der TUM, auch hier gegenüber den nationalen Vergleichsdaten von 67,7% im Jahre 2001 und 69% im Jahre 2004 sehr gut.

In den Studien ACTION und ICON₁ konnte an einem Kollektiv von insgesamt 925 Patientinnen mit fast ausschließlich Tumoren im Frühstadium ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben der Patientinnen die postoperativ eine platinhaltige Chemotherapie erhielten gegenüber jenen, die postoperativ nur beobachtet wurden und bei Rezidiv eine Chemotherapie erhielten. Zwei Patientinnen der ICON₁ Studie hatten ein Tumor-Stadium III und da die Vollständigkeit des Staging bei den Patientinnen der ICON₁-Studie nicht bekannt ist und bei der ACTION Studie nur in ca. 1/3 erreicht wurde, kann nicht aus-

geschlossen werden, dass in dem Kollektiv nicht noch mehr Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenen Stadium waren, welche möglicherweise verantwortlich für den positiven Effekt der Chemotherapie auf das Studienkollektiv sein könnten (Trimbos et al. 2003, Young 2003, Colombo, Pecorelli 2003).

5.1.2.2 Zytostatische Therapie der Stadien FIGO IIB – IV

In der Frauenklinik der TUM erhielten 91% der Patientinnen mit einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie, davon 86,4% den Goldstandard Carboplatin und Paclitaxel und 7% Carboplatin Monotherapie bei Taxan-Unverträglichkeit. Im Vergleich dazu erhielten nur 77% der Vergleichskohorten im Jahre 2001 und 82% im Jahre 2004 eine zytostatische Therapie nach den aktuellen Leitlinien.

5.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Primärtherapie

In der kombinierten Analyse aus operativem Staging, und zytostatischer Therapie des frühen Ovarialkarzinoms erfüllt die Frauenklinik der TUM mit 82,8% leitlinien-gerechtem Gesamtverfahren und 89,9% tumorfrei operierten Patientinnen, die den Standard zytostatischer Therapie bzw. keine Chemotherapie bei Low Risk erhielten, die Kriterien eines Gynäkologischen Krebszentrums (vgl. OnkoZert, 2010). Nach der Qualitätsanalyse der AGO erhielten 2001 über 80% der Frauen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium keinen Therapiestandard entsprechend der Leitlinien. 2004 waren es noch 67,2%. Patientinnen mit optimaler

operativer und Systemtherapie haben gegenüber Patientinnen mit suboptimaler Behandlung einen deutlichen Überlebensvorteil (Du Bois, Lamparter, Pfisterer et al. 2005; Trimbos, Vergote et al 2003).

Unter den Patientinnen, die in der Frauenklinik der TUM 2003-2007 mit einem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenem Stadium primär operativ behandelt wurden, erhielten 85% ein optimales operatives Vorgehen im Sinne der Leitlinien und eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Bei 50% wurde ein optimales Staging mit allen in den Leitlinien vorgegebenen Items inklusive pelvine und paraaortale Lymphknotenentnahme durchgeführt, bzw. bei 70% ein optimales Staging nach Definition der AGO Qualitätskontrolle. 69% der Patientinnen hatten einen postoperativen Tumorrest ≤ 10 mm und erhielten eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. 35% der Patientinnen konnten tumorfrei operiert werden, 35% hatten einen RT von 1 mm - 10 mm und weitere 30% einen RT > 10 mm. Eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten 86,2%.

Nach der QS der AGO erhielten 2001 an deutschen Universitätskliniken 88,9% eine bilaterale hohe Adnexexstirpation und 87,5% eine Hysterektomie, jedoch nur 29,2% eine infragastrische Omentektomie. Bei 76,4% der Patientinnen wurden Peritonealbiopsien entnommen und bei 43,1% wurden Lymphknotenbiopsien durchgeführt. Somit erhielten maximal 29,2% eine leitliniengerechte operative Therapie. Im Jahre 2004 wurden laut der AGO-QS 37% der Patientinnen mit Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium tumorfrei operiert, 28% hatten einen RT von 1 - 10 mm und 40% einen RT > 10 mm. Da in der QS 2004 für die Analyse der fortgeschrittenen Stadien nicht die Häufigkeit der einzelnen Operations-schritte erfasst wurde, lässt sich auch keine genauere Aussage über einen

Vergleich der Staging-Qualität treffen. Ohne genauere Hinweise auf die Definition für „komplette OP“ bzw. „optimale Chemotherapie“ wurde in der QS 2004 angegeben, dass 23% der Patientinnen mit Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium „tumorfrei operiert“ wurden und eine optimale Chemotherapie erhalten hatten. 24,7% wurden weder komplett operiert noch erhielten sie eine optimale Chemotherapie. Bei 52% war entweder die operative oder die zytostatische Therapie suboptimal verlaufen, davon 18% suboptimale Chemotherapie und 32% suboptimales Staging/OP nach weichen Kriterien. 82% der Patientinnen hatten eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel.

Im Vergleich zu den Erhebungen an deutschen Unikliniken 2001 scheint an der Frauenklinik der TUM bedeutend häufiger ein Staging nach den Vorgaben der Leitlinien bzw. häufiger ein leitliniengerechtes chirurgisches Vorgehen durchgeführt zu werden (87,9% vs. 80,8% bei Frühstadien und 85% vs. 29,9% bei den fortgeschrittenen Stadien).

Studien haben gezeigt, dass die Qualität bzw. Vollständigkeit der Durchführung des operativen Stagings einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. (Trimbos, 2003; Vergote, 2010) „Ein inadäquates Staging kann auch nicht durch adjuvante Therapiemaßnahmen kompensiert werden“ (Schmalfeldt, Bauernfeind, Anthuber, 2007, S.40).

Vergleicht man die Resttumor-Raten der QS 2004 mit denen der TUM 2003 - 2007, so erscheint der Anteil der tumorfrei operierten Patientinnen bei den Frühstadien im Patientinnenkollektiv der TUM um 3,9 Prozentpunkte höher und unter den fortgeschrittenen Stadien nahezu gleich, jedoch ist der Anteil an Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium mit postoperativem Tumorrest über 10 mm unter den Patientinnen der AGO-QS um 10% höher im Vergleich zur TUM. Es wäre interessant zu wissen wie

diese Differenz ausfallen würde, wenn man die Daten der TUM nur mit den Werten der Universitätskliniken der QS 2004 vergleichen würde. Leider wurde in der QS 2004 nur eine Analyse für alle teilnehmenden Krankenhäuser gemeinsam durchgeführt und keine Subgruppenanalyse nach Krankenhauscharakteristika vorgenommen. Möglicherweise steht diese Differenz in Zusammenhang mit der hohen Rate an Darmresektionen in der TUM.

Die Frage, ob die systematische pelvine und paraaortale Lymphknotenentnahme einen therapeutischen Nutzen hat und wenn ja, für welche Patientengruppe, scheint bei dem noch immer großen Anteil von suboptimal bzw. nicht lymphonodektomierten Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenen Stadium (50% in der TUM; > 80% deutschlandweit) von erheblicher Bedeutung.

In der Durchführung einer Standard-Chemotherapie bei Patientinnen mit Tumor im Frühstadium weist die Frauenklinik der TUM deutlich bessere Werte auf als die Krankenhäuser der AGO-QS 2001 und 2004. Mit 88,4% vs. 67,7% 2001 und 69% im Jahre 2004 ist liegt die Standardtherapie-Rate der Frauenklinik der TUM hier um ca. 20% höher. Dies legt den Verdacht nahe, dass vielerorts noch keine Sicherheit darüber herrscht, ob die adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Tumor im Frühstadium einen klaren Überlebensvorteil bewirkt.

In der Häufigkeit der Durchführung einer Standard-Chemotherapie bei den fortgeschrittenen Stadien scheint es 2004 keine große Differenz zwischen den Kohorten TUM und AGO-QS zu geben. Offensichtlich scheint jedoch die schlechte Verträglichkeit des Taxans der häufigste Grund für ein Abweichen von der Kombinationstherapie. Carboplatin/Paclitaxel zu sein. Hier scheinen Bemühungen um Therapie-

optimierung mit der Lebensqualität zu konfliktieren. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ist aufgrund der hohen Effektivität und der besseren Verträglichkeit von Carboplatin versus Cisplatin der aktuelle Standard für die Therapie der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome. Bei Taxol-Unverträglichkeit wird häufig auf eine Carboplatin-Monotherapie ausgewichen, welche in den Studien ICON2 und ICON3 vergleichbare Effektivität und gute Verträglichkeit gezeigt hat.

