

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Die Therapie des Ovarialkarzinoms an der Frauenklinik der Technischen
Universität München im Zeitraum 1997-2002:
eine interne Qualitätskontrolle**

Stefanie Pfab

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt
2. apl. Prof. Dr. M. Kolben

Die Dissertation wurde am 28.06.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.09.2006 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adnektomie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
bds.	beidseits
BRCA 1	Breast Cancer (Gene) 1
BRCA 2	Breast Cancer (Gene) 2
bzw.	beziehungsweise
CA 12-5	Cancer-Antigen 12-5
CA 19-9	Cancer-Antigen 19-9
CA 72-4	Cancer-Antigen 72-4
CEA	carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
CR	complete remission
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
d. h.	das heißt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
e. m.	extra muros
et al.	et alteri
etc.	et cetera
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
5-FU/LV	5-Fluorouracil/Leucovorin
GOG	Gynecologic Oncology Group
HE	Hysterektomie
i. v.	intravenös
JÜR	Jahres-Überlebensrate
k. A.	keine Angaben
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
klin.	klinisch
KM	Knochenmark
LH-RH	luteinizing hormone releasing hormone

LK	Lymphknoten
LMP	Low-Malignant-Potential
mind.	mindestens
mm	Millimeter
n	Anzahl (numeri)
NC	no change
OmE	Omentektomie
OP	Operation
OVCA	Ovarialkarzinom
p	Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanzniveau
PE	Probeentnahme
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	partial remission
Rdl	Rechts der Isar
RT	Resttumor
S.	Seite
SLTH	Second-line-Therapie
SPSS	Superior Performing Software Systems
T.	Temperatur
TNM	Tumor-Nodi-(Fern)metastasen
TUM	Technische Universität München
TU-Marker	Tumormarker
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Leitlinien zur Therapie des Ovarialkarzinoms	7
1.3	Qualitätssicherung	9
2	Fragestellung	11
3	Material und Methoden	12
3.1	Patientinnen	12
3.2	Datenerfassung	13
3.3	Statistik	14
4	Ergebnisse	15
4.1	Ovarialkarzinom FIGO I-IV im Zeitraum 1997-2002	15
4.1.1	Patientinnen	15
4.1.2	Überleben	16
4.2	Ovarialkarzinom der Frühstadien FIGO Ia-IIa im Zeitraum 1997-2002	18
4.2.1	Patientinnen	18
4.2.2	Operative Therapie	19
4.2.3	Zytostatische Therapie	22
4.2.4	Rezidivtherapie	23
4.2.5	Überleben	24
4.2.6	Prognosefaktoren	24
4.3	Ovarialkarzinom der fortgeschrittenen Stadien FIGO IIb-IV in den Zeiträumen 1997-2002, 1997-1999 und 2000-2002	27
4.3.1	Patientinnen	27
4.3.2	Operative Therapie	29
4.3.3	Zytostatische Therapie	35
4.3.4	Rezidivtherapie	38
4.3.5	Überleben	40
4.3.6	Prognosefaktoren	40
4.4	Ovarialkarzinom FIGO IV im Zeitraum 1997-2002	44
4.4.1	Patientinnen	44
4.4.2	Operative Therapie	45
4.4.3	Zytostatische Therapie	47

4.4.4	Überleben	47
4.4.5	Prognosefaktoren	48
5	Diskussion	52
5.1	Patientinnen	52
5.2	Operative Therapie	53
5.2.1	Frühstadien	53
5.2.2	Fortgeschrittene Stadien	55
5.3	Zytostatische Therapie	65
5.3.1	Frühstadien	65
5.3.2	Fortgeschrittene Stadien	66
5.4	Rezidivtherapie	71
5.4.1	Operative Therapie	71
5.4.2	Zytostatische Therapie	72
5.5	Überleben und Prognosefaktoren	74
5.6	Stärken und Limitationen der Studie	77
6	Zusammenfassung	79
7	Ausblick	83
8	Literaturverzeichnis	84
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	95
9.1	Tabellenverzeichnis	95
9.2	Abbildungsverzeichnis	96
10	Anhang	98
10.1	Datenerhebungsbogen	98
10.2	Stadieneinteilung und histopathologisches Grading	107
11	Danksagung	109

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Bösartige Neubildungen der Eierstöcke liegen mit einem prozentualen Anteil von 5,0% an sechster Stelle der Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland im Jahr 2000 - nach Neubildungen der Brustdrüse (24,4%), des Darms (17,6%), der Lunge (5,4%), des Magens (5,1%) und des Gebärmutterkörpers (5,1%) sowie vor Neubildungen des Gebärmutterhalses [5].

Die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen an Eierstockkrebs in Deutschland im Jahr 2000 beträgt 9.671 [5], die altersstandardisierte Inzidenz im Zeitraum 1998-2000 liegt bei 16,4/100.000 [5]. Weltweit erkrankten im Jahr 2000 192.400 Frauen an Eierstockkrebs [59].

Als Risikofaktor für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms scheint, neben dem höheren Lebensalter, vor allem die Zahl der Ovulationen maßgeblich zu sein.

Viele ovulatorische Zyklen, eine frühe Menarche und späte Menopause, medikamentöse Ovulationsauslöser, Infertilität und Nulliparität erhöhen das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Hingegen scheinen Schwangerschaften und die Einnahme von Ovulationshemmern protektiv zu wirken [5;28].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren [5].

Über 90 % der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, bei 5-10 % finden sich genetische Ursachen, meist Mutationen in den Brustkrebsgenen BRCA 1 und BRCA 2 [41].

Die Zahl der im Jahr 2000 in Deutschland an Eierstockkrebs verstorbenen Frauen beträgt 6.113 [5]. Die altersstandardisierte Mortalität liegt bei etwa 9,5/100.000 [5]. Damit liegen maligne Ovarialtumoren bei den Krebssterbefällen in Deutschland im Jahr 2000 mit einem prozentualen Anteil von 6,1 % an sechster Stelle - nach dem Brustdrüsen-, Darm-, Lungen-, Bauchspeicheldrüsen- und Magenkrebs [5].

Die Sterblichkeit bei Gebärmutterkörper- und Gebärmutterhalskrebs ist niedriger.

Unter den Genitaltumoren der Frau ist das Ovarialkarzinom der Tumor mit der höchsten Mortalität. Weltweit verstarben im Jahr 2000 114.200 Frauen an Eierstockkrebs [59].

Die Prognose ist vor allem so ungünstig, weil die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, da das Ovarialkarzinom zu Beginn

wenige Beschwerden macht. Ein Ziel ist daher die Einführung eines effektiven Screenings. Bisher steht jedoch keine geeignete Screeningmethode zur Verfügung.

Bei Patientinnen mit einem manifesten Ovarialkarzinom konnte die Prognose in den letzten Jahren in erster Linie durch eine radikale chirurgische Therapie, gefolgt von der Kombinationschemotherapie, verbessert werden.

Für die Therapie des Ovarialkarzinoms gibt es nationale und internationale Leitlinien [61]. Sie werden erstellt durch Zusammenarbeit der führenden Gesundheitsorganisationen und gelten als Goldstandard bei Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms.

1.2 Leitlinien zur Therapie des Ovarialkarzinoms

Operative Standardtherapie beim Ovarialkarzinom ist die Längsschnittlaparotomie mit Hysterektomie, beidseitiger Adnektomie, infragastrischer Omentektomie und Appendektomie [61]. Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ist bei Frühstadien immer durchzuführen, beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sollte sie durchgeführt werden, wenn intraperitoneal eine Tumorreduktion auf unter 1 cm möglich ist [16;35]. Hierbei sollten mindestens 15 paraaortale und 25 pelvine Lymphknoten entfernt werden [71].

Zusätzlich zu den oben genannten Eingriffen sind bei frühen Tumorstadien zum korrekten Staging die Entnahme von Peritonealbiopsien, zytologische Abstriche von beiden Zwerchfellkuppeln sowie die Entnahme einer Peritonealzytologie erforderlich. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit ausgedehntem Befall des Oberbauchs ist die zytologische Untersuchung der Peritonealflüssigkeit und der Zwerchfellabstriche nicht erforderlich, da sich hierdurch keine Änderung bei der Klassifikation des Tumorstadiums ergibt [71].

Befallenes Peritoneum sollte soweit wie möglich reseziert werden.

Ziel der Debulkingoperation ist die vollständige Entfernung allen Tumorgewebes, falls dies nicht erreichbar ist, eine Reduktion des Tumors auf einen Durchmesser von maximal 1cm [61]. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit Befall des Mittel- und Oberbauchs können Darmresektionen und oberbauchchirurgische Eingriffe wie Zwerchfelldeperitonisierung, Splenektomie, Pankreas- oder Magenteilresektion die Rate der postoperativen Tumorfreiheit erhöhen und damit die Prognose der Patientinnen verbessern [61;71].

Eine Nachoperation bei unvollständiger Primäroperation ist sinnvoll, wenn bei dem Primäreingriff die apparativen, strukturellen und personellen Voraussetzungen für eine radikale Tumorreduktion nicht gegeben waren. Der Ersteingriff sollte in solchen Fällen als Probelaparotomie beendet werden und die Patientin in ein operatives Zentrum überwiesen werden, wo die Komplettierung stattfindet [71].

Bei jungen Patientinnen mit Ovarialkarzinom und Kinderwunsch ist bei frühem Tumorstadium und gutem Differenzierungsgrad (FIGO Ia G1) bei vollständig erfolgter Staginglaparotomie ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen mit Erhalt des Uterus und der kontralateralen Adnexe vertretbar [61].

Eine postoperative Chemotherapie sollten alle Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erhalten. Empfohlen werden sechs Zyklen der Kombination Carboplatin/Paclitaxel [8;61]. Ziel sollte es sein, möglichst viele Patientinnen im Rahmen ihrer Chemotherapie in Studien zu behandeln [22;63].

Patientinnen mit Frühstadien werden eingeteilt in High-risk- und Low-risk-Patientinnen. Als Low-risk-Patientinnen gelten Patientinnen, die einen gut differenzierten Tumor G1 im FIGO-Stadium Ia haben, Subtyp nicht klarzellig, ohne ausgeprägten Aszites. High-risk-Patientinnen sind alle Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ib und höher und/oder G2/G3-Tumoren und/oder klarzelligem Subtyp. Patientinnen mit Frühstadien und einer Low-risk-Situation profitieren nicht von einer adjuvanten Therapie. High-risk-Patientinnen sollten eine platinhaltige postoperative Chemotherapie erhalten [8;61].

Die Durchführung einer präoperativen Chemotherapie erfolgt bis jetzt nur innerhalb von Studien.

Beim Auftreten eines Rezidivs wird unterschieden zwischen einem Frührezidiv, das nach einem therapiefreien Intervall von weniger als sechs Monaten nach Abschluss der Primärtherapie auftritt und einem Spätrezidiv, das nach einem therapiefreien Intervall von mehr als sechs Monaten nach Abschluss der Primärtherapie auftritt [2;64]. Frührezidive werden auch als platinrefraktäre Rezidive bezeichnet und sollten mit einer wenig toxischen nicht-platinhaltigen Monochemotherapie behandelt werden. Patientinnen mit Spätrezidiv (platin-sensiblen Rezidiv) sollten eine platinhaltige Kombinationschemotherapie erhalten [61;63;83].

Eine Rezidivoperation sollte nur beim Spätrezidiv durchgeführt werden.

Bei Patientinnen mit Frührezidiv ist die Aussicht auf eine optimale Tumorreduktion gering; eine Sekundäroperation wird deshalb nicht empfohlen [47;61].

Durch die ständige Verbesserung der Therapie aufgrund neuer Erkenntnisse und Möglichkeiten hat sich das Langzeitüberleben der Patientinnen mit den Jahren stetig verbessert. Die weltweite 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit einem malignen Ovarialkarzinom, die zwischen 1996 und 1998 behandelt wurden, liegt bei 46,4 %. Zehn Jahre zuvor lag sie noch bei 39,1%, vor 20 Jahren bei 29,8 % [33].

1.3 Qualitätssicherung

Die Zahlen zum Überleben könnten noch besser sein, wenn alle Patientinnen eine optimale Therapie nach den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien erhielten.

Speziell auch in Deutschland besteht hier noch Verbesserungspotential.

In einer im Jahr 2000 von der Organkommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) durchgeführten Umfrage zur Erhebung der Therapiequalität in Deutschland [22] stellte sich heraus, dass die Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland oft nicht den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien entspricht und sehr uneinheitlich ist.

Überregionale Daten zur Behandlung maligner Ovarialtumoren in Deutschland lagen bis dahin nicht vor, da es kein nationales Krebsregister gibt.

Bei der AGO-Umfrage wurden die Daten von 501 Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom (exklusive Borderlinetumoren) aus 87 Institutionen evaluiert, was einem Viertel der in diesem Zeitraum in Deutschland behandelten Patientinnen entspricht. Die Ergebnisse der Umfrage sind somit als repräsentativ für Deutschland zu betrachten.

Die Datenanalyse wurde für das gesamte Studienkollektiv und getrennt nach Kliniktypen (Universitätskliniken, Krankenhäuser der Maximal-/Zentral-/Schwerpunktversorgung und Krankenhäuser der Grund-/Regelversorgung) durchgeführt. Dabei zeigten sich bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms beträchtliche Unterschiede zwischen den Kliniktypen. Patientinnen, die in einer Universitätsklinik oder einem Krankenhaus der Zentral- und Maximalversorgung behandelt wurden, hatten eine wesentlich höhere Chance, eine optimale Therapie nach den aktuellen Standards zu erhalten als Patientinnen in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung.

Weiter wurden die in der Umfrage erhobenen Therapiedaten mit Therapiedaten von Patientinnen verglichen, die im Rahmen von prospektiven AGO-Studien behandelt worden waren. Patientinnen, die innerhalb dieser Studien behandelt wurden, hatten die besten Therapieergebnisse.

Der Einfluss der Qualität der Therapie auf das Überleben der Patientinnen konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Patientinnen, die von Gynäkologen operiert werden, die sich auf onkologische Eingriffe spezialisiert haben und mehrere dieser Eingriffe pro Jahr durchführen, haben einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen, die von nicht-gynäkologischen Chirurgen bzw. nicht-spezialisierten Gynäkologen behandelt werden [27;36;56]. Patientinnen, die in Universitätskliniken, Schwerpunktkrankenhäusern und Krankenhäusern, in denen viele Ovarialkarzinomoperationen durchgeführt werden, operiert werden, überleben signifikant länger bzw. erhalten häufiger eine Therapie nach den Empfehlungen der Leitlinien als Patientinnen, die in kleineren/weniger spezialisierten Häusern behandelt werden [40;54;78].

Beim Ovarialkarzinom ist die „Möglichkeit der Sterblichkeits-senkung durch die Chirurgie so groß wie mit keiner anderen Therapie“ [1].

Die AGO hat sich die Verbesserung der Versorgungsqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Deutschland zum Ziel gesetzt und unterstützt dies durch Herausgabe und ständige Aktualisierung der Leitlinien, durch „State of the Art“-Symposien und Analysen der Versorgungsqualität. Die Kliniken in Deutschland werden aufgefordert, die geltenden Standards bei der Therapie umzusetzen und zur freiwilligen Selbstkontrolle und Teilnahme am Qualitätssicherungsprogramm aufgerufen.

2 Fragestellung

In einer retrospektiven Analyse wird in dieser Arbeit die Qualität der Versorgung von Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom FIGO I-IV (exklusive LMP-Tumoren) an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum 1997-2002 untersucht.

Da sich das Ovarialkarzinom in Therapie und Prognose in den Frühstadien FIGO Ia-IIa und den fortgeschrittenen Stadien FIGO IIb-IV unterscheidet, werden die Daten zu den beiden Stadien getrennt untersucht. Die Daten zur Therapie der Patientinnen mit einem metastasierten Ovarialkarzinom FIGO IV werden zusätzlich gesondert aufgeführt.

Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Wie setzt sich das Kollektiv der behandelten Patientinnen hinsichtlich FIGO-Stadien, Tumorpathologie und Alter zusammen?
2. Wie wurden die Patientinnen operiert und welche zytostatische Therapie erhielten sie?
3. Entsprechen die operative und zytostatische Therapie den Standardempfehlungen der Leitlinien und die Behandlungsergebnisse den in der Literatur angegebenen Sollwerten?
4. Welche Faktoren haben einen Einfluss auf die Durchführung einer "State of the Art"-Therapie?
5. Welche Faktoren haben einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen?
6. Hatte der personelle Wechsel, der im Jahr 2000 an der Frauenklinik der TUM stattfand, Auswirkungen auf die Versorgungsqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom?
7. Wie schneidet die Frauenklinik der TUM im nationalen und internationalen Vergleich ab?

3 Material und Methoden

3.1 Patientinnen

Zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2002 (als Stichtag gilt der Tag der endgültigen Diagnosestellung, meist bei der Operation) wurden in der Frauenklinik der TUM 283 Patientinnen mit einem malignen Ovarialtumor primär behandelt:

145 Patientinnen im Zeitraum 01.01.1997 - 31.12.1999 und 108 Patientinnen zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2002.

253 Patientinnen davon, knapp 90%, hatten ein invasives epitheliales Ovarialkarzinom FIGO I-IV (vgl. Tabelle 1).

	1997-2002	1997-1999	2000-2002
invasive epitheliale Karzinome	253 (89,4)	145 (90,6)	108 (87,8)
LMP-Tumore	23 (8,1)	12 (7,5)	11 (8,9)
Keimstrangstromatumore	3 (1,1)	1 (0,6)	2 (1,6)
Keimzelltumore	4 (1,4)	2 (1,3)	2 (1,6)
gesamt	283	160	123

Tabelle 1: Patientinnen, die 1997 - 2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem malignen Ovarialtumor primär behandelt wurden.

In die Untersuchung dieser Arbeit aufgenommen wurden nur Patientinnen, die ein malignes invasives epitheliales Ovarialkarzinom FIGO I-IV hatten und primär operativ behandelt wurden. Patientinnen mit einem LMP-Tumor und nichtepithelialen Ovarialmalignomen wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen, da sich diese Tumoren zu sehr in Therapie und Prognose vom invasiven epithelialen Ovarialkarzinom unterscheiden. Patientinnen mit einem invasiven epithelialen Ovarialkarzinom, die nicht primär oder nach einer präoperativen Chemotherapie operiert wurden (sechs Patientinnen) und Patientinnen, die die Einschlusskriterien in die Untersuchung erfüllten, deren Daten aber unvollständig waren (zwei Patientinnen) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Patientinnen mit einem Tubenkarzinom wurden in die Studie aufgenommen, sofern sie alle oben genannten Einschlusskriterien erfüllten.

Somit ergibt sich für diese Arbeit ein Kollektiv von 245 Patientinnen.

3.2 Datenerfassung

Von allen Patientinnen, die in der Frauenklinik der TUM mit einem malignen Ovarialtumor behandelt werden, werden die patientenrelevanten klinischen Daten retrospektiv in einer Datenbank namens „OVCA“ auf einem Personalcomputer erfasst. Diese Datenbank wurde in den 80er Jahren konzipiert und enthält Angaben zu den Patientencharakteristika, zur operativen und zytostatischen Therapie, zur Histopathologie des Tumors, zum peri- und postoperativen Verlauf sowie zum Follow-up (vgl. Datenerhebungsbogen im Anhang).

Die in dieser Dokumentationsbank gesammelten Daten der im Zeitraum 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM behandelten Patientinnen bilden die Grundlage dieser Arbeit.

Die Daten zur Therapie der Patientinnen, die zwischen 1997 und 1999 behandelt worden sind, waren größtenteils schon in „OVCA“ eingegeben worden. Sie wurden auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität überprüft und gegebenenfalls nach Durchsicht der Akten und Rücksprache mit den behandelnden Ärzten ergänzt/korrigiert.

Die Daten der Patientinnen, die zwischen 2000 und 2002 mit einem malignen Ovarialtumor behandelt worden sind, wurden nach Durchsicht der OP-Bücher und Krankenakten erhoben und in „OVCA“ eingegeben.

Operationsberichte, Histologiebefunde, Arztbriefe, Krankenverlaufsbögen, Laborzettel und Chemotherapieakten wurden im Detail durchgelesen und bei Unklarheiten mit den Behandelnden besprochen.

Die Nachbeobachtungsdaten aller Patientinnen wurden erhoben durch Übertrag aus den Nachsorgeakten und durch Rücksprache mit den niedergelassenen weiterbehandelnden Kollegen bzw. den Patientinnen selbst.

Follow-up-Daten konnten von circa 95% der Patientinnen erhoben werden. Bei 5% der Patientinnen ließen sich keine Nachbeobachtungsdaten erheben. Sie wurden als „lost to follow up“ gewertet.

Nachdem die für diese Arbeit relevanten Patientinnen aus „OVCA“ herausgefiltert worden waren, wurden die Daten in ein Statistikprogramm übertragen, ausgewertet und unter verschiedenen Fragestellungen bearbeitet.

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte nach den Richtlinien der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, vgl. Anhang).

Die histologische Befundung und Beurteilung des Malignitätsgrades erfolgten am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. H. Höfler).

3.3 Statistik

Die Daten wurden ausgewertet mit der Statistiksoftware SPSS Version 12.0.

Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

Bei Häufigkeiten wurden die Prozentangaben nach dem gängigen Schema auf- bzw. abgerundet, so dass mitunter die Summe der Prozente $>$ oder $<$ 100% ergibt.

Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, die Unterschiede in den Kurvenverläufen wurden mit dem Logrank-Test auf Signifikanz getestet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Ergab sich ein signifikanter Unterschied beim gemeinsamen Vergleich der Überlebenszeitkurven, so wurde, insofern die das Überleben beeinflussende Gruppierungsvariable mehr als zwei Ausprägungen aufwies (z. B. beim postoperativen Tumorrest), der paarweise Vergleich der Untergruppen durchgeführt (z. B. tumorfrei vs. Tumorrest $<$ 1cm, tumorfrei vs. Tumorrest $>$ 1cm, Tumorrest $<$ 1cm vs. Tumorrest $>$ 1cm).

Die Multivarianzanalyse zur Bestimmung der Wertigkeit verschiedener Faktoren für das Überleben der Patientinnen erfolgte anhand der Cox-Regressionsanalyse. Dabei wurden nur Faktoren in die Analyse aufgenommen, die bei der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse zeigten. Als Einschlusskriterium für die Multivarianzanalyse wurde ein p-Wert $<$ 0,05 beim gemeinsamen Vergleich der Überlebenskurven gewählt.

Die Bestimmung von Unterschieden erfolgte für stetige Variablen mit dem U-Test nach Mann-Whitney, für nominale und ordinale Parameter mit dem Chi-Quadrat-Test.

Bei Unklarheiten stand das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. K. A. Kuhn) beratend zur Seite.

4 Ergebnisse

4.1 Ovarialkarzinom FIGO I-IV im Zeitraum 1997-2002

4.1.1 Patientinnen

Von den 245 Patientinnen, die zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem invasiven epithelialen Ovarialkarzinom primär operiert und in die Untersuchung aufgenommen worden waren, hatten 78 % einen Tumor FIGO-Stadium III oder IV. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 60 Jahren. Drei Patientinnen hatten ein Tubenkarzinom.