5.1.4 Rezidivtherapie

Der nationale Qualitätsvergleich in der Rezidivtherapie erfolgt anhand der Daten der AGO-QS 2004 zur Qualität der Rezidivtherapie. Die Aussagekraft eines Vergleiches ist jedoch aus vielerlei Gründen abgeschwächt. Die Unterteilung in Früh- und Spätrezidive beruht auf der Annahme, dass die Primärtherapie nach sechs Monaten abgeschlossen ist und somit alle Rezidive, welche weniger als 12 Monate nach zytoreduktiver Operation diagnostiziert werden, Frührezidive sein müssten. Bei 26% der Frührezidive und 19,6% der Spätrezidive fehlen Angaben zur second-line-Therapie. Ferner lässt sich nicht immer eindeutig unterscheiden zwischen jenen, die in der Frauenklinik der TUM weiterhin therapiert wurden und jenen, die später extern eine second-line-Therapie erhielten. Es fällt auf, dass die zytostatische Substanz im Verlauf der Rezidivtherapie häufig gewechselt wird.

5.1.4.1 Rezidivtherapie beim platinrefraktären Rezidiv

In der Behandlung platinrefraktärer Rezidive steht die Lebensqualität der Patientin im Vordergrund. Eine operative Zytoreduktion kann in be-

stimmten Fällen indiziert sein. Die zytostatische Therapie mit Caelyx (pegyliertes, liposomales Doxorubicin), Topotecan oder Gemcitabine weisen vergleichbare Effektivität auf (Empfehlung der Kommission Ovar der AGO 2004-2010; "S2k Leitlinie " 2009 zur Behandlung platinrefraktärer Rezidive).

Von den 169 Patientinnen, welche in der Frauenklinik der TUM im Untersuchungs-zeitraum aufgrund eines invasiv epithelialen Ovarialkarzinoms primär operativ behandelt worden waren, hatten 29,5% des Gesamtkollektivs bzw. 35,7% der fortgeschrittenen Stadien (n = 50) ein Frührezidiv. Von den 29,5% aller Patientinnen, welche vermutlich ein Frührezidiv hatten, erhielten 32% eine zytostatische Therapie mit Caelyx, 10% erhielten Topotecan, 10% eine andere/unbekannte Chemotherapie, 2% eine taxanhaltige Chemotherapie und 20% erhielten keine Chemotherapie. Von den 20%, welche keine second-line-Therapie erhielten, lehnten zwei Patientinnen eine weitere Behandlung ab und acht Patientinnen verstarben bei Progress noch vor der Umstellung des Chemotherapie-Regimes.

Somit erhielten 42% - 52% der Patientinnen mit einem Frührezidiv eine second-line-Chemotherapie nach den Empfehlungen der AGO-Ovar und 20% erhielten keine Chemotherapie.

In einer Qualitätsanalyse der AGO aus dem 3. Quartal 2004, an welcher 608 Patientinnen teilgenommen hatten, hatten 68,1% ein Rezidiv. Knapp 30% der Patientinnen bekamen ein Frührezidiv, 38,5% ein Spätrezidiv.

Von den Patientinnen mit Frührezidiv erhielten in 44,6% eine second-line-Therapie nach den Empfehlungen der AGO-Ovar. 20,1% erhielten keine Chemotherapie.

5.1.4.2 Rezidivtherapie beim platinsensiblen Rezidiv

Auch in der Behandlung des platinsensiblen Rezidivs ist der Erhalt der Lebensqualität von hohem Interesse. Aufgrund der besseren Prognose ist hier jedoch häufiger ein operatives Vorgehen sowie eine intensivere zytostatische Therapie indiziert. Eine platinhaltige Kombinationstherapie ist der platinhaltigen Monotherapie überlegen. Empfohlen wird die operative Zytoreduktion in selektierten Fällen, sowie die zytostatische Kombinationstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabine oder, wie seit 2009 bekannt ist, auch Carboplatin/Caelyx. Bei Kontraindikation gegen platinhaltige Therapien ist bei einem rezidivfreiem Intervall von 6 - 12 Monaten eine Therapie mit Caelyx (seit 2009 in Kombination mit Trabectedin) ebenfalls effektiv (Leitlinien 2003 ; 2010 und State of the Art 2009).

Von 169 Patientinnen hatten 51 (30%) ein Spätrezidiv, davon drei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium und 48 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. Die Patientinnen mit Tumor im Frühstadium und Spätrezidiv wurden alle erneut zytoreduktiv operiert und eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel wurde empfohlen. Eine Patientin lehnte diese ab.

Insgesamt erhielten von den Patientinnen mit einem Spätrezidiv 46,2% eine operative Zytoreduktion, 29,5% Carboplatin/Paclitaxel, 19,1% Caelyx, 21,3% eine andere/unbekannte Chemotherapie, 6,4% erhielten die Kombinationstherapie Carboplatin/Gemcitabine, 6,4% eine Monotherapie mit Carboplatin und 8,3% der Patientinnen erhielten eine Radiatio.

Somit erhielten 46,2% eine operative Zytoreduktion mit Chemotherapie und 55 - 72% erhielten eine Chemotherapie nach den Vorgaben der AGO-Ovar.

In einer Qualitätskontrolle zur Erfassung der Therapiequalität der Rezidivtherapie in Deutschland aus dem 3. Quartal 2004 hatten 234 von 608 Patientinnen (38,5%) ein Spätrezidiv. Von diesen erhielten 50% eine Chemotherapie gemäß der Leitlinien.

Somit scheinen die Ergebnisse der Therapiequalität in der Rezidivtherapie der TUM vergleichbar mit denen der Qualitätskontrolle der AGO zur Erhebung der Rezidivtherapiequalität in Deutschland 2004.

5.2 Qualität der Therapie im internationalen Vergleich

Da es vorwiegend Studien sind, die eine vergleichbare Kohorte und entsprechende Informationen zur Therapie bieten, wurden die Studie ACTION (Trimbos, Vergote et al, 2003) für den internationalen Vergleich der operativen Therapie bei Frühstadien und die Studien AGO-Ovar 3, 5 und 7 (Du Bois, Reuss, Pujade-Lauraine et al, 2009) für den Vergleich der Operationsergebnisse der fortgeschrittenen Stadien herangezogen. Anhand der Daten des 26th FIGO Annual Report (Heintz et al, 2006) wurde ein weiterer Vergleich der Therapiequalität versucht. Da diesem jedoch keine Informationen zum Staging, zu einzelnen OP-Items oder zu Art und Zyklusanzahl der Chemotherapie zu entnehmen waren, und die post-operative Tumorrestgröße nur für Patientinnen mit Tumor FIGO IIIC angegeben worden war, blieb hier die Gegenüberstellung begrenzt auf folgenden Anteil der Patientinnen: die eine operative Zytoreduktion und eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, das Operationsergebnis von Patientinnen mit FIGO IIIC, den Rezidivraten und Überlebensraten.

Ein Vergleich der Qualität der zytostatischen Therapie oder der

Rezidivtherapie war auf internationaler Ebene in Ermangelung vergleichbarer Datensätze nicht möglich.

5.2.1 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IA – IIA

Der internationale Vergleich der operativen Therapiequalität der Frühstadien erfolgt mit der Studie ACTION. Diese Studie ist eine prospektive randomisierte Studie mit einem Patientinnenkollektiv aus neun europäischen Ländern, welche im Zeitraum 1990 - 2000 mit einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom diagnostiziert und primär operativ behandelt worden waren. Bei der Auswahl der Patientinnen wurden alle jenen ausgeschlossen, welche zytostatisch oder mit Radiatio vorbehandelt waren, ein weiteres oder früheres Malignom oder einen sehr schlechten AZ hatten oder bei welchen das Intervall zwischen Operation und Randomisierung > 6 Wochen war. Ferner wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die bei Tumorstadium > 1a und/oder Grading > 1, mindestens eine totale abdominale Hysterektomie sowie eine bilaterale Salpingo-Oophorectomie bzw. eine unilaterale Salpingo- Oophorectomie bei Stadium FIGO IA, G1 hatten. Somit ist das Patientinnenkollektiv dieser Studie ein positiv selektiertes. Das mediane Alter der Patientinnen der ACTION-Studie war mit 55 Jahren um acht Jahre niedriger als das mediane Alter der Patientinnen mit Tumor im Frühstadium, die an der TUM behandelt worden waren. Die Patientinnen des FIGO 26th Annual Reportes, welche ein invasiv epitheliales Ovarialkarzinom im Frühstadium hatten, wiesen ein noch geringeres medianes Alter von 53,3 Jahren auf, sowie einen höheren Anteil von FIGO I und G1 im Vergleich zur Kohorte der Frauenklinik der TUM.

Ein optimales Staging wurde in der ACTION Studie wie folgt definiert:

- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- Peritonealzytologie
- Biopsien der rechten Zwerchfellseite, der rechten und linken Kolonrinne, der Beckenwände, der fossa ovaria, des Blasendachperitoneums, des cul-de-sac, infrakolische Omentektomie
- pelvines und paraaortales Lymphknotensampling.

„Modified“ war definiert als alles zwischen optimalem und minimalem Staging.

Ein minimales Staging wurde wie folgt definiert:

- Inspektion, Palpation der Abdominalhöhle
- Biopsien aller metastasensuspekten Herde
- Peritonealzytologie
- infrakolische Omentektomie

Als inadäquates Staging wurde alles gewertet, was nicht mindestens die Items des Minimalstaging enthielt.

Zur Vereinfachung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Biopsien aus auffälligem und unauffälligem Gewebe, die bei den Patientinnen der TUM entnommen worden waren, aus dem unter dem Punkt „optimales Staging“ aufgeführten Lokalisationen stammten, ungeachtet dessen, dass nicht bei allen Patientinnen die Lokalisation aller Biopsien bekannt waren.

Dem FIGO 26th Annual Report konnten keine Informationen zu einzelnen OP- bzw. Staging-Items entnommen werden.

Ergebnisse: In der Frauenklinik der TUM erhielten 93,2% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium ein optimales Staging i. S. der oben genannten Definition. Alle Patientinnen wurden tumorfrei operiert.

Von den Patientinnen der ACTION Studie erhielten nur 34% ein optimales Staging, 30% erhielten ein modified staging, 27% ein minimales Staging und 9% ein inadäquates Vorgehen. Daten zum postoperativen Tumorrest wurden nicht angegeben.

Den Daten des FIGO 26th Annual Reportes zufolge erhielten Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im Frühstadium weltweit folgende Therapie:

- 27% nur operative Zytoreduktion; davon 79% FIGO IA
- 70% operative Zytoreduktion und adjuvante Chemotherapie
- 3% andere therapeutische Maßnahmen

Eine rein operative Therapie erhielten in den Stadien IA 68,7%, in IB 54,2%, in IC 18% und in IIA 16,6%.

Die Multivarianzanalyse des FIGO 26th Annual Report ergab, dass eine adjuvante Therapie bei den Patientinnen mit Tumor im Frühstadium keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer rein operativen Therapie erzielte.

5.2.2 Operative Therapie und operatives Staging der Stadien FIGO IIB – IV

Der internationale Vergleich der Qualität des operativen Vorgehens bei Patientinnen mit Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium erfolgt anhand der Studien AGO-Ovar 3, 5 und 7. Hierbei handelt es sich um drei

prospektive randomisierte deutsch-französische Multicenter-Studien aus dem Zeitraum 1995 - 2002. An der Studie nahmen Patientinnen mit bis dato unbehandeltem invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im Stadium IIB - IV teil. Es wurde der Effekt adjuvanter Chemotherapie-Schemata Carboplatin bzw. Cisplatin mit Paclitaxel vs. die gleiche Kombinationstherapie plus einer dritten zytostatischen Substanz verglichen. Da es zwischen den Gruppen keine Überlebensunterschiede bzw. Unterschiede in der rezidivfreien Zeit gab, können sie kombiniert analysiert werden.

Das mediane Alter der Patientinnen der AGO-Ovar Studien war mit 58,9 Jahren um fünf Jahre niedriger als das mediane Alter der Patientinnen der TUM. Ferner wies die Kohorte der TUM einen größeren Anteil an höheren FIGO-Stadien IIIC (64,3% vs. 56,9%) und IV (22,9% vs. 17%) auf. Auch im Grading liegt bei den Patientinnen der TUM mit 73,6% G3 Tumore ein größerer Anteil an schlecht differenzierten Tumoren vor als bei der AGO-Ovar-Studien-Kohorte mit 54,4% G3 Tumoren.

Trotz der Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung einzelner Tumorcharakteristika und im Altersmedian sind die Operationsergebnisse annähernd gleich (s. Tab. 18), aber die Frauenklinik der TUM weist selbst im internationalen Vergleich eine um 5% geringere Rate an Patientinnen mit postoperativem Tumorrest > 10 mm auf.

Tabelle 18: Vergleich der Resttumorgrößen bei primär operativ behandelten Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium - Frauenklinik der TUM 2003-2007 vs. Patientinnen der Studien AGO-Ovar 3,5 und 7

Resttumorgröße	Frauenklinik der TUM	AGO-Ovar 3,5 und 7
0 mm	35%	34%
1 mm - 10 mm	35%	31%
> 10 mm	30%	35%

Der FIGO 26th Annual Report stellt die Ergebnisse einer internationalen Datensammlung zu Therapie Überlebensraten von Patientinnen mit Ovarialtumoren aus dem Zeitraum 1999 - 2001 dar. Die Daten wurden nach Ovarialtumoren mit Borderline Malignität und invasiv epithelialen Ovarialkarzinomen, sowie nach FIGO-Stadien, histologischem Subtyp, Grading und Alter der Patientinnen getrennt ausgewertet.

Die Kohorte der malignen Ovarialkarzinome des FIGO 26th Annual Report weist sowohl in der gesamten Kohorte als auch unter den Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenen Stadium ein um sieben Jahre geringeres medianes Alter auf. Aus Tabelle 19 ist zu entnehmen, dass die Gruppe „fortgeschrittene Stadien der Kohorte des FIGO 26th Annual Report“ sich im Vergleich zur Gruppe „fortgeschrittene Stadien der Frauenklinik der TUM“ aus einem größeren Anteil FIGO II und einem geringeren Anteil FIGO IV sowie einem größeren Anteil G1 (und G2) und einem geringeren Anteil an G3 zusammensetzt.

Tabelle 19: Charakteristika der Kohorten Frauenklinik der TUM, AGO-Ovar 3, 5, 7 und 26th FIGO Annual Report

Kohorten- charakteristi- ka	Frauenklinik der TUM alle Patientinnen	Frauenklinik der TUM - fortgeschrit- tene Stadien	AGO-Ovar 3,5 und 7- fortgeschrit- tene Stadien	FIGO Annual Report alle Patientinnen	FIGO Annual Report fortgeschrit- tene Stadien
Zeitraum	2003-2007	2003-2007	1995-2002	1999-2001	1999-2001
Patientinnen- anzahl (n)	169	140	3126	4933	3389
medianes Alter	63	64	58,9	57,6	57
FIGO I	16,70%	/	/	28,30%	/
FIGO II	5,40%	5,70%	8,90%	8,40%	12%
FIGO III	60%	71%	74,20%	50,30%	72,87%
FIGO IV	19,20%	23,00%	17%	13%	15,20%
Grading 1	4,80%	2,90%	7,80%	14%	6,00%
G2	24%	18%	31,90%	23,20%	21,00%
G3	70,40%	77,90%	54,40%	45,70%	57,30%
serös	57,40%	61,90%	73,40%	52,40%	63,70%
muzinös	4,70%	2,90%	4,70%	12,40%	6,70%
endometroid	16%	12%	8,70%	16,30%	10,35%
klarzellig	3,60%	2,90%		8,40%	4,70%
undifferenziert	5,30%	6,50%		5,40%	5,80%

Die Daten des FIGO 26th Annual Reportes ergaben, dass 80,4% der Patientinnen mit invasiv epithelalem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine operative Zytoreduktion mit adjuvanter Chemotherapie erhalten hatten. Zu den einzelnen OP-Items oder Art der Chemotherapie wurden keine Angaben gemacht. In der Frauenklinik der TUM erhielten 85% der Frauen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine optimale operative Zytoreduktion sowie eine Chemotherapie nach den aktuellen Leitlinien.

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich im Vergleich der Resttumorraten (Tab. 20). Aufgrund der diesbezüglich eingeschränkten Datenlage im FIGO 26th Annual Report konnte hier nur ein Vergleich in der Gruppe FIGO IIIC stattfinden. Bei diesem wird deutlich, dass die Frauenklinik der TUM im internationalen Vergleich (anhand des FIGO 26th Annual

Reportes) mit 18,6% mehr tumorfrei operierten, 29% mehr Patientinnen mit postoperativem Resttumor < 20 mm und 16% weniger Patientinnen mit Resttumor > 20 mm insgesamt eine wesentlich bessere operative Zytoreduktion erreichte.

Tabelle 20: Vergleich der Resttumorraten bei Patientinnen mit Tumorstadium FIGO IIC, TUM versus 26th FIGO Annual Report

ResttumorgroÙe	Patientinnen FIGO IIC, Frauenklinik der TUM	Patientinnen FIGO IIC, 26 th FIGO Annual Report
tumorfrei	35,3%	16,7%
1 - 20 mm	52,0%	22,9%
> 20 mm	11,8%	27,9%
k.A.	1,2%	32,6%

5.3 Überlebenszeit

5.3.1 Überlebenszeiten im nationalen Vergleich

Die Überlebenszeiten der Untersuchungskohorte werden zunächst mit den Überlebenszeiten des TRM verglichen. Bei den Daten der Untersuchungskohorte der TUM handelt es sich ausschließlich um invasiv epitheliale Ovarialkarzinome, welche im Zeitraum 2003 - 2007 diagnostiziert wurden und primär operativ behandelt worden waren. Die Überlebenskurven stellen das Gesamtüberleben dar. Hingegen beziehen sich die Überlebenskurven des TRM auf das relative bzw. tumorspezifische Überleben aller Patientinnen, welche im Zeitraum 1988 bis 2008 mit einem Ovarialkarzinom diagnostiziert wurden, ausgenommen Sarkome, Lymphome und Borderline-Tumore. Die 1% Keimzelltumore und 0,8% Keimstrangstromatumore weisen insgesamt eine deutlich bessere Progno-

se auf als invasiv epitheliale Ovarialkarzinome, stellen jedoch einen geringen Anteil der Kohorte dar. Zu berücksichtigen ist hingegen, dass die Werte für relatives Überleben immer etwas höher liegen (ca. 3%) als die des Gesamtüberlebens.