Die genaue Zusammensetzung des Kollektivs ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Variable			
FIGO-Stadien		Grading	
FIGO I	45 (18,4)	G1	16 (6,6)
FIGO II	9 (3,7)	G2	70 (28,7)
FIGO III	143 (58,4)	G3	152 (62,3)
FIGO IV	48 (19,6)	G4	6 (2,5)
		k. A.	1
Histologie		Altersgruppen	
serös	182 (74,3)	< 50 Jahre	50 (20,4)
endometrioid	17 (6,9)	50-59 Jahre	63 (25,7)
mucinös	16 (6,5)	60-69 Jahre	72 (29,4)
klarzellig	8 (3,3)	70-79 Jahre	53 (21,6)
gering differenziert	12 (4,9)	80 + Jahre	7 (2,9)
sonstige*	10 (4,1)		
		Medianes Alter (Spannweite)	60 (21-85)

Tabelle 2: Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem epithelialen Ovarialkarzinom FIGO I-IV operierten Patientinnen hinsichtlich FIGO-Stadien, histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.

* Müller'scher Misch tumor, Siegelringzellkarzinom, Brenner Tumor

4.1.2 Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die zum Zeitpunkt dieser Studie noch lebenden Patientinnen (50,2%), die an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IV operiert worden waren, beträgt 39 Monate.

Abbildung 1 zeigt das Gesamtüberleben der Patientinnen.

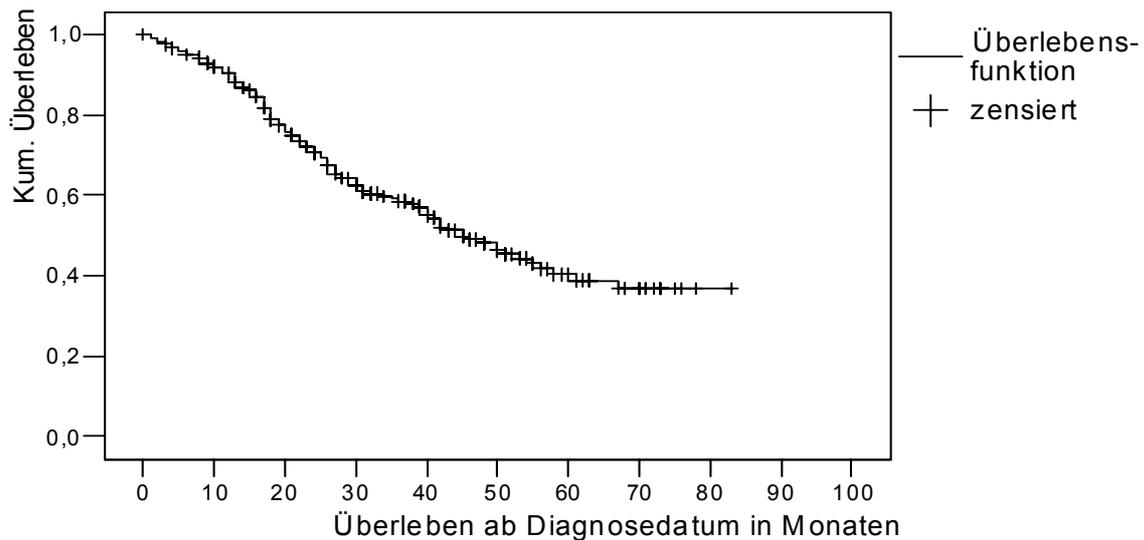


Abbildung 1: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IV operierten Patientinnen.

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen liegt bei 45 Monaten.

Die 3-Jahres-Überlebensrate ist 58,5%, die 5-Jahres-Überlebensrate ist 40,3%.

In Abbildung 2 ist das Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium dargestellt: Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO-Stadium I (n=44) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 91,9%. Eine mediane Überlebenszeit lässt sich nicht angeben, da weniger als 50% der Patientinnen im beobachteten Zeitraum verstarben. Bei den Patientinnen mit FIGO-Stadium II (n=9) trat im beobachteten Zeitraum kein Todesfall auf. Das mediane Überleben der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO-Stadium III (n=141) beträgt 40 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate 30,0%. Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV (n=47) liegt das mediane Überleben bei 24 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 18,1%.

Der Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen den einzelnen FIGO-Stadien ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

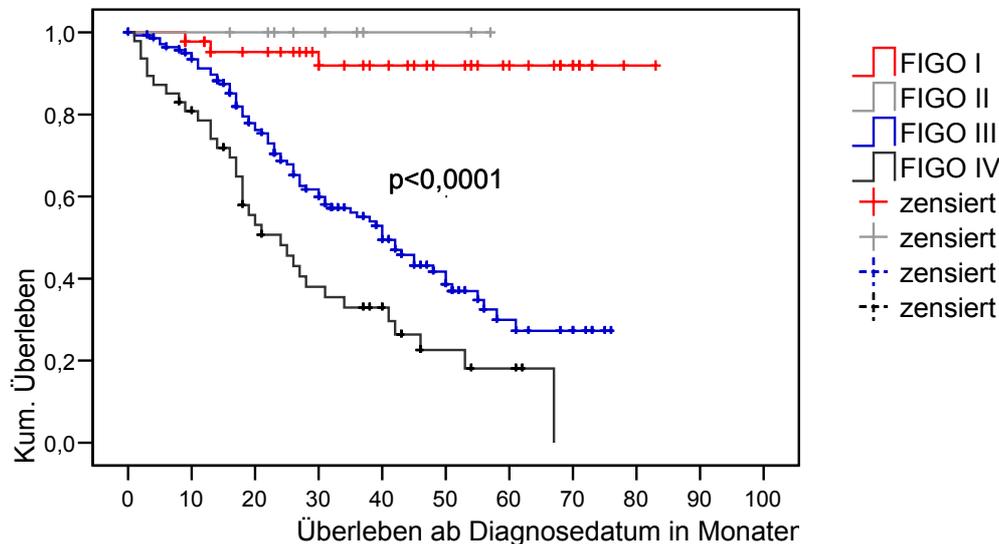


Abbildung 2: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.

Zwischen Frühstadien FIGO Ia-IIa und fortgeschrittenen Stadien FIGO IIb-IV ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben ($p < 0,0001$). Bei Patientinnen mit Frühstadien ($n=48$) wird der Median der Überlebenskurve nicht erreicht, bei den fortgeschrittenen Stadien ($n=193$) beträgt das mediane Überleben 38 Monate.

Vergleicht man innerhalb der fortgeschrittenen Stadien die Überlebenskurven der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO IIb-IIIc vs. FIGO IV, so ist auch hier der Unterschied signifikant ($p=0,002$).

Das mediane Überleben der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien IIb-IIIc ($n=146$) beträgt 42 Monate, das der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV ($n=47$) 24 Monate.

4.2 Ovariakarzinom der Frühstadien FIGO Ia-IIa im Zeitraum 1997-2002

4.2.1 Patientinnen

49 Patientinnen mit einem epithelialen Ovariakarzinom der FIGO-Stadien Ia-IIa wurden vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2002 in der Frauenklinik der TUM primär operiert. Drei Patientinnen davon hatten ein Tubenkarzinom.

Tabelle 3 zeigt die genaue Zusammensetzung des Kollektivs.

Variable			
FIGO-Stadien		Grading	
FIGO Ia	18 (36,7)	G1	6 (12,2)
FIGO Ib	1 (2,0)	G2	26 (53,1)
FIGO Ic	26 (53,1)	G3	16 (32,7)
FIGO IIa	4 (8,2)	G4	1 (2,0)
		k. A.	0 0
Histologie		Altersgruppen	
serös	24 (49,0)	< 50 Jahre	18 (36,7)
endometrioid	8 (16,3)	50-59 Jahre	10 (20,4)
mucinös	11 (22,4)	60-69 Jahre	8 (16,3)
klarzellig	3 (6,1)	70-79 Jahre	11 (22,4)
gering differenziert	2 (4,1)	80 + Jahre	2 (4,1)
sonstige	1 (2,0)		
		Medianes Alter (Spannweite)	55 (21-83)
Nodalstatus		Aszitesmenge	
N0	35 (71,4)	keiner	32 (72,7)
Nx	14 (28,6)	< 500 ml	10 (22,7)
		> 500 ml	2 (4,6)
		k. A.	5

Tabelle 3: Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovariakarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen hinsichtlich FIGO-Stadien, histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Nodalstatus, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.

Zwei der 49 Patientinnen waren der Low-risk-Gruppe (FIGO Ia G1) zuzuordnen, die anderen 47 der High-risk-Gruppe (FIGO Ia G2, G3 und/oder klarzelliger Subtyp, FIGO Ib/Ic/IIa).

4.2.2 Operative Therapie

Die Daten zur operativen Therapie der Frühstadien sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Variable	
Art der Operation	
primär radikale OP	33 (67,3)
Komplettierungsop	16 (32,7)
Op nach präop. Chemo	0
Explorativlaparatomie	0
operativer Zugangsweg	
Längsschnitt	48 (98,0)
Laparoskopie	1 (2,0)
Radikalität	
mind. HE+AE bds+OmE	40 (81,6)
keine HE+AE bds+OmE	9 (18,4)
Operationsergebnis	
makroskopisch tumorfrei	49 (100,0)
Resttumor von ≤ 1cm	0
Resttumor von > 1cm	0
Darmresektionen	
keine	48 (98,0)
eine Darmanastomose	1 (2,0)
Lymphonodektomie	
keine	14 (28,6)
unvollständige	3 (6,1)
pelvine	1 (2,0)
paraaortale	1 (2,0)
Sampling	1 (2,0)
pelvine und paraaortale	32 (65,3)
mediane Op-Dauer (Spannweite)	240 (90-360)
mediane Zahl transfundierter EK	0 (0-4)
Mortalität	0
perioperative Komplikationen	
ja	11 (22,5)
nein	38 (77,6)

Tabelle 4: Daten zur operativen Therapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.

Bei etwa einem Drittel der Patientinnen wurde eine Komplettierungsoperation nach inkompletter Primäroperation durchgeführt: Bei der Primäroperation (an der Frauenklinik der TUM oder auswärts) war ein Ovarialkarzinom meist nicht erwartet worden bzw. im Schnellschnitt ein benigner Befund oder LMP-Tumor diagnostiziert worden, in der endgültigen Histologie jedoch ein invasives Karzinom. Nach der abgebrochenen/unvollständigen Primäroperation wurde dann eine Komplettierungsoperation durchgeführt.

Bei knapp über 80% der Patientinnen wurden mindestens eine Hysterektomie, Adnektomie beidseits und Omentektomie durchgeführt.

Von den neun Patientinnen, bei denen diese Schritte nicht durchgeführt wurden, wurden vier fertilitätserhaltend operiert, das heißt, die befallene Adnexe, das Omentum und die Appendix wurden entfernt, die kontralaterale Adnexe und der Uterus wurden belassen. Drei der fertilitätserhaltend operierten Patientinnen hatten ein Ovarialkarzinom FIGO-Stadium Ia, die vierte Patientin hatte einen Tumor FIGO-Stadium Ic, bestand jedoch trotz ausführlicher Aufklärung auf der organerhaltenden Operation. Alle vier fertilitätserhaltend operierten Patientinnen erhielten eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

Von den fünf Patientinnen, bei denen nicht mindestens der Uterus, die beiden Adnexe und das Omentum entfernt wurden, die jedoch nicht fertilitätserhaltend operiert wurden, verweigerte eine Patientin eine radikale Operation, bei drei Patientinnen wurden das Alter und der schlechte internistische Zustand als Begründung für eine weniger radikale Operation angeführt, bei einer Patientin gab es keine Angaben zu den Gründen.