Im direkten Vergleich der Kohorten setzt sich das Patientenkollektiv der TUM aus einem höheren Anteil an FIGO-Stadium III zusammen als die Kohorte des TRM (60% vs. 51,2%). In der Frauenklinik der TUM wurden im Vergleich zu der Kohorte des TRM weniger Frauen mit einem Tumor im FIGO-Stadium I (16% vs. 21,5%) und II (4,4% vs. 6,4%) behandelt. Auch im Grading scheint die TUM seltener gut differenzierte Tumore G1/G2 (29% vs. 40%) und einen größeren Anteil an Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren (67,3% vs. 48%) behandelt zu haben. In der Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen sind die beiden Kohorten annähernd gleich verteilt.

In der vergleichenden Betrachtung der Gesamtüberlebenszeiten der Patientinnen mit FIGO I-IV erscheint die 5-JÜR der Patientinnen der TUM von 40% annähernd vergleichbar mit der 5-JÜR von 38,4% der Kohorte der Patientinnen 2000 - 2006 des TRM sowie der vom RKI 2006 angegebenen 5-JÜR zwischen 35% und 49%. Zieht man die Unterschiede im Patientinnenkollektiv zur Betrachtung hinzu, so scheinen die Patientinnen der TUM eine etwas höhere 5-JÜR zu haben als die Patientinnen der Region Oberbayern.

Im Vergleich der einzelnen FIGO-Stadien fällt auf, dass insbesondere die 5-JÜR der TUM Patientinnen FIGO II - III um 8 - 12% besser sind als die relativen 5-JÜR der Region München/Oberbayern. Eine Ausnahme bildet hier die Gruppe FIGO III RT = 1 - 19 mm. In dieser Subgruppe

waren alle Fälle zensiert, daher bleibt die Aussagekraft der 5-JÜR dieser Gruppe gering und die mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden.

Tabelle 21: Vergleich der 5-JÜR bzw. relativen 5-JÜR und der medianen Überlebenszeiten der TUM 2003 - 2007, des TRM 1988 - 2008 in Abhängigkeit der FIGO-Stadien

FIGO-Stadium	Resttumorgröße	5-JÜR der Patientinnen der Frauenklinik der TUM 2003-2007	relative 5-JÜR der Patientinnen des TRM 1988-2008	Mediane Überlebenszeit der Patientinnen der TUM 2003-2007	relative mediane Überlebenszeit der Patientinnen des TRM 1988-2008
I	tumorfrei	70%	83%	Median wird nicht erreicht	Median wird nicht erreicht
II	tumorfrei	85,7%	73%	Median wird nicht erreicht	Median wird nicht erreicht
II	≥ 20 mm	keine Fälle existieren	Überlebenskurve endet vorzeitig	Median wird nicht erreicht	Überlebenskurve endet vorzeitig
III	tumorfrei	61,1%	52%	Median wird nicht erreicht	65 Monate
III	1-19 mm	18,8%	29%	Median konnte nicht berechnet werden	30 Monate
III	≥ 20 mm	20,8%	12%	Median konnte nicht berechnet werden	23 Monate
IV	tumorfrei	33,3%	35%	21,3 Monate	40 Monate
IV	≥ 20 mm	31,3%	10%	20,67 Monate	13 Monat

5.3.2 Überlebenszeiten im internationalen Vergleich

Die Patientinnen der Frauenklinik der TUM weisen mit einer 3-Jahre-Überlebensrate von 52,2% und einer 5-Jahre-Überlebensrate von 40% um ca. 10% schlechtere Werte auf als die Patientinnen des FIGO 26th Annual Report mit einer 3-JÜR von 62,9% und einer 5-JÜR von 49,7% auf.

Tabelle 22 stellt die Überlebensraten der beiden Gruppen nach Tumorstadien getrennt dar. Hierbei stellt sich keine so deutliche Differenz in den Überlebensraten dar wie im Vergleich der Überlebensraten aller Ovarialkarzinom-Patientinnen.

Tabelle 22: Vergleich der Überlebensraten der Patientinnen der TUM und des 26th FIGO Annual Reportes nach FIGO-Stadien

FIGO	TUM 3 JÜR	FIGO Annual Report 3 JÜR	TUM 5 JÜR	FIGO Annual Report 5 JÜR
IA	100,0%	93,5%	100,0%	89,6%
IB	50,0%	93,9%	50,0%	86,1%
IC	85,7%	87,9%	43,0%	83,4%
IIA	100,0%	79,7%	100,0%	70,7%
IIB	100,0%	76,6%	100,0%	65,5%
IIC	80,0%	82,3%	80,0%	71,4%
IIIA	0,0%	63,1%	0,0%	46,7%
IIIB	36,5%	56,8%	36,5%	41,5%
IIIC	54,0%	50,3%	34,6%	32,5%
IV	31,0%	35,2%	25,0%	18,6%

° Extremwerte wie 0% oder 100% sind durch die bisweilen geringe Gruppengröße zu erklären.

5.4 Stärken und Limitationen der Studie

Die Daten dieser retrospektiven Qualitätsanalyse wurden anhand von Patientenakten inklusive Operationsberichten, Arztbriefen, histopathologischen Befunden, Berichten der Tumorboard-Konferenzen, der Chemotherapie-Abteilung sowie aus dem SAP und dem Schriftverkehr mit weiterbehandelnden Ärzten und zuständigen Einwohnermeldeämtern und dem TRM erfasst und mithilfe einer standardisierten Computermaske in die OVCA-Datenbank eingegeben.

Somit war die vollständige Erfassung des gesamten Patientinnenkollektivs möglich, welches im Zeitraum 01.01.2003 - 31.12.2007 in der Frauenklinik der TUM an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom primär operativ behandelt worden war. Die Gesamtzahl von 169 in die Auswertung eingegangenen Patientinnen, welche 87% der in dem Analysezeitraum in der TUM mit einem invasiv epithelialen Eierstockkrebs diag-

nostizierten Patientinnen darstellen, können als repräsentativ für die Patientinnen der Frauenklinik der TUM angesehen werden. Durch die Registrierung der Patientinnen im TRM und die intensive Zusammenarbeit mit dem TRM konnten bei 95% der Patientinnen follow-up-Daten erhoben werden.

Die Kollektivstärke ermöglichte eine aussagekräftige, detaillierte und national sowie international vergleichbare, deskriptive Analyse der Tumorcharakteristika und des operativen und zytostatischen Vorgehens. Ebenso ermöglichten die Kollektivstärke, eine geringe lost-to-follow-up Rate von 4,9%, sowie eine mediane Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten, eine weitgehend zuverlässige Berechnung der Überlebenszeiten und der prognostischen Relevanz der einzelnen Faktoren.

Lediglich die Analyse prognostischer Faktoren bei Frühstadien, der paarweise Vergleich der Überlebenskurven einiger histologischer Subtypen bei den fortgeschrittenen Stadien, sowie die Analyse des Einflusses von verschiedenen Chemotherapie Regime auf das Überleben von Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest bzw. mit einem Resttumor < oder > 10 mm, scheiterten an zu geringer Gruppenstärke.

Die Ergebnisse der Analyse sind plausibel und reproduzierbar.

Einige Mängel in der Datenerhebung wurden im Laufe der Arbeit offensichtlich:

Selten wird in den Unterlagen der Patientinnen einheitlich über AZ (ECOG) oder Komorbiditäten berichtet. Noch seltener werden diese in die OVCA-Datenbank eingetragen. Die Person, die den Datensatz der Patientin in die OVCA-Datenbank überträgt, übernimmt häufig Kerndaten wie Alter, OP-Datum, Tumorcharakteristika, Art und Datum der Chemotherapie sowie Daten von individuellem wissenschaftlichen Interesse.

Gelegentlich werden Komorbiditäten in Form von Randnotizen beigelegt. In Anbetracht der Relevanz von ECOG-Status und der Komorbiditäten für die Analyse von Überlebenszeiten und Prognosefaktoren wäre hier ein einheitliches Vorgehen wünschenswert.

Die Größe des postoperativen Tumorrestes unterliegt der Einschätzung des Operateurs und ist somit immer ein durch Subjektivität beeinflusster Faktor.

Bei Patientinnen, die vor ihrer Komplettierungsoperation extern inkomplett operiert und ggf. zytostatisch behandelt worden waren, gab es gelegentlich Fehler im Eintrag dieser Information in die Datenbank. Möglicherweise sind die entsprechenden Felder nicht eindeutig genug betitelt, oder nicht jedem Benutzer der Datenbank ist die Bedeutung der entsprechenden Felder erklärt worden.