Eine Patientin war laparoskopisch operiert worden, da ihr reduzierter internistischer Zustand keine radikalere Operation erlaubte.

Bei einer Patientin wurde eine Darmanastomose durchgeführt wegen eines gleichzeitigen Appendixkarzinoms.

Bei 65,3% der Patientinnen mit Frühstadien wurde eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt.

Die mediane Zahl dabei entfernter Lymphknoten beträgt 9,5 pelvine (0-37) und acht paraaortale (0-21), wenn man nur die im Histologiebefund eindeutig einer der beiden Lokalisationen zuordenbaren Lymphknoten berücksichtigt. Die mediane Zahl entfernter pelviner und paraaortaler Lymphknoten zusammen (inklusive der Lymphknoten, die im Histologiebefund nicht getrennt in pelvine und paraaortale aufgeführt sind) beträgt 18,5 (8-54).

Von den 17 Patientinnen ohne pelvine und paraaortale Lymphonodektomie hatte eine Patientin eine radikale Operation abgelehnt, bei 11 Patientinnen wurden folgende Gründe angeführt: „Aetas“, „internistisches Risiko“, „Verwachsungen“, „Z. n. Strahlentherapie“, „Schnellschnitt ergab LMP-Tumor“. Bei fünf Patientinnen waren keinerlei Angaben zu Gründen gemacht worden.

Das Kollektiv der Patientinnen, die keine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhielten, unterscheidet sich vom Kollektiv der Patientinnen, bei denen eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, signifikant im Alter der Patientinnen. Das mediane Alter der Patientinnen mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie liegt bei 52 Jahren, das der Patientinnen ohne pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei 73 Jahren ($p=0,001$).

Bei 11 Patientinnen (22,5%) traten die in Tabelle 5 aufgelisteten Komplikationen auf: Die Mortalität beträgt 0%, ebenso die Relaparotomierate.

Komplikationen	
Wundheilungsstörungen	2
Fieber	1
Sepsis	1
Harnwege	1
Lymphozele	2
Thrombose	1
Fistel/Pankreatitis	1
andere	7

Tabelle 5: peri- und postoperative Komplikationen bei den 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.

4.2.3 Zytostatische Therapie

39 von 49 Patientinnen (79,6%) mit einem Ovarialkarzinom der Frühstadien erhielten eine postoperative Chemotherapie.

Von den 47 Patientinnen mit High-risk-Situation erhielten 38 (80,9%) eine adjuvante Chemotherapie. Im Zeitraum 2000-2002 waren es 15 von 16 Patientinnen (93,8%), im Zeitraum 1997-1999 waren es 23 von 31 Patientinnen (74,2%).

Alle Patientinnen, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, bekamen eine platinhaltige. Die genauen Daten sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Drei Patientinnen (6,1%) erhielten ihre zytostatische Therapie im Rahmen von Studien.

Art der Chemotherapie	FIGO Ia-IIa 1997-2002 (n=49)
Platin + Taxan	16 (32,7)
Carboplatin/Taxol	15 (30,6)
Cisplatin/Taxol	1 (2,0)
Platin +/- andere	23 (46,9)
Carboplatin/Cyclophosphamid	18 (36,7)
Carboplatin mono	5 (10,2)
keine	10 (20,4)
gesamt	49

Tabelle 6: Daten zur postoperativen Chemotherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.

4.2.4 Rezidivtherapie

Sieben der 49 Patientinnen mit Frühstadien bekamen im untersuchten Zeitraum ein Rezidiv, davon drei ein Früh- bzw. platinrefraktäres Rezidiv und vier ein Spät- bzw. platinsensibles Rezidiv.

Da in unseren Daten die Dauer der Primärtherapie, die für die Einteilung der Rezidive in Früh- und Spätrezidive maßgeblich ist, nicht erfasst wird, wurde in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass die Primärtherapie im Schnitt sechs Monate nach der Operation beendet ist. Als Frührezidiv wurden somit alle Rezidive, die weniger als 12 Monate nach der Primäroperation auftraten, bezeichnet und als Spätrezidive alle diejenigen, die mehr als 12 Monate nach der Primäroperation auftraten.

Von den sieben Patientinnen mit Rezidiv - die alle der High-risk-Gruppe zuzuordnen waren - waren bei vier davon bei der Primäroperation der Uterus, die beiden Adnexe und das Omentum entfernt sowie eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt worden. Drei der vier Patientinnen hatten zusätzlich eine postoperative Chemotherapie erhalten, eine nicht. Von den übrigen drei Patientinnen mit Rezidiv war eine mit einem Ovarialkarzinom FIGO-Stadium Ic auf eigenen Wunsch fertilitätserhaltend operiert worden (mit Durchführung einer systematischen retroperitonealen Lymphonodektomie und einer postoperativen Chemotherapie). Bei zwei Patientinnen waren eine Hysterektomie, Adnektomie beidseits und Omentektomie sowie eine postoperative Chemotherapie, jedoch keine Lymphonodektomie durchgeführt worden.

Von den vier Patientinnen mit platinsensiblen Rezidiv (Spätrezidiv) erhielten drei eine Sekundäroperation. Dabei wurden zwei Patientinnen tumorfrei operiert, eine mit einem postoperativen Tumorrest von 15 mm. Eine Patientin erhielt die Kombination Carboplatin/Paclitaxel als Second-line-Chemotherapie.

Von den drei Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv (Frührezidiv) wurde bei einer eine Sekundäroperation durchgeführt. Der postoperative Tumorrest betrug < 2 cm. Zwei Patientinnen erhielten eine nicht-platinhaltige Monochemotherapie als Second-line-Therapie (Taxol mono bzw. Treosulfan).

4.2.5 Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die zum Zeitpunkt dieser Studie noch lebenden Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa (85,7%) beträgt 47,5 Monate.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit Frühstadien beträgt 92,7%. Der Median wird von der Überlebenskurve nicht erreicht.

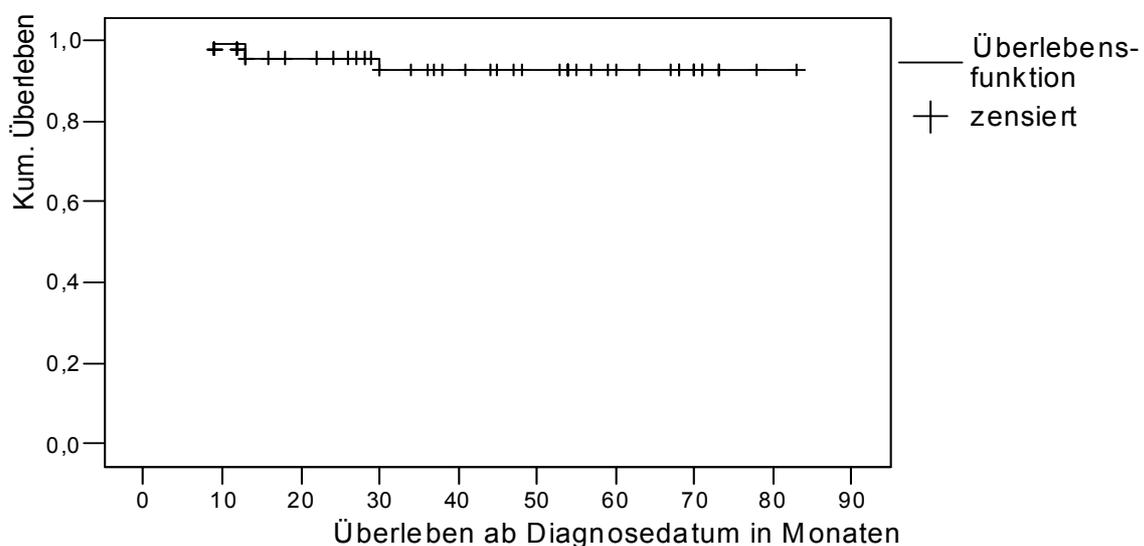


Abbildung 3: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.

4.2.6 Prognosefaktoren

In der univariaten Analyse ergaben sich der Differenzierungsgrad des Tumors und das Vorhandensein von Aszites als Faktoren, die das Überleben der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der Frühstadien signifikant beeinflussten.

Bei Patientinnen mit einem gut oder mäßig differenzierten Tumor G1, G2 (n= 31) trat im beobachteten Zeitraum kein Todesfall auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit einem schlecht differenzierten oder undifferenzierten Tumor (n=17) ist 79,4%. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,017).

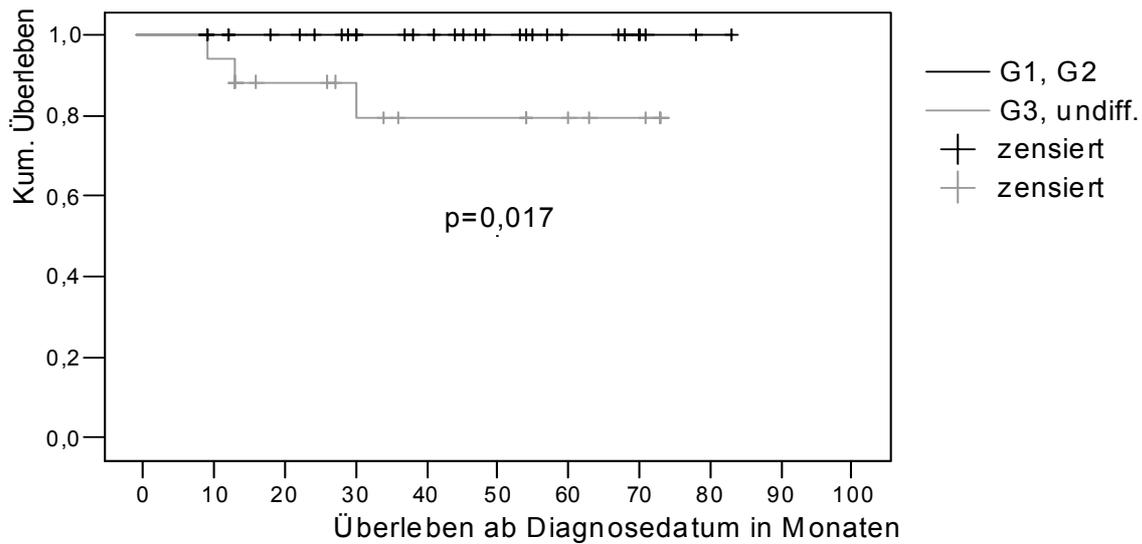


Abbildung 4: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad.

Bei Patientinnen, die keinen Aszites bei Diagnosestellung aufwiesen (n=32), trat im beobachteten Zeitraum kein Todesfall auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit Aszites bei Diagnosestellung (n=11) liegt bei 81,8%.

Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,036).