Bei Patientinnen, die extern inkomplett operiert worden waren, lagen bisweilen nicht alle relevanten Daten zum operativen Procedere, insbesondere zur Art und Anzahl der entnommenen Lymphknoten und Peritonealbiopsien, sowie zur OP-Dauer und zu den peri- bzw. postoperativen Komplikationen vor. Auch Informationen zur Art und Anzahl der entnommenen Lymphknoten, der im Hause operierten Patientinnen, waren mitunter schwer auffindbar. Ein standardisiertes Datenblatt zum Eintrag der wichtigsten Informationen zum Staging, operativer und zytostatischer Therapie und zu den Pathologie-Befunden würde hier für mehr Transparenz sorgen.

Um das operative Staging noch besser beurteilen zu können, wären möglicherweise auch entsprechende Datenbank-Felder zum Eintrag der Durchführung und der ursprünglichen Lokalisation von Peritonealbiopsien sinnvoll.

Mitunter wurden die Patientinnen nach einer Komplettierungsoperation mit Lymphonodektomie, meist aufgrund eines Befalls regionärer Lymphknoten, seltener aufgrund der Feststellung von Peritonealmetastasen größeren Ausmaßes, im Staging neu eingestuft. Auch diese Information ging gelegentlich während des Eintrags der Patientin in die OVCA-Datenbank verloren. Dies fiel spätestens bei der deskriptiven Analyse im Rahmen dieser Arbeit auf und wurde korrigiert.

Für den Wechsel der zytostatischen Substanz im Laufe der Therapie gibt es in der OVCA-Datenbank keine entsprechenden Datenfelder. Bei Patientinnen, die im Laufe der Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder AZ-Verschlechterung einen Wechsel der Chemotherapie-Regime erfuhren, obliegt es demjenigen, der den Datensatz überträgt, welche der Substanzen er aufführt. Gelegentlich weisen jedoch Vermerke in Textfeldern auf einen Wechsel der Substanz hin. Auch hier wäre ein einheitliches Vorgehen wünschenswert. Möglicherweise könnte ein entsprechendes Feld in der Arbeitsmaske der Datenbank die Relevanz dieser Information verdeutlichen.

Zur besseren Differenzierung von Früh- und Spätrezidiven, sowie zur besseren Berechnung des rezidivfreien Intervalls wäre es hilfreich nicht nur das Datum des ersten Zyklus' einer Chemotherapie zu dokumentieren, sondern auch das Datum des zuletzt erhaltenen Zyklus.

Bei der Erhebung der Daten zum Krankheitsverlauf und zur Rezidivtherapie konnte trotz enger Zusammenarbeit mit dem TRM, regelmäßiger Durchsicht des SAP und des TRM und intensiver Bemühungen um schriftliche Auskunft der weiterbehandelnden Ärzte anhand vorgefertigter Fragebögen in vielen Fällen keine genaue Auskunft erzielt werden. Insbesondere im Falle von Patientinnen, die im weiteren Krankheitsverlauf an einem

heimatnahen Krankenhaus oder bei einem niedergelassenen Gynäkologen behandelt wurden, konnten nur in ca. 1/3 bis 1/2 der Fälle Informationen zum Krankheitsverlauf und zur second-line Therapie erhoben werden. Doch auch die Beschaffung von internen Befunden, Arztbriefen oder Chemotherapieberichten von Patientinnen, die in der Frauenklinik der TUM eine Rezidivtherapie erhalten hatten, gestaltete sich bisweilen schwierig. Bei Patientinnen, deren Rezidiv im TRM dokumentiert war, wurde häufig lediglich angegeben, dass sie eine zytostatische und/oder operative second-line-Therapie erhielten, jedoch nicht die entsprechende chemotherapeutische Substanz. Es wäre zu überlegen, ob ein standardisiertes Verfahren zur Erhebung von follow-up-Daten eingeführt werden kann. Beispielsweise könnten alle Patientinnen jährlich einen standardisierten follow-up Fragebogen zugeschickt bekommen, die sie per Post, Fax oder Email zurücksenden könnten.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Analyse wurde die Qualität des operativen Stagings sowie der operativen und der zytostatischen Therapie von Patientinnen analysiert, die im Zeitraum 2003 - 2007 an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt wurden. Diese Analyse erfolgte getrennt für Frühstadien und fortgeschrittene Stadien. Darüber hinaus wurden rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit sowohl für beide Gruppen berechnet und die Bedeutung prognostischer Faktoren analysiert. Hierbei lag eine mediane Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten und eine lost-to-follow-up Rate von 4,9% vor. Die Ergebnisse wurden mit nationalen und internationalen Untersuchungsergebnissen verglichen und zwar anhand von Daten aus dem RKI, dem TRM den Daten der Qualitätssicherungserhebung der AGO QS 2001 und 2004 und des FIGO 26th Annual-Report sowie anhand der publizierten Outcome Daten der Studien AGO-OVAR 3,5, und 7 und der ACTION-Studie. Frühstadien lagen in 17,3%, fortgeschrittene Stadien in 82,7% vor. Im Grading waren die schlecht differenzierten Tumore G3 und G4 (67,3%) weitaus häufiger vertreten als die gut bis mäßig differenzierten Tumore G1 und G2 (28,8%). Der Altersmedian lag bei 63 Jahren. Die Gesamtüberlebenszeit für alle FIGO-Stadien betrug 40 Monate.

Therapiequalität bei Frühstadien: An der Frauenklinik der TUM wird bei Patientinnen mit Tumor im Frühstadium 82% häufiger ein optimales Staging bzw. eine optimale operative Therapie durchgeführt als im nationalen Vergleich. Im Vergleich zu deutschen Universitätskliniken

schneidet die Frauenklinik der TUM mit 12,4% mehr optimalen Stagings (93,2% vs. 80,8%) ebenfalls deutlich besser ab. Ferner erfolgt an der Frauenklinik der TUM scheinbar 59% häufiger ein optimales operatives Staging als in anderen Europäischen Zentren. Die Raten der tumorfrei operierten Patientinnen der TUM liegen mit 100% im nationalen Vergleich 3-6,5% (3% Differenz zu Universitätskliniken und 6,5% Differenz zu allen Kliniken in der BRD 2001).

Auch in der Durchführung einer Standard-Chemotherapie bei Patientinnen mit Eierstockkrebs im Frühstadium liegen die Raten der TUM 2004 mit 88,4% vs. 69% deutschlandweit um ca. 20% höher.

Therapiequalität bei fortgeschrittenen Stadien: Von den Patientinnen mit Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium erhielten in der Frauenklinik der TUM 98,6% ein radikal operatives Vorgehen im Sinne der Leitlinien sowie 85% ein leitliniengerechtes Staging. Somit schnitt auch hier die Frauenklinik der TUM im nationalen und internationalen Vergleich sehr positiv ab. Die Durchführungsraten bestimmter operativer Schritte waren in der Frauenklinik der TUM insbesondere höher bei der Lymphonodektomie (73% vs. 43%), der infragastalen Omentektomie (98,2% vs. 29,2%) und den Peritonealbiopsien (100% vs. 76,4%).

Mit 34,3% tumorfrei operierten Patientinnen, 35% mit RT 1 mm - 10 mm und 29,7% mit RT > 10 mm scheint die Frauenklinik der TUM national etwas höhere Raten tumorfrei operierter Patientinnen (28% an deutschen Universitätskliniken 2001) und geringere Raten von Patientinnen mit RT > 10 mm (32% an deutschen Universitätskliniken 2001) zu haben, während die internationalen Vergleichswerte der AGO-OVAR 3,5 und 7 sehr ähnlich sind und nur einen 5% höheren Anteil derer mit

RT > 10 mm aufweisen. Im internationalen Vergleich mit den Daten des 26th FIGO Annual Report zeigte sich bei den Patientinnen der TUM mit Tumorstadium IIIC eine wesentlich höhere Rate an postoperativer Tumorfreiheit und Tumorrest < 20 mm als bei der Vergleichsgruppe.

In der Rate der leitliniengerechten Chemotherapien sind die Werte der TUM mit 86,2% denen der AGO-QS 2004 sehr ähnlich (82%).

Überlebenszeiten: Bei den Patientinnen mit Eierstockkrebs im Frühstadium wurde der Median der Überlebenskurve im beobachteten Zeitraum nicht erreicht. Die 3-JÜR lag bei 89% und die 5-JÜR von 72%.

Die mediane Überlebenszeit aller in der Frauenklinik der TUM im Untersuchungszeitraum primär operativ behandelten Patientinnen mit einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium liegt bei 33 Monaten (95% KI: 26, 37 - 39,63). Die 3-JÜR beträgt 46%, die 5-JÜR 33%.

Die Überlebenswerte sind mit einer Differenz von 1,6% zugunsten der TUM vergleichbar mit der 5-JÜR von 38,4% der Kohorte der Patientinnen 2000 - 2006 des TRM sowie der vom RKI 2006 angegebenen altersabhängigen 5-JÜR zwischen 35 u. 49%. Im Vergleich der Überlebensraten einzelner FIGO-Stadien zwischen TUM und 26th-FIGO-Annual-Report scheinen die Raten für Patientinnen mit Tumor im Frühstadium auf internationaler Ebene höher zu liegen, während Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenen Stadium in der Frauenklinik der TUM etwas bessere Überlebensraten aufweisen.

Im Vergleich der einzelnen FIGO-Stadien auf nationaler Ebene fällt auf, dass insbesondere die 5-JÜR der TUM Patientinnen FIGO II - III deutlich um 8 - 12% besser ist als die relativen 5-JÜR der Region München/Oberbayern.

Prognostische Faktoren: Die univariante Analyse des Einflusses verschiedener Subgruppenmerkmale auf die Dauer des rezidivfreien Intervalls der Patientinnen mit Tumor im fortgeschrittenen Stadium ergab, dass dieses beeinflusst wird

- durch die Größe des postoperativen Resttumor,
- die Art der Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Resttumor,
- die Art der Chemotherapie,
- das Tumor-Stadium und
- dem Grading.

Die univariante Analyse des Einflusses verschiedener Subgruppenmerkmale auf die Überlebenszeit ergab einen signifikanten Einfluss von Alter, Tumorstadium, Grading, histologischem Subtyp, Größe des postoperativen Tumorrestes, Art der Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Resttumor sowie der Art der Chemotherapie.

Die Cox-Regression ermittelte als unabhängige signifikante prognostische Faktoren:

- Größe des postoperativen Tumorrestes
- Art der Lymphonodektomie

Tumorfrei operierte Patientinnen hatten ein 0,32-fach geringeres Risiko zu versterben gegenüber Patientinnen mit postoperativem Tumorrest über 10 mm ($p = 0,12$; 95 % KI: 0,131-0,782).

Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass an der Frauenklinik der TU München bei Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms die Qualitätsanforderungen an ein gynäkologisches Krebszentrum erfüllt werden, leitliniengerecht therapiert wird und die outcome Daten vergleichbar bzw. besser als im regionalen, nationalen und internationalen Vergleich sind.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Abe A, Furomoto H, Irahara M, Ino H , Kamada M , Naka O , Sasaki M , Kagawa T , Okitsu O , Kushiki N (2010)
The impact of systematic paraaortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. Obstet Gynecol Res, 36 (5): 1023-1030
- 2) Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, Kommission Ovar: Rezidivtherapie platinresistentes Rezidiv. State-of-the-Art, München, 2009,
http://www.ago-online.de/_download/unprotected/ovar_09_11_rezidivtherapie_platinresistentel.pdf
(Stand 07/2011)
- 3) Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie:
Interdisziplinäre S2k Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. 2007
W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München.
<http://www.ago-online.org> (Stand:07/2011)
- 4) Beckmann, MW (Vorsitz) (2010)
Fachliche Anforderungen (FAG) an ein gynäkologisches Krebszentrum.
OnkoZert: www.onkozert.de/gynzentren.htm (Stand 06/2012)

- 5) Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greeggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R; Favalli G, Raspaliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C (2005)
Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial,
J Natl Cancer Inst 97 (8): 560-566
- 6) Bertelsen K, (1990)
Tumor reduction surgery in longterm survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study
Gyn Oncol, 38: 203-209
- 7) Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY (1999)
Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer.
Gyn Oncol, 72: 278-287
- 8) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ (2002)
Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during platinum era: a meta-analysis,
J Clin Oncol, 20 (5): 1248 – 1259

- 9) Burghardt E, Giardi F, Lahousen M , Pickel H , Taminsio K (1991)
Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer.
Gynecol Oncol, 40: 103-106

- 10) Burghardt E, Lahouse M, Stettner H (1990)
Die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms.
Geburtsh u Frauenheilk, 50: 670 -677

- 11) Chi DS, Liao JB, Hoskins WS , Dennis S, Leon LF , Bhaskaran D ,
Hoskins WJ (2001)
Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma.
Gynecol Oncol, 82(100): 532-537

- 12) Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J , Huh J , Haddad L , Abu-Rustum NR , Sonoda Y , Barakat R (2006)
What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)?
Gynecol Oncol, 103: 559-564

- 13) Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O , Sonoda Y , Abu-Rustum NR ,
Guile MW , Bristow RE (2009)
Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of change in surgical paradigm.
Gynecol Oncol, 114: 26-31

- 14) Colombo N, Pecorelli S (2003)
What have we learned from ICON1 and ACTION?
Int J Gynecol Cancer,13 (2):140-143

- 15) Colombo N, Mourregot A, Fabbro M, Gutowski M, Saint-Aubert B,
Quenet F , Gourgou S , Rouanet P (2009)
Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a
monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients.
Eur J Surg Oncol, 35 (2):135–143.

- 16) Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C (2000)
Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer,
Semin Surg Oncol, 19 (1): 42-48

- 17) Di Re F, Baiocchi G (2000)
Value of lymph node assessment in ovarian cancer: status of the
art at the end of the second millennium
Int J Gynecol Cancer, 10: 435-442

- 18) Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re E, (1989)
Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in cancer of the ovary.
Clinical Obstetrics and Gynecology, 3 (1): 131-142

- 19) Du Bois A: für die AGO Kommission OVAR State-of-the-Art Ovarialkarzinom, 2007
Die Rolle der Lymphadenektomie (LNE) bei der Operation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO IIB-IV, LNE im Stadium FIGO IIB - IV in Deutschland. Wie wird es in der Realität gemacht?
<http://www.ago-online.de/download/unprotected>
(Stand 06/2011)
- 20) Du Bois A, Lamparter C, Pfisterer J (2001)
Die Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland – eine Qualitätssicherungserhebung Q III 2001
http://www.eierstock-krebs.de/download/Ergebnisse_Qualitätssicherung (Stand 07/2001)
- 21) Du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Bauknecht T, Richter B, Warm M , Schröder W , Olbricht S , Nitsch U , Jackisch C , Emons G , Wagner U , Kuhn W , Pfisterer J (2003)
A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer.
J Nat Cancer Inst, 95: 1320-1329
- 22) Du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L (2001)
Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland – Ergebnisse einer Umfrage der Organkommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Gynäkologe, 34: 1029 – 1040

- 23) Du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L, Kreienberg R (2001)
Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien? Ergebnisse einer Umfrage der Organkommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Geburtsh Frauenheilk, 61: 863-871
- 24) Du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N, Loib JS, Huber J, Wimberger P, Burges A, Stähle A, Jackisch C, Kölbl H,
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom & Kommission Uterus (2007)
Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: a prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut)
Gynecol Oncol, 107:518-525

- 25) Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E , Harter P , Ray-Coquard I, Pfisterer J (2009)
Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO – OVAR) and the Group d' Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l' Ovaire (GINECO), Cancer , 115(6): 1234-1244
- 26) Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J (2005)
Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS- OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001
Zentralbl Gynäkol, 127: 9 – 17
- 27) Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J (2005)
Ovarialkarzinom: Versorgungsstruktur und – qualität in Deutschland 2001 – 2004
Frauenarzt, 46: 560 – 567
- 28) Du Bois A, Rochon J, Lamparter C , Pfisterer J (2005):
Welchen Einfluss haben Klinikmerkmale auf die Prognose beim Ovarialkarzinom in Deutschland?
Zentralbl Gynäkol, 127: 18-30

- 29) Du Bois A, Rochon J, Lamparter C , Pfisterer J (2009):
Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland.
Qualitätssicherheitshebung Q III 2001 und 2004 der
AGO Organkommission Ovar
Frauenarzt, 50 (9): 742-751
- 30) Du Bois A, Schmalfeldt B, Meier W, Pfisterer J, Sehouli J (2006)
Ovarian cancer - can peritoneal therapy be regarded as new
standard?
Zentralbl Gynäkol, 128(4): 202-206
- 31) Eisenkop SM, Friedmann RL, Wang HJ (1998):
Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival
in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective
study.
Gynecol Oncol, 69: 103-108
- 32) Eisenkop SM, Spirtos NM (2001)
What are the current surgical objectives, strategies, and technical
capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial
ovarian cancer?
Gynaecol Oncol, 82:489-97

- 33) Engel J, Hölscher G, Schubert-Fritschle G, (2007)
Epidemiologie,
In: Manual Maligne Ovarialtumoren – Empfehlungen, Diagnostik,
Therapie und Nachsorge, Schmalfeldt B (Band-Hrsg.),
Tumorzentrum München (Hrsg.)
Zuckschwerdt-Verlag, München, 8. Auflage (1)
- 34) Engel J, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Schmalfeldt B,
(2010)
Epidemiologie.
In: Manual Maligne Ovarialtumoren – Empfehlungen, Diagnostik,
Therapie und Nachsorge, Schmalfeldt B (Band-Hrsg.),
Tumorzentrum München (Hrsg.)
Zuckschwerdt-Verlag, München, 2010, 9. Auflage, 1-10
- 35) Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G , Fagotti A, Zakut HV ,
Mancuso S , Scambia G (2003)
Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in
primary unresectable FIGO stage IIIC ovarian cancer patients,
Oncology 65(4): 316-22
- 36) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD , Leuchter RS , Moore JG (1983)
Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer
Obstet Gynecol, 61: 615-619