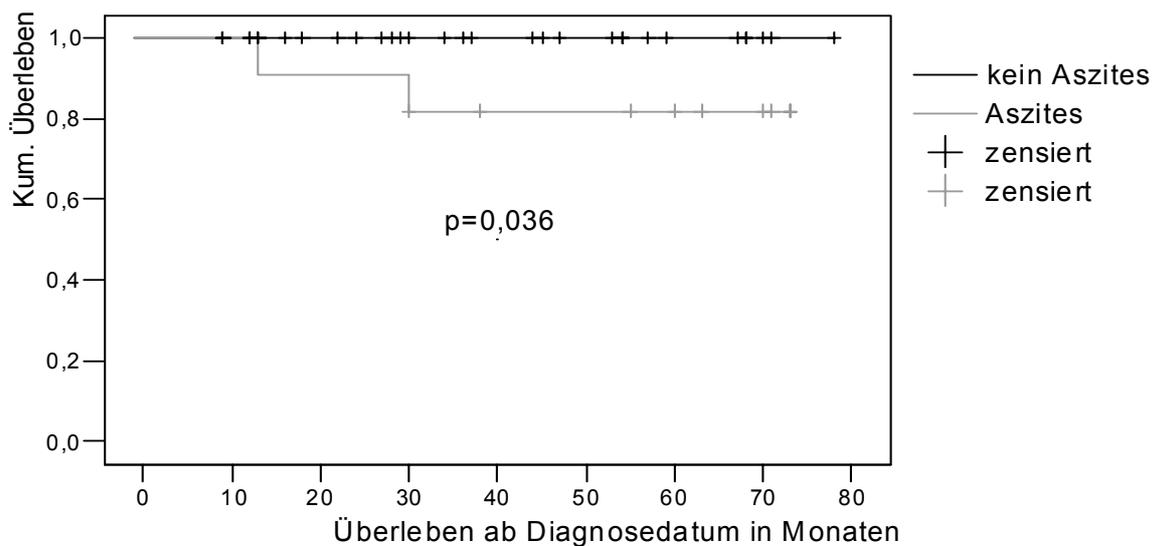


Abbildung 5: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Aszites bei Diagnosestellung.

Die Bedeutung des postoperativen Tumorrestes für die Prognose der Patientinnen konnte bei den Frühstadien nicht untersucht werden, da alle Patientinnen tumorfrei operiert wurden.

Zur Analyse des Einflusses des Alters der Patientinnen bei Diagnosestellung wurden die Patientinnen in drei Altersgruppen eingeteilt: < 50 Jahre, 50-70 Jahre, > 70 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate der unter 50-jährigen Patientinnen (n=18) ist 86,6%, die der 50-70-Jährigen (n=17) 94,1%. Bei den über 70-Jährigen (n=13) trat kein Todesfall im beobachteten Zeitraum auf. Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven ist statistisch nicht signifikant (p=0,477).

Zwischen den Überlebenskurven der Patientinnen mit Nodalstatus N0 und Nx besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Die 5-Jahres-Überlebensrate der N0-Patientinnen (n=34) liegt bei 93,7%, die der Nx-Patientinnen (n= 14) bei 91,7% (p=0,992).

Die Überlebenskurven der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO-Stadium Ia oder Ib (n=18, kein Todesfall im beobachteten Zeitraum) und der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ic oder IIa (n=30, 5-JÜR 88,1%) unterscheiden sich geringfügig, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p=0,164).

Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied gibt es in den 5-Jahres-Überlebensraten der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom serösen Subtyps (n=23, 5-JÜR 95,7%), der Patientinnen mit einem endometrioiden oder muzinösen Tumor (n=19, 5-JÜR 94,7%) und der Patientinnen mit einem klarzelligem oder entdifferenzierten Tumor (n=5, kein Todesfall im beobachteten Zeitraum) (p=0,892).

Die Verläufe der Überlebenskurven der Patientinnen, die eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhielten (n=31, 5-JÜR 93,1%) und derer, die keine oder nur eine unvollständige erhielten (n=17, 5-JÜR 92,9%), sind annähernd deckungsgleich. Es besteht kein signifikanter Unterschied (p=0,825).

Patientinnen, bei denen eine postoperative Chemotherapie durchgeführt wurde

(n=38), hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90,1%. Bei Patientinnen, die keine postoperative Chemotherapie erhalten (n=10) haben, trat im beobachteten Zeitraum kein Todesfall auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven ($p=0,313$).

Innerhalb des Kollektivs der High-risk-Patientinnen besteht ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Patientinnen, die eine postoperative Chemotherapie erhielten (n=37, 5-JÜR 89,8%) und denen, die keine erhielten (n=9, kein Todesfall im beobachteten Zeitraum) ($p=0,330$).

Eine Multivarianzanalyse lässt sich bei den Frühstadien aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen in den Gruppen nicht durchführen.

4.3 Ovarialkarzinom der fortgeschrittenen Stadien FIGO IIb-IV in den Zeiträumen 1997-2002, 1997-1999 und 2000-2002

4.3.1 Patientinnen

196 Patientinnen wurden im Zeitraum 1997-2002 in der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operiert, davon 109 zwischen dem 01.01.1997 und 31.12.1999 und 87 zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2002.

Keine der Patientinnen hatte ein Tubenkarzinom.

In Tabelle 7 sind die Patientinnencharakteristika für die einzelnen Zeiträume dargestellt.

Zwischen den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung der Patientinnen auf die FIGO-Stadien IIb-IIIb, IIIc und IV ($p=0,338$).

Ebenso unterscheiden sich die Patientinnenkollektive der beiden Zeiträume nicht statistisch signifikant voneinander hinsichtlich der Anteile gut/mäßig differenzierter Tumore G1, G2 vs. schlecht differenzierter/undifferenzierter Tumore ($p=0,260$), hinsichtlich der bei Diagnosestellung vorhandenen Aszitesmenge ($p=0,438$) und hinsichtlich des Alters ($p=0,902$).

Variable	1997-2002 (n=196)	1997-1999 (n=109)	2000-2002 (n=87)
FIGO-Stadien			
FIGO IIb	4(2,0)	0	4(4,6)
FIGO IIc	1(0,5)	0	1(1,2)
FIGO IIIa	6(3,1)	6(5,5)	0
FIGO IIIb	16(8,2)	9(8,3)	7(8,1)
FIGO IIIc	121(61,7)	63(57,8)	58(66,7)
FIGO IV	48(24,5)	31(28,4)	17(19,5)
Histologie			
serös	158(80,6)	86(78,9)	72(82,8)
endometrioid	9(4,6)	6(5,5)	3(3,5)
mucinös	5(2,6)	4(3,7)	1(1,2)
klarzellig	5(2,6)	3(2,8)	2(2,3)
gering differenziert	10(5,1)	7(6,4)	3(3,5)
andere	9(4,6)	3(2,8)	6(6,9)
Grading			
G1	10(5,1)	4(3,7)	6(7,0)
G2	44(22,6)	30(27,5)	14(16,3)
G3	136(69,7)	73(67,0)	63(73,3)
G4	5(2,6)	2(1,8)	3(3,5)
k. A.	1		1
Nodalstatus			
N0	52(26,5)	35(32,1)	17(19,5)
N1	59(30,1)	33(30,3)	26(29,9)
Nx	85(43,4)	41(37,6)	44(50,6)
Medianes Alter (Spannweite)			
	61 (25-85)	60 (25-85)	62 (26-79)
Altersgruppen			
< 50 Jahre	32(16,3)	15(13,8)	17(19,5)
50-59 Jahre	53(27,0)	36(33,0)	17(19,5)
60-69 Jahre	64(32,7)	32(29,4)	32(36,8)
70-79 Jahre	42(21,4)	21(19,3)	21(24,1)
80 + Jahre	5(2,6)	5(4,6)	0
Aszites			
keiner	39(21,0)	25(23,6)	14(17,5)
< 500 ml	42(22,6)	21(19,8)	21(26,3)
> 500 ml	105(56,5)	60(56,6)	45(56,3)
k. A.	10	3	7

Tabelle 7: Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen hinsichtlich FIGO-Stadien, histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Nodalstatus, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 hinsichtlich der Anteile von Patientinnen mit einem Tumor serösen Subtyps vs. derer mit einem Tumor muzinösen/endometrioiden Subtyps vs. derer mit einem Tumor klarzelligem/entdifferenzierten Subtyps ($p=0,334$).

Der Unterschied in der Verteilung der Patientinnen auf die Nodalstatus N0, Nx und N1 ist knapp nicht statistisch signifikant ($p=0,094$).

Die Patientinnen des Zeitraums 1997-1999 haben einen medianen CA 12-5-Serumspiegel von 425,0; der mediane CA 12-5-Serumspiegel der 2000-2002 operierten Patientinnen ist 504,0. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,953$).

4.3.2 Operative Therapie

Die Eckdaten zur operativen Therapie sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Bei über 90% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV wurden mindestens der Uterus, die beiden Adnexe und das Omentum entfernt. Bei dieser Rate besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 (90,8% versus 94,3%, $p=0,428$).

Betrachtet man nur die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIa-IIIc, so wurden bei 93,4% von ihnen mindestens der Uterus, die beiden Adnexe und das Omentum entfernt.

Bei den 15 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV, bei denen nicht die oben angeführten Operationsschritte durchgeführt worden waren, war als Begründung hierfür in den Operationsberichten unter anderem Folgendes angegeben worden: „massive Verwachsungen“, „erhöhtes internistisches Risiko“, „ein Omentum makroskopisch nicht zu erkennen“.

Eine Reduktion des Tumors auf maximal 1 cm Durchmesser wurde bei 70,4% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV erreicht.

1997-1999 waren es 68,8% und 2000-2002 waren es 72,4%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,638$).

Variable	97-02 (n=196)	97-99 (n=109)	00-02 (n=87)
Art der Operation			
primär radikale OP	113 (57,7)	63 (57,8)	50 (57,5)
Komplettierungsop	15 (7,7)	7 (6,4)	8 (9,2)
Op nach präop. Chemo	64 (32,7)	38 (34,9)	26 (29,9)
Explorativlaparatomie	4 (2,0)	1 (0,9)	3 (3,4)
operativer Zugangsweg			
Längsschnitt	196 (100,0)	109 (100,0)	87 (100,0)
Querschnitt	0	0	0
Laparoskopie	0	0	0
Radikalität			
mind. HE+AE bds+OmE	181 (92,3)	99 (90,8)	82 (94,3)
keine HE+AE bds+OmE	15 (7,7)	10 (9,2)	5 (5,7)
Operationsergebnis			
makroskopisch tumorfrei	62 (31,6)	39 (35,8)	23 (26,4)
Resttumor von ≤ 1cm	76 (38,8)	36 (33,0)	40 (46,0)
Resttumor von > 1cm	53 (27,0)	33 (30,3)	20 (23,0)
inoperabel	5 (2,6)	1 (0,9)	4 (4,6)
Darmresektionen			
keine	117 (59,7)	66 (60,6)	51 (58,6)
eine Darmanastomose	61 (31,1)	34 (31,2)	27 (31,0)
≥ 2 Darmanastomosen	14 (7,1)	7 (6,4)	7 (8,0)
Enterostoma	4 (2,0)	2 (1,8)	2 (2,3)
Lymphonodektomie			
keine	91 (46,4)	44 (40,4)	47 (54,0)
unvollständige	38 (19,4)	20 (18,3)	18 (20,7)
pelvine	2 (1,0)	1 (0,9)	1 (1,1)
paraaortale	28 (14,3)	12 (11,0)	16 (18,4)
Sampling	6 (3,1)	5 (4,6)	1 (1,1)
andere	2 (1,0)	2 (1,8)	0
pelvine und paraaortale	67 (34,2)	45 (41,3)	22 (25,3)
mediane Op-Dauer (Spannweite)	280 (60-495)	285 (60-495)	275 (80-415)
mediane Zahl transfundierter EK	2 (0-20)	2 (0-14)	2 (0-20)
Mortalität	1 (0,5)	0	1 (1,2)
perioperative Komplikationen			
ja	76 (38,8)	38 (34,9)	38 (43,7)
nein	120 (61,2)	71 (65,1)	49 (56,3)

Tabelle 8: Daten zur operativen Therapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.

Von den 121 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIIc hatten 91 (75,2%) einen Tumorrest ≤ 1 cm; im Zeitraum 1997-1999 waren es 76,2%, im Zeitraum 2000-2002 waren es 74,1%.