- 37) Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse D (1986)
Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity
Obstet Gynecol, 67: 783 – 788
- 38) Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U (2006)
Carinoma of the Ovary: FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer
Int J Gynecol Obstet, 95 (1): 161-192
- 39) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesly HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS (1994)
The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma.
Amer J of Obstet and Gynecol, 170: 974-980
- 40) ICON Group (2002)
Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON 3 randomized trial.
Lancet, 360 (17): 505-515

- 41) Jänicke F (1999)
Entwicklung der operativen und systemischen Therapie,
Deutsches Ärzteblatt, 5: 281-288
- 42) Jänicke F (2004)
Operative Gynäkologie des Ovarialkarzinoms,
Gynäkologe, 37: 916-928
- 43) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends:
Eierstöcke.
Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologi-
schen Krebsregister in Deutschland e.V. (GeKiD) (Hrsg)
Berlin, 7. Auflage, 2010, 68-71
- 44) Krebs in Deutschland 2003/2004. Häufigkeiten und Trends:
Methodische Aspekte.
Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologi-
schen Krebsregister in Deutschland e.V. (GeKiD) (Hrsg)
Berlin, 7. Auflage, 2010, 16
- 45) Kuhn W, Jänicke F, Schmalfeldt B, Pache L, Hölscher M,
Schattenmann G, Anderl H, Schüle G, Dettmar P, Siewert JR,
Graeff H (1993)
Entwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarial-
karzinoms FIGO III,
Geburtsh u Frauenheilk, 53: 293 – 302

- 46) Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H (2001)
Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in international federation of gynecology and obstetrics stage IIIc ovarian carcinoma.
Cancer, 92:2585–2591
- 47) Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS (1997)
Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma?
Gynecol Oncol, 67: 208-214
- 48) Maggioni A, Benedetti-Panici P, Dell' Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S (2006)
Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis.
Brit J Canc, 95: 699-704
- 49) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE (1997)
Comparisons of combination therapy with paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in patients with sub-optimal stage III and stage IV ovarian cancer:
A Gynaecologic Oncology Group Study.
Semin Oncol, 24 (2): 13 – 16

- 50) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL (1996)
Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.
New Engl J Med, 334 (1): 1-6
- 51) Meerpohl HG, Schröder W, Olbricht S, (2001)
Epitheliale Ovarialkarzinome: Therapie der Frühstadien,
Der Gynäkologe, 34: 1041-1028
- 52) Michel G, de Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, Lobreglio R, L'homme C, Rey A, Duvillard PL (1997)
Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma,
Eur J Gynecol Oncol, 18: 9-15
- 53) Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, Ostermann H, Hinke A, Ledermann JA (2007)
Phase III trial of high dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT.
J Clin Oncol, 25: 4187-4193

- 54) Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, L'homme C, Duvillard P, Castaigne D (2003)
Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications.
J Am Coll Surg, 197: 198–205
- 55) Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, Barakat RR, Chi DS (2005)
Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer.
Gynecol Oncol., 99 (3): 608-614
- 56) Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, de Swart CA, Hirsch FR, Lund B, van Houwelingen HC (2000)
Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer,
J Clin Oncol, 18 (17): 3084-3092
- 57) Nomura H, Tsuda H, Susumu N, Fujii T, Banno K, Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, Chiyoda T, Aoki D (2010)
Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer.
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan.
Int J Gynecol Cancer, 20(3): 341-345

- 58) Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y (1996)
Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in
epithelial ovarian Carcinoma: a proposal for essential sites for
lymph node biopsy.
Cancer, 78 (4) : 803-808
- 59) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE , Fowler JM, Clarke-Pearson D,
Burger RA, Mannel RS, De Geest K, Hartenbach K (2003)
Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with
cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage
III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study,
J Clin Oncol, 21: 3194-3200
- 60) Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF (Hrsg) 2006
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO):
Clinical practise guidelines of gynecologic cancers.
FIGO - Richtlinien 2006.
- 61) Pfisterer J, Du Bois A (2004)
Das rezidierte Ovarialkarzinom.
Der Gynäkologe, 37: 929-935
- 62) Pfisterer J, Du Bois A (2007)
Standards in der Therapie des Ovarialkarzinom.
Der Pathologe, 28 (3): 222-228

- 63) Pfisterer J, du Bois A, Wagner U, Quaas J, Blohmer U, Wallwiener D, Vescia S, Budischewski K, Kaufmann M (2004) Docetaxel and Carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced gynecological tumors. A phase I/II trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-OVAR) Ovarian Cancer Study Group; Gynecol Oncol, 92: 949-956
- 64) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R (2006) Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An Intergroup Trial of the AGO- OVAR, the NCIC CTG and EORTC GCG. J Clin Oncol, 24 (29): 4699-4707
- 65) Pfeleiderer A (1996) Malignome des Ovars. In: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H (Hrsg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Band 12: Spezielle gynäkologische Onkologie, 3. Aufl., 1-109. Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore
- 66) Robert-Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GeKiD) (Hrsg.) 2010 Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends: Eierstöcke, 7. Aufl., 2010, 68 – 71, Berlin

- 67) Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH, Small JM (2004)
Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma.
NEJM, 351 (24): 2489–2497+2567
- 68) Runnebaum I, Fink D, (2007)
Hereditäres Ovarialkarzinom und Tumorrisikosprechstunde.
Ovarialkarzinom, State-of-the-Art, AGO-Symposium, Wiesbaden
- 69) Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A (1995)
Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer:
potential benefit on survival,
Gynecol Oncol, 56: 328-337
- 70) Scarabelli, C, Gallo A, Visentin MC, Canzonieri V, Carbone A, Zarrelli A (1997)
Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease,
Int J Gynecol Cancer, 7: 18 – 26
- 71) Schmalfeldt B (Band-Hrsg.), (2010)
Manual Maligne Ovarialtumoren – Empfehlungen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge,
Tumorzentrum München (Hrsg)
Zuckschwerdt-Verlag, München, 9. Auflage

- 72) Schmalfeldt B, Anthuber C, Bauerfeind I, Burges A, Eiermann W, Höß C, Kolben M, Oberlechner E, Rehbock J, Schwoerer M (2007)
Operative Primärtherapie,
in: Manual Maligne Ovarialtumoren –
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Schmalfeldt B (Band-Hrsg), Tumorzentrum München (Hrsg)
Zuckschwerdt-Verlag, München, 8. Aufl, 38- 46
- 73) Schmalfeldt B, Anthuber C, Ataseven B, Bauernfeind I, Burges A, Höß C, Kaiser C, Kolben M (2010)
Operative Primärtherapie,
in: Manual Maligne Ovarialtumoren –
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Schmalfeldt B (Band-Hrsg), Tumorzentrum München (Hrsg)
Zuckschwerdt-Verlag, München, 9. Aufl, 35- 45
- 74) Schmalfeldt B, Pfisterer J (Koordination)
Interdisziplinäre S2k Leitlinie für die Diagnostik und Therapie
maligner Ovarialtumoren (Stand 6/2011). Herausgegeben von der
Kommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische
Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und
Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.
München: Zuckschwerdt Verlag, 2011

- 75) Schmalfeldt B, Pfisterer J (Koordination): Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Editors: Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft.
München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2007
- 76) Schwarz-Boeger U, Meindl A, Kiechle M, Anthuber C (2010)
Hereditäres Ovarialkarzinom
In: Manual Maligne Ovarialtumoren –
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Schmalfeldt B (Band-Hrsg), Tumorzentrum München (Hrsg)
Zuckschwerdt-Verlag, München 9. Aufl, 27-34
- 77) Sehouli J, Mustea A, Kongsen D, Lichtenegger W (2004)
Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren des
Ovarialkarzinoms.
Zentralbl Gynäkol, 126: 315–22
- 78) Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Bühling KJ, Bahra M, Neuhaus P,
Lichtenegger W, Fotopoulou C (2010)
Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse:
who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive
patients.
J Surg Oncol, 102(6): 656-662.