Einen Tumorrest ≤ 5 mm hatten 105 Patientinnen (53,6%) mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV; 1997-1999 waren es 59 Patientinnen (54,1%), im Zeitraum 2000-2002 waren es 46 Patientinnen (52,9%).

Der Unterschied in der Rate tumorfrei operierter Patientinnen in den Zeiträumen 1997-1999 (35,8%) und 2000-2002 (26,4%) ist statistisch nicht signifikant ($p=0,169$). Von den 121 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIIc wurden 1997-2002 39 Patientinnen (32,2%) makroskopisch tumorfrei operiert; 1997-1999 waren es 39,7%, im Zeitraum 2000-2002 waren es 24,1%. Der Unterschied ist knapp nicht statistisch signifikant ($p=0,081$).

Im Kollektiv der 58 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV, die 1997-2002 mit einem postoperativen Tumorrest > 1 cm operiert wurden, hatten 25 (43,1%) einen Tumor Stadium FIGO IV, davon neun mit intrahepatischen und/oder extraabdominellen Fernmetastasen, neun mit intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen (Leberoberfläche, Milz, Magen, Bauchwand, Darm) und sieben mit nur einem Pleuraerguss mit zytologischem Tumorzellnachweis. 30 Patientinnen (51,7%) hatten ein Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIIc und drei (5,2%) einen Tumor Stadium FIGO IIIb.

Von den 138 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV, die mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert wurden, hatten 23 (16,7%) einen Tumor Stadium FIGO IV, davon vier mit intrahepatischen und/oder extraabdominellen Fernmetastasen, acht mit intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen, 10 mit nur einem Pleuraerguss mit zytologischem Tumorzellnachweis. Bei einer Patientin mit einem Tumor Stadium FIGO IV gab es keine Angaben zur Art der Metastasierung. 91 Patientinnen (65,9%) hatten einen Tumor Stadium FIGO IIIc und 24 Patientinnen (17,4%) einen Tumor der FIGO-Stadien IIb-IIIb.

Der Unterschied zwischen den Gruppen der Patientinnen mit postoperativem Tumorrest > 1 cm und ≤ 1 cm ist hinsichtlich der Stadienverteilung statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die 58 Patientinnen, die einen postoperativen Tumorrest > 1 cm Durchmesser aufwiesen, hatten ein medianes Alter von 62,5 Jahren (25-83), zu 66,7% eine Aszitesmenge > 500 ml bei Diagnosestellung und einen medianen CA 12-5-Serum-Spiegel von 545,0 (37,4-10.000+). Der Mittelwert des CA 12-5-Wertes ist 1585,2.

Das mediane Alter der 138 Patientinnen, die einen postoperativen Tumorrest ≤ 1 cm aufwiesen, ist 60 Jahre (26-85), sie hatten zu 51,9% eine Aszitesmenge > 500 ml und einen medianen CA 12-5-Serum-Spiegel von 419,7 (12,0-8590,0). Der CA 12-5-Serum-Spiegel-Mittelwert ist 991,5.

Hinsichtlich des Alters unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,316$). Die Unterschiede in der Aszitesmenge ($p=0,078$) und beim CA 12-5-Serum-Spiegel ($p=0,054$) sind statistisch knapp nicht signifikant.

Von den drei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIIb, die einen postoperativen Tumorrest > 1 cm aufwiesen, war bei einer Patientin der Operationssitus aufgrund massiver Verwachsungen wegen einer vorhergegangenen auswärtigen Probelaparotomie inoperabel, bei der zweiten wurde aufgrund des erhöhten internistischen Risikos auf eine radikale Operation verzichtet, bei der dritten Patientin war aufgrund multipler Tumorknoten im Dün- und Dickdarmmesenterium eine optimale Tumorreduktion nicht möglich.

Darmresektionen wurden bei 79 Patientinnen (40,3%) mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV durchgeführt. Diese Rate war in den Zeiträumen 1997-1999 (39,5%) und 2000-2002 (41,4%) konstant. Betrachtet man nur die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO III, so wurden bei 35,7% dieser Patientinnen Darmresektionen durchgeführt.

Von den 138 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV, die mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert wurden, erhielten 60 (43,5%) eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

1997-1999 waren es 39 von 75 (52,0%), 2000-2002 waren es 21 von 63 (33,3%).

Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,038$).

Die Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest ≤ 1 cm unterscheiden sich in den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 nicht signifikant voneinander hinsichtlich Alter ($p=0,815$), dem Anteil der Patientinnen mit einer Aszitesmenge > 500 ml ($p=0,594$) und der Verteilung der Patientinnen auf die FIGO-Stadien IIb-IIIb, IIIc und IV ($p=0,820$).

Die 78 Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 1 cm, die 1997-2002 keine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhalten hatten, hatten ein medianes Alter von 64 Jahren. 17 Patientinnen (21,8%) hatten einen Tumor FIGO-Stadium IV, 50 Patientinnen (64,1%) einen Tumor Stadium FIGO IIIc und 11 Patientinnen (14,1%) einen Tumor der FIGO-Stadien IIb-IIIb. 67,6% der Patientinnen mit Angaben zur Aszitesmenge hatten eine Aszitesmenge > 500 ml. Komplikationen traten bei 41% auf. Die mediane Operationsdauer betrug 260 Minuten, der Mittelwert transfundierter Erythrozytenkonzentrate war 3,4.

Die 60 Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 1 cm, die 1997-2002 eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhielten, hatten ein medianes Alter von 57 Jahren. Sechs Patientinnen (10%) hatten einen Tumor FIGO-Stadium IV, 41 Patientinnen (68,3%) einen Tumor FIGO IIIc und 13 Patientinnen (21,7%) einen Tumor der FIGO-Stadien IIb-IIIb. 32,8% der Patientinnen hatten eine Aszitesmenge > 500 ml. Komplikationen traten bei 31,7% auf. Die mediane Operationsdauer betrug 290 Minuten. Der Mittelwert transfundierter Erythrozytenkonzentrate war 2,3.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen der Patientinnen mit Tumorrest ≤ 1 cm mit und ohne systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie sind hinsichtlich Alter ($p<0,001$), Aszitesmenge ($p<0,001$), Operationsdauer ($p=0,005$) und Blutverlust ($p=0,026$) statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Verteilung der Patientinnen auf die FIGO-Stadien IIb-IIIb, IIIc und IV und bei der Komplikationsrate besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,138$ bzw. $p=0,289$).

Bei den 11 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO IIIa und IIIb, die im Zeitraum 1997-2002 trotz Tumorrest ≤ 1 cm keine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhalten hatten, gab es bei vier davon keine Angaben hierfür, bei den anderen sieben wurden als Gründe angeführt: „Aetas“, „Gesamtsituation“, „mangelnde Möglichkeiten Tumorfreiheit zu erreichen“, „erhöhtes internistisches Risiko“, „fragliche M1-Situation“.

Pelvine Lymphknoten wurden insgesamt bei 35,2% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV (1997-1999: 42,2%, 2000-2002: 26,4%, $p < 0,001$) entfernt, paraaortale Lymphknoten bei 48,5% der Patientinnen (1997-1999: 52,3%, 2000-2002: 43,7%, $p < 0,001$).

Betrachtet man nur die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO III, so wurden bei 38,5% dieser Patientinnen pelvine Lymphknoten entfernt (1997-1999: 50,0%, 2000-2002: 24,6%, $p=0,003$) und bei 52,4% der Patientinnen (1997-1999: 62,8%, 2000-2002: 40,0%, $p=0,007$) paraaortale.

Bei den Patientinnen, bei denen eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt worden war, betrug die mediane Zahl entfernter Lymphknoten 11 pelvine (0-52) (1997-1999: 11, 2000-2002: 10,5) und sieben paraaortale (0-30) (1997-1999: 9, 2000-2002: 5,5), wenn man nur die im Histologiebefund eindeutig einer der beiden Lokalisationen zuordenbaren Lymphknoten berücksichtigt.

Die mediane Zahl entfernter pelviner und paraaortaler Lymphknoten zusammen (inklusive der Lymphknoten, die im Histologiebefund nicht getrennt in pelvine und paraaortale aufgeführt sind) beträgt 21 Lymphknoten (3-82) (1997-1999: 22, 2000-2002: 18).

Bei 38,8% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV traten die in Tabelle 9 angeführten peri- und postoperativen Komplikationen auf.

Komplikationen	1997-2002	1997-1999	2000-2002
Wundheilungsstörungen	10	5	5
Fieber	22	12	10
Sepsis	3	1	2
Harnwege	13	6	7
Lymphozele	6	5	1
Thrombose	6	4	2
Lungenembolie	1	1	0
Pleuraerguss	14	5	9
Pneumothorax	2	0	2
Pneumonie	2	1	1
respiratorische Insuffizienz	1	0	1
Herz	4	1	3
Subileus	6	4	2
Ileus	2	1	1
Fistel/Pankreatitis	0	0	0
Nachblutung	2	1	1
Anastomoseninsuffizienz	2	2	0
Relaparotomie	1	0	1
Letalität auf Intensiv	1	0	1
Kreislaufinsuffizienz	2	1	1
Niereninsuffizienz	0	0	0
andere	18	8	10

Tabelle 9: Peri- und postoperative Komplikationen bei den 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.

Im Zeitraum 2000-2002 traten nicht signifikant häufiger Komplikationen auf als 1997-1999 (43,7% versus 34,9%, $p=0,239$).

Die Relaparotomierate ist 0,5%, ebenso die Mortalität.

Als Todesursache einer postoperativ auf der Intensivstation verstorbenen Patientin wurde Herz-Kreislaufversagen angegeben.

4.3.3 Zytostatische Therapie

191 Patientinnen (97,5%) mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV erhielten eine postoperative Chemotherapie (1997-1999: 98,2 %, 2000-2002: 96,6%). Die Daten zur Chemotherapie sind in Tabelle 10 dargestellt.

Substanzen	1997-2002	1997-1999	2000-2002
Platin + Taxan	137 (69,9)	69 (63,3)	68 (78,2)
Carboplatin/Paclitaxel	111	50	61
Cisplatin/Paclitaxel	4	4	0
Hochdosistherapie	4	4	0
Carboplatin/Paclitaxel/Epirubicin	10	10	0
Carboplatin/Paclitaxel/Gemcitabine	6	0	6
Carboplatin/Paclitaxel/Topotecan	2	1	1
Platin +/- andere	47 (24,0)	33 (30,3)	14 (16,1)
Carboplatin/Cyclophosphamid	5	5	0
Carboplatin mono	41	27	14
Cisplatin/Ifosfamid/Etoposid	1	1	0
nicht platinhaltige	6 (3,1)	4 (3,7)	2 (2,3)
Taxol mono	2	2	0
Topotecan	2	0	2
Treosulfan	1	1	0
5-FU/LV	1	1	0
Substanz unbekannt	1 (0,5)	1 (0,9)	0
keine	5 (2,6)	2 (1,8)	3 (3,4)
gesamt	196	109	87

Tabelle 10: Daten zur postoperativen Chemotherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovariakarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.

93,9% der Patientinnen mit einem Ovariakarzinom FIGO IIb-IV erhielten eine platinhaltige Chemotherapie. Diese Zahl war in den Zeiträumen 1997-1999 (93,6%) und 2000-2002 (94,3%) annähernd gleich.

Knapp 70% erhielten die Kombination Platin/Taxan, 1997-1999 waren es signifikant weniger als 2000-2002 (63,3% versus 78,2%, $p=0,040$).

Der größte Teil der Patientinnen, die nicht die Kombination Platin/Taxan erhielten, bekam Carboplatin mono.