- 79) Sehouli J, Wagner U, Pölcher M, du Bois A
für die beiden kooperativen Studiengruppen in Deutschland A-
GO-Studiengruppe und NOGGO (2011):
Neoadjuvante Chemotherapie kann nicht als Standardtherapie
beim Ovarial-Karzinom angesehen werden.
Frauenarzt, 52 (1): 2 – 5
- 80) Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I
(2000)
Lymphonode metastasis in stage I epithelial ovarian cancer.
Gynecol Oncol, 79(2): 305-308
- 81) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Ma-
dronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L,
Timmers P, Coens C, Pecorelli S (2003)
Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-
stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and
Treatment of Cancer –Adjuvant Chemotherapy in Ovarian
Neoplasm Trial.
J Natl Cancer Inst, 95: 113–125

- 82) Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Boli G, Vermorken JB, Mangioni C, Mandronal C, Franchi M, Tateo T, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, Chiari S, Favalli G, Mangili G, Presti M (2003) AGO OVAR State-of-the-Art 2003, ICON1, International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators–Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm (EORTC–ACTION)₁ J Nat Canc Inst, 95: 105-112
- 83) Tumorregister München (TRM) Tumorspezifische Analysen, 2010, <http://www.tumorregister-muenchen.de> (Stand 05/2011)
- 84) Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi AJ, Renard J, Pecorelli S (1995) The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. N Engl J Med, 332: 629-634
- 85) Vergote I , Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg MEL (2010) Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. N Eng J Med, 363 (10): 943-953

- 86) Wagner U, Harter P, du Bois A (Studienchairs) 2009
Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms (LION):AGO-OP.3
[www. ago-ovar.dd/files/ago-ovar_op3-lion](http://www.ago-ovar.dd/files/ago-ovar_op3-lion) (Stand 08/2011)
- 87) Weber AM, Kennedy AW (1994)
The role of bowel resection in the primary surgical debulking of
carcinoma of the ovary,
Am Coll Surg, 179 (4): 465-70
- 88) Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B,
Burges A, Harter P (2010)
Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients
with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-
OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian
Cancer Study Group),
Ann Surg Oncol, 17 (6): 1642 – 1648
- 89) Young RC (2003)
Early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat.
J Nat Canc Instit, 95: 94-95

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung des gesamten untersuchten Patientinnenkollektivs (N = 169) hinsichtlich FIGO, Grading, Subtyp und Alter	16
Tabelle 2: Patientinnen- und Tumorcharakteristika, der an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im Frühstadium in der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 2003-2007 primär operativ behandelten Patientinnen	20
Tabelle 3: Häufigkeiten der einzelnen OP-Charakteristika der Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium an der Frauenklinik der TUM (N=29)	21
Tabelle 4: Häufigkeiten intra- und postoperativer Komplikationen bei operativer Zytoreduktion und operativem Staging von Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium	23
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Chemotherapieschemata bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium, Frauenklinik der TUM	24

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Rezidivtherapien bei Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms im Frühstadium, die 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM primär operativ behandelt wurden	26
Tabelle 7: Tumor- und Patientinnencharakteristika, von Patientinnen mit invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB - IV, die in der Frauenklinik der TUM zwischen 2003 - 2007 operativ behandelt wurden	30
Tabelle 8: Häufigkeit der verschiedenen Operationsergebnisse (tumorfrei, RT \leq 10 mm, RT > 10 mm) in den Subgruppen initialer CA125 Werte bei primär operativ behandelten Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium	34
Tabelle 9: Häufigkeiten einzelner Charakteristika zur operativen Therapie und Staging aller 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (N= 140)	35
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen nach primär operativer Zytoreduktion in der Frauenklinik der TUM bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (N=140)	36
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung verschiedener adjuvanter Chemotherapieregime in der Behandlung von primär operativ versorgten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Frauenklinik der TUM	37

Tabelle 12: Anzahl der Rezidive (Ereignisse) unter den einzelnen Tumortypen bei primär operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium	41
Tabelle 13: Log-Rank Test der primär operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium, aufgeteilt nach Resttumorgröße. Paarweiser Vergleich über die Schichten: pelvine und paraaortale LNE, unvollständige LNE oder gar keine LNE	43
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung verschiedener Chemotherapie-Regime zur Behandlung von Früh- und Spätrezidiven invasiv epithelialer Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium	47
Tabelle 15: Alle Parameter, die in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf das Überleben von primär operativ behandelten Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium hatten	52
Tabelle 16: Prozentanteil der Patientinnen der verschiedenen Vergleichskohorten mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium, bei denen einzelne OP-Schritte bzw. Staging-Items durchgeführt wurden	62
Tabelle 17: Anteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in fortgeschrittenem Stadium der einzelnen Vergleichskohorten, bei denen einzelne OP-Schritte bzw. Staging-Items durchgeführt wurden	69

Tabelle 18: Vergleich der Resttumorgrößen bei primär operativ behandelten Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium - Frauenklinik der TUM 2003-2007 vs. Patientinnen der Studien AGO-Ovar 3, 5 und 7	83
Tabelle 19: Charakteristika der Kohorten Frauenklinik der TUM, AGO-Ovar 3, 5, 7 und 26th FIGO Annual Report	85
Tabelle 20: Vergleich der Resttumorraten bei Patientinnen mit Tumorstadium FIGO IIIC, TUM versus 26 th FIGO Annual Report	86
Tabelle 21: Vergleich der 5-JÜR bzw. relativen 5-JÜR und der medianen Überlebenszeiten der TUM 2003 - 2007, des TRM 1988 - 2008 in Abhängigkeit der FIGO-Stadien	88
Tabelle 22: Vergleich der Überlebensraten der Patientinnen der TUM und des 26th FIGO Annual Reportes nach FIGO-Stadien	89

8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Gesamtüberleben der Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom, die 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM operativ behandelt wurden 17
- Abb. 2: Gesamtüberleben der Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom die 2003-2007 in der Frauenklinik der TUM operativ behandelt wurden in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium 18
- Abb. 3: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom im Frühstadium, die in der Frauenklinik der TUM 2003-2007 primär operativ behandelt wurden (N=29) 25
- Abb. 4: Gesamtüberleben aller in der Frauenklinik der TUM 2003-2007 primär operativ behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium 27
- Abb. 5: Rezidivfreie Überlebenszeit aller primär operativ behandelten invasiv epithelialen Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium 39
- Abb. 6: Überlebensfunktion aller in der Frauenklinik der TUM 2003-2007 an einem invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium primär operativ behandelten Patientinnen 48

- Abb. 7: Überlebensfunktion der in der Frauenklinik der TUM an einem
invasiv epithelialen Ovarialkarzinom 2003-2007 primär operativ
behandelten Patientinnen, getrennt nach FIGO-Stadium Gruppen IIB
- IIIB, IIIC und IV 50
- Abb. 8: Überlebensfunktion der in der Frauenklinik der TUM an einem
invasiv epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium
2003-2007 primär operativ behandelten Patientinnen nach FIGO-
Stadium-Gruppen IIB - IIIA und IIIB – IV 51
- Abb. 9: Gegenüberstellung der Häufigkeiten einzelner operativer Schritte
beim Staging/OP invasiv epithelialer Ovarialkarzinome im
Frühstadium 63
- Abb. 10: Vergleich der Kohorten AGO-QS 2001 und AGO-QS 2001
Unikliniken mit der Kohorte der Frauenklinik der TUM 2003-2007
Anteil der Frauen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium,
bei denen die aufgeführten operativen Schritte durchgeführt wurden 70
- Abb. 11: Anteil der Frauen der Vergleichskohorten TUM 2003-2007, AGO-
QS 2001, AGO-QS 2001 Unikliniken und AGO-QS 2004 ohne
(makroskopisch) postoperativen Tumorrest, mit RT 1 - 10 mm und mit
RT > 10 mm 70

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir die Dissertation ermöglicht und mich bei deren Erstellung unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt:

Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt für die Überlassung des Themas, die Beratung während der Entstehung der Arbeit, die Durchsicht und Korrektur. Vor allem möchte ich mich bedanken für ihre geduldige Beantwortung all meiner Fragen trotz ihrer knapp bemessenen Zeit.

Julie Volkmann, für die Einarbeitung in die OVCA-Datenbank und die freundschaftliche Unterstützung.

Herrn Alexander Hapfelmeier vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie für die kompetente statistische Beratung.

Den Vorzimmerdamen, Schwestern und Stationsärztinnen / Stationsärzten der Frauenklinik für die freundliche Überlassung der Patientinnenakten und die Auskünfte.

Den niedergelassenen Ärztinnen/Ärzten, die mir durch ihre bereitwillige Auskunft über die gemeinsamen Patientinnen das Follow up ermöglichten.

Meinen Eltern und meinen Brüdern dafür, dass sie mich motiviert, beraten und unterstützt haben.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adnektomie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BRCA1	Breast Cancer (Gene) 1
BRCA2	Breast Cancer (Gene) 2
CA 12-5	Cancer-Antigen 12-5
CA 19-9	Cancer-Antigen 19-9
CA72-4	Cancer-Antigen 72-4
CEA	carcinoembryonales Antigen
CR	complete remission
Ctx	Chemotherapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HE	Hysterektomie
i.v.	intravenös
JÜR	Jahres-Überlebensrate
k. A.	keine Angaben
95%-KI	Konfidenzintervall von 95%
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
LMP	Low-Malignant-Potential
n	Anzahl (numerisch)

OmE	Omenektomie
OP	Operation
OVCA	Ovarialkarzinom
p keit	Signifikanzniveau, Irrtumswahrscheinlich-
PE	Probeentnahme
PET	Positronen-Emmissions-Tomographie
PR	Partialremission
RdI	(Klinikum) Rechts der Isar
RT	Resttumor
SLTh	Second-line-Therapie
SAP	Unternehmenssoftware
SPSS	Superior Performing Software Systems
TNM	Tumor-Nodi-(Fern-)Metastasen
TRM	Tumorregister München
TP53	Tumorprotein Gen p53
TUM	Technische Universität München
TU-Marker	Tumormarker
Z.n.	Zustand nach