Das mediane Alter der Patientinnen, die Carboplatin mono als postoperative Chemotherapie erhielten, liegt bei 74 Jahren (1997-1999: 75 Jahre, 2000-2002:

72 Jahre). Das mediane Alter der Patientinnen, die die Kombination Carboplatin/Paclitaxel erhalten hatten, liegt bei 59 Jahren (1997-1999: 58 Jahre,

2000-2002: 61 Jahre). Die Altersunterschiede sind in allen Zeiträumen statistisch signifikant ($p \leq 0,001$).

Von den fünf Patientinnen, die keine postoperative Chemotherapie erhalten haben, sind zwei vor Beginn der zytostatischen Therapie verstorben und zwei weitere haben eine postoperative Chemotherapie abgelehnt.

Von den sechs Patientinnen, die eine postoperative Chemotherapie ohne Platin erhalten haben, haben vier auf eine platinhaltige präoperative Therapie nur gering bzw. nicht angesprochen.

Im Rahmen von Studien wurden 112 (58,6%) der 191 Patientinnen, die eine zytostatische Therapie erhielten, behandelt.

1997-1999 waren es 70 von 107 Patientinnen (65,4%) und 2000-2002 42 von 84 Patientinnen (50,0%). Der Unterschied in der Studienteilnahme zwischen den beiden Zeiträumen ist statistisch signifikant ($p=0,038$).

64 der 196 Patientinnen (32,7%) mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV erhielten eine präoperative Chemotherapie. 1997-1999 waren es 38 von 109 (34,9%) Patientinnen, 2000-2002 waren es 26 von 87 Patientinnen (29,9%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,540$).

Die meisten der Patientinnen, bei denen eine präoperative Chemotherapie durchgeführt wurde, erhielten die Kombination Carboplatin/Paclitaxel oder Carboplatin mono. Genauere Angaben sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Chemotherapie	1997-2002	1997-1999	2000-2002
Platin + Taxan	34	13	21
Carboplatin/Paclitaxel	32	11	21
Cisplatin/Paclitaxel	1	1	0
Carboplatin/Paclitaxel/Epirubicin	1	1	0
Platin +/- andere	29	24	5
Carboplatin/Cyclophosphamid	2	2	0
Carboplatin mono	27	22	5
Substanz unbekannt	1	1	0
gesamt	64	38	26

Tabelle 11: Daten zur präoperativen Chemotherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.

4.3.4 Rezidivtherapie

Von den 196 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV bekamen im erfassten Zeitraum 71 Patientinnen ein Frührezidiv und 75 Patientinnen ein Spätrezidiv.

Bei zwei weiteren Patientinnen ist bekannt, dass sie ein Rezidiv bekamen, jedoch nicht, nach welchem Zeitraum.

	1997-2002		1997-1999		2000-2002	
	A	B	A	B	A	B
Sekundäroperation						
ja	6	18	5	10	1	8
nein	65	57	35	35	30	22
Second-line-Therapie						
platinhaltig	7	30	4	19	3	11
Carboplatin/Paclitaxel	3	5	1	1	2	4
Carboplatin/Marimastat	1	1	1	1	0	0
Carboplatin/Gemcitabine	0	1	0	1	0	0
Carboplatin mono	2	21	2	16	0	5
andere	1	2	0	0	1	2
nicht-platinhaltig	42	31	19	17	23	14
Paclitaxel mono	3	2	3	1	0	1
Topotecan	15	5	6	3	9	2
Treoosulfan	17	14	9	11	8	3
Gemcitabine	2	2	1	1	1	1
Doxorubicin (Caelyx)	5	7	0	1	5	6
Ifosfamid	0	1	0	0	0	1
<i>SLTH erhalten, Substanz unbekannt</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
keine	20	10	15	6	5	4
<i>unbekannt, ob SLTH erhalten</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
gesamt	71	75	40	45	31	30

Tabelle 12: Angaben zur Rezidivtherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen, bei denen im beobachteten Zeitraum ein Rezidiv auftrat. A: Frührezidiv, B: Spätrezidiv

In Tabelle 12 ist dargestellt, welche Therapien die Patientinnen mit Früh- und Spätrezidiv in den einzelnen Zeiträumen erhielten. Gruppe A sind die Patientinnen mit Frührezidiv im jeweiligen Zeitraum, Gruppe B die Patientinnen mit Spätrezidiv.

Die zwei Patientinnen, bei denen unbekannt ist, wann ihr Rezidiv auftrat, sind in der Darstellung nicht berücksichtigt.

Fünf der sechs Patientinnen, die an einem Frührezidiv operiert wurden, erhielten ihre Sekundäroperation in der Frauenklinik der TUM, eine Patientin wurde auswärts operiert.

Bei drei der fünf Patientinnen, die an der Frauenklinik der TUM operiert wurden, war die Indikation zur Sekundäroperation rein palliativ gewesen aufgrund eines Ileus. Diese Patientinnen wiesen einen postoperativen Tumorrest > 2 cm auf.

Bei den anderen beiden Patientinnen bestand eine kurative Indikation. Eine Patientin (bei der eine singuläre Hirnmetastase entfernt wurde) wurde tumorfrei operiert, die andere mit einem postoperativen Tumorrest von 5 mm.

12 der 18 Sekundäroperationen bei Spätrezidiv wurden in der Frauenklinik der TUM durchgeführt, sechs auswärts.

Bei den in der Frauenklinik der TUM durchgeführten Operationen wurden vier Patientinnen tumorfrei operiert, fünf hatten einen Tumorrest < 2 cm, zwei einen Tumorrest > 2 cm und bei einer Patientin gab es keine Angaben zum Tumorrest.

Bei der zytostatischen Second-line-Therapie liegen keine Angaben vor, ob die Therapie an der Frauenklinik der TUM durchgeführt wurde oder auswärts.

Innerhalb des Kollektivs der Patientinnen mit Frührezidiv und Angaben zur Second-line-Therapie erhielten 60,9% (42 von 69) eine nichtplatinhaltige Monotherapie, 10,1% der Patientinnen (7 von 69) eine platinhaltige Chemotherapie und 29,0% (20 von 69) erhielten keine Second-line-Therapie.

Bei den Patientinnen mit Spätrezidiv und Angaben zur Second-line-Therapie erhielten 42,3% (30 von 71) eine platinhaltige Chemotherapie, 43,7% der Patientinnen (31 von 71) eine nicht-platinhaltige und 14,1% (10 von 71) erhielten keine Second-line-Therapie.

4.3.5 Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die zum Zeitpunkt dieser Studie noch lebenden Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV (41,3 %) beträgt 37 Monate.

Die mediane Überlebenszeit der im Zeitraum 1997-2002 diagnostizierten Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO IIb-IV beträgt 38 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate ist 27,3%.

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen, die 1997-1999 diagnostiziert wurden (n=108), beträgt 39 Monate, die der 2000-2002 diagnostizierten Patientinnen (n=85), beträgt 35 Monate. Es besteht kein signifikanter Unterschied (p=0,911).

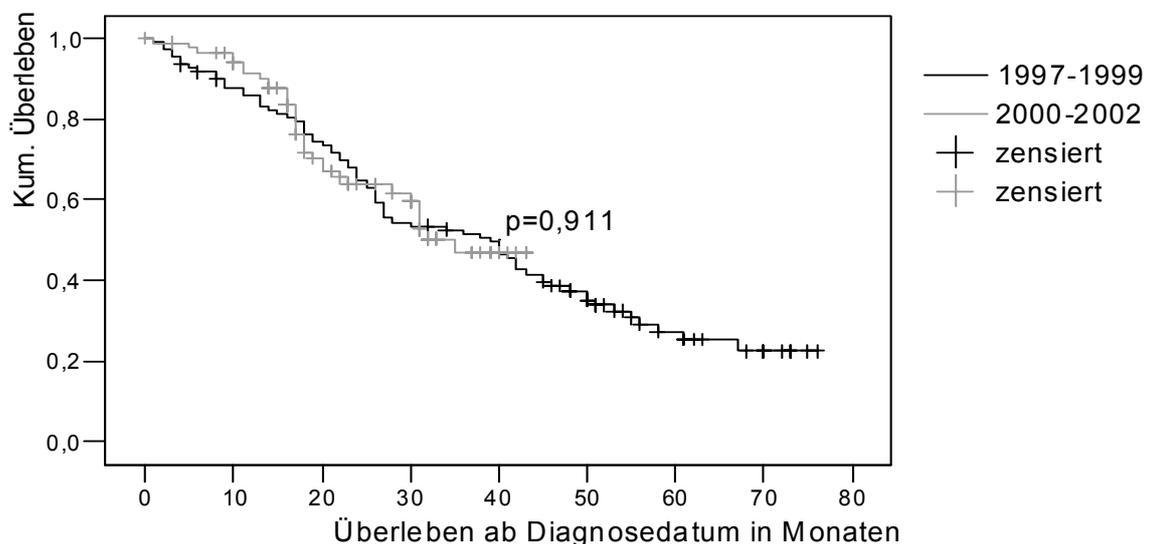


Abbildung 6: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV operierten Patientinnen nach Zeitraum der Diagnosestellung: 01.01.1997-31.12.1999 und 01.01.2000-31.12.2002.

4.3.6 Prognosefaktoren

In Tabelle 13 sind die Faktoren dargestellt, die bei der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV im Zeitraum 1997-2002 hatten.

Die bei der Kaplan-Meier-Analyse signifikanten Prädiktoren (siehe Tabelle) wurden einer (multivariaten) Cox-Regressionsanalyse unterzogen. Das Alter wurde hierbei als stetiger Faktor aufgenommen.

prognostische Faktoren	n	medianes Überleben (95%-KI)	p
Alter			0,029
< 50 Jahre	32	48 Monate (38,0-58,0)	
50-70 Jahre	115	36 Monate (25,8-46,2)	
> 70 Jahre	46	25 Monate (8,9-41,1)	
Differenzierungsgrad			0,015
gut differenziert: G1, G2	54	55 Monate	
schlecht differenziert: G3, G4	138	31 Monate	
Aszites			0,013
< 500 ml	79	45 Monate	
> 500 ml	104	27 Monate	
Nodalstatus			0,0001
N0	51	56 Monate (39,7-72,3)	
N1	58	40 Monate (22,9-57,1)	
Nx	84	24 Monate (20,3-27,7)	
Operationsergebnis			<0,0001
tumorfrei	62	67 Monate (-) ¹	
Resttumor ≤ 1cm	74	36 Monate (24,1-47,9)	
Resttumor > 1cm	57	19 Monate (14,7-23,3)	
Lymphonodektomie			<0,0001
keine	90	23 Monate (17,9-28,1)	
unvollständige	36	30 Monate (23,6-36,4)	
pelvine+paraaortale	67	58 Monate (44,4-71,6)	
FIGO-Stadium			0,006
FIGO IIb-IIIb	25	56 Monate (20,7-91,3)	
FIGO IIIc	121	40 Monate (32,7-47,3)	
FIGO IV	47	24 Monate (15,6-32,4)	
postoperative Chemotherapie			0,012
Platin+Taxan	134	42 Monate (31,8-52,3)	
Platin+/- andere	47	23 Monate (16,7-29,3)	
nicht-platinhaltig, keine	11	17 Monate (7,7-26,3)	

Tabelle 13: Faktoren, die bei der univariaten Analyse das Überleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen signifikant beeinflussten.

¹ Das 95%-Konfidenzintervall kann nicht berechnet werden

Als signifikant bei der Multivarianzanalyse erwiesen sich das Grading ($p=0,019$) und der postoperative Tumorrest ($p < 0,001$).

Patientinnen mit einem postoperativen Resttumor von ≤ 1 cm ($n=74$, mediane Überlebenszeit 36 Monate) haben ein etwa dreifach erhöhtes Risiko an ihrem Ovarialkarzinom zu sterben (hazard ratio 3,1, 95%-KI: 1,8-5,5) gegenüber tumorfrei operierten Patientinnen ($n=62$, mediane Überlebenszeit 67 Monate, $p < 0,0001$).

Patientinnen mit einem Tumorrest > 1 cm ($n=57$, mediane Überlebenszeit 19 Monate) haben ein etwa sechsfaches Risiko (Hazard ratio 6,1, 95%-KI: 3,4-10,9) gegenüber tumorfrei operierten Patientinnen ($p < 0,0001$).

Der Unterschied im Überleben zwischen den Patientinnen mit einem Resttumor ≤ 1 cm und denen mit Resttumor > 1 cm ist ebenfalls signifikant ($p=0,001$).

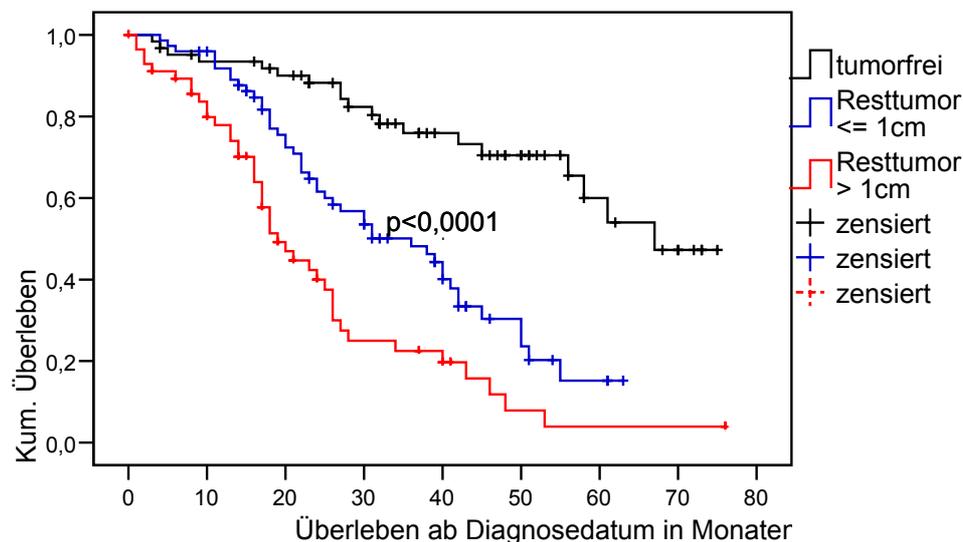


Abbildung 7: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest.

Ohne signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen erwies sich bei der univariaten Analyse der histologische Subtyp:

Beim gemeinsamen Vergleich der Überlebenskurven der Patientinnen mit einem serösen Ovarialkarzinom ($n=155$, mediane Überlebenszeit 40 Monate) versus derer mit muzinösem oder endometrioidem Tumor ($n=14$, mediane Überlebenszeit 58 Monate) versus derer mit klarzelligem oder entdifferenziertem Tumor ($n=15$, mediane Überlebenszeit 19 Monate) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,102$).

Nur beim paarweisen Vergleich der Überlebenszeiten der Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom versus derer mit klarzelligem oder entdifferenziertem Ovarialkarzinom war der Unterschied signifikant ($p=0,029$).

Die Beeinflussung des Überlebens der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durch eine präoperative Chemotherapie ist abhängig vom Patientinnenkollektiv.

Im Gesamtkollektiv der mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven der Patientinnen, die eine präoperative Chemotherapie, gefolgt von einer radikalen Operation erhielten und der Patientinnen, die primär radikal ohne präoperative Chemotherapie operiert wurden (konventionelle Therapie). Das mediane Überleben der Patientinnen, die eine präoperative Chemotherapie erhielten ($n=63$), beträgt 32 Monate, das der Patientinnen mit konventioneller Therapie ($n=130$) 42 Monate. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,831$).

Innerhalb des Kollektivs der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIIc oder IV mit einer Aszitesmenge > 500 ml bei Diagnosestellung hatten die Patientinnen, die eine präoperative Chemotherapie erhielten ($n=54$, medianes Überleben: 31 Monate), eine signifikant bessere Überlebensrate als die Patientinnen, die konventionell behandelt wurden ($n=39$, medianes Überleben: 20 Monate, $p=0,010$, siehe Abbildung 8).

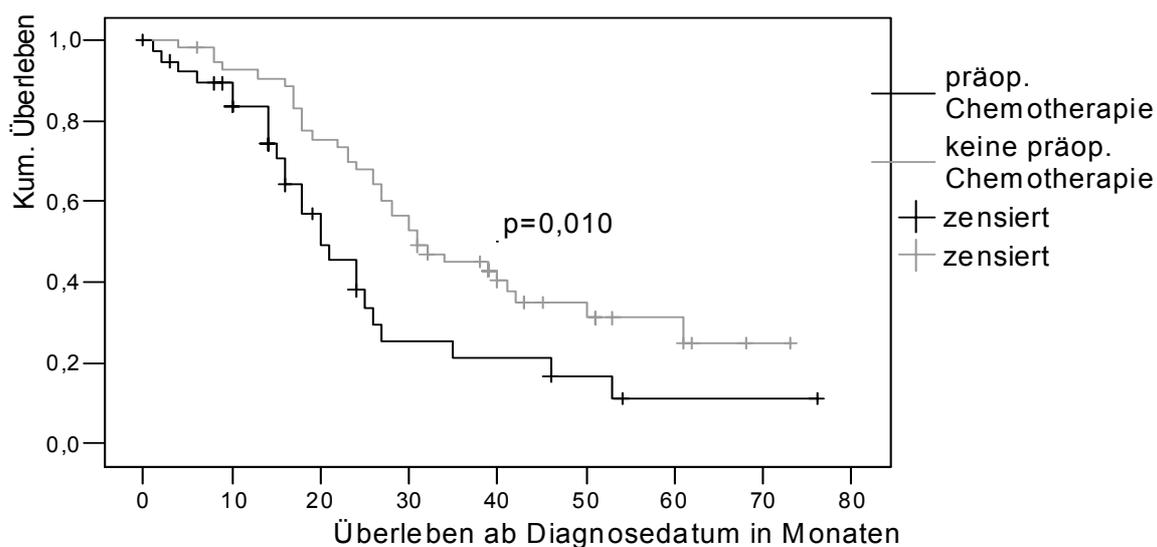


Abbildung 8: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM operierten Patientinnen mit einem Ovariakarzinom FIGO IIIc oder IV, die bei Diagnosestellung eine Aszitesmenge > 500 ml aufwiesen, in Abhängigkeit von der Durchführung einer präoperativen Chemotherapie.

4.4 Ovariakarzinom FIGO IV im Zeitraum 1997-2002

4.4.1 Patientinnen

Von den 196 Patientinnen, die im Zeitraum 1997-2002 an einem epithelialen Ovariakarzinom FIGO IIb-IV in der Frauenklinik der TUM operiert wurden, hatten 48 ein metastasiertes Ovariakarzinom FIGO-Stadium IV.

Tabelle 14 zeigt die Zusammensetzung dieses Patientinnenkollektivs hinsichtlich Tumorpathologie, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.

Keine der FIGO IV-Patientinnen hatte ein Tubenkarzinom.

Die Patientinnen wurden unterteilt nach der Art der Metastasierung: 17 Patientinnen (36,2%) hatten nur einen Pleuraerguss mit zytologisch positivem Tumorzellnachweis. Weitere 17 Patientinnen hatten intraabdominelle Metastasen, die operativ gut zugänglich sind (Befall der Darmwand, des Pankreasschwanzes, der Milz, des Magens, der Leberoberfläche und/oder der Bauchwand). 13 Patientinnen (27,7%) hatten intrahepatische Metastasen und/oder extraabdominelle Fernmetastasen (Lunge, Skelett, Lymphknoten axillär, supraklavikulär). Bei einer Patientin gab es keine Angaben zur Art der Metastasierung.

Variable			
Histologie		Altersgruppen	
serös	40 (83,3)	< 50 Jahre	4 (8,3)
endometrioid	2 (4,2)	50-59 Jahre	13 (27,1)
mucinös	1 (2,1)	60-69 Jahre	20 (41,7)
klarzellig	1 (2,1)	70-79 Jahre	10 (20,8)
gering differenziert	4 (8,3)	80 + Jahre	1 (2,1)
sonstige	0		
Nodalstatus		Medianes Alter (Spannweite)	
N0	4 (8,3)	62 (34-81)	
N1	17 (35,4)		
Nx	27 (56,3)		
Grading		Aszitesmenge	
G1	1 (2,1)	keiner	9 (20,0)
G2	8 (16,7)	< 500 ml	6 (13,3)
G3	38 (79,2)	> 500 ml	30 (66,7)
G4	1 (2,1)	k. A.	3

Tabelle 14: Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen hinsichtlich histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Nodalstatus, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.

4.4.2 Operative Therapie

Die Eckdaten zur operativen Therapie sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Bei knapp 90% der Patientinnen wurden mindestens der Uterus, die beiden Adnexe und das Omentum entfernt.

47,9% der Patientinnen hatten einen postoperativen Tumorrest ≤ 1 cm.

Von den 17 Patientinnen mit Pleuraerguss mit positivem Tumorzellnachweis hatten 10 (58,8%) einen postoperativen Tumorrest ≤ 1 cm.

Von den 13 Patientinnen mit extraabdominellen und/oder intrahepatischen Metastasen wiesen vier (30,8%) einen postoperativen Tumorrest von ≤ 1 cm auf.

Von den 17 Patientinnen mit intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen wurden acht (47,1%) mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert.

Variable	
Art der Operation	
primär radikale OP	27 (56,3)
Komplettierungsoperation	1 (2,1)
OP nach präop. Chemotherapie	19 (39,6)
Explorativlaparatomie	1 (2,1)
operativer Zugangsweg	
Längsschnitt	48 (100,0)
Querschnitt	0
Laparoskopie	0
Radikalität	
mind. HE + AE bds. + OmE	43 (89,6)
keine HE + AE bds. + OmE	5 (10,4)
Operationsergebnis	
makroskopisch tumorfrei	9 (18,8)
Resttumor <= 1cm	14 (29,2)
Resttumor > 1cm	24 (50,0)
inoperabel	1 (2,1)
Darmresektionen	
keine	20 (41,7)
eine Darmanastomose	22 (45,8)
>= 2 Darmanastomosen	4 (8,3)
Enterostoma	2 (4,2)
Lymphonodektomie	
keine	28 (58,3)
unvollständige	11 (22,9)
pelvine	0
paraaortale	6 (12,5)
Sampling	3 (6,3)
andere	2 (4,2)
pelvine und paraaortale	9 (18,8)
mediane OP-Dauer (Spannweite)	304,5 (60-420)
mediane Zahl transfundierter EK	4 (0-20)
Mortalität	0
perioperative Komplikationen	
ja	29 (60,4)
nein	19 (39,6)

Tabelle 15: Daten zur operativen Therapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen.

Bei 58,3% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV wurden Darmresektionen durchgeführt.

Von den 23 Patientinnen, die mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert wurden, erhielten sechs Patientinnen (26,1%) eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, 11 Patientinnen (47,8%) erhielten keine Lymphonodektomie und weitere sechs Patientinnen eine unvollständige.

4.4.3 Zytostatische Therapie

Alle Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV erhielten eine postoperative Chemotherapie.

19 Patientinnen (39,6%) erhielten eine präoperative Chemotherapie.

4.4.4 Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die zum Zeitpunkt dieser Studie noch lebenden Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV (25 %) beträgt 39 Monate.

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen (n=47) beträgt 24 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate ist 18,1%.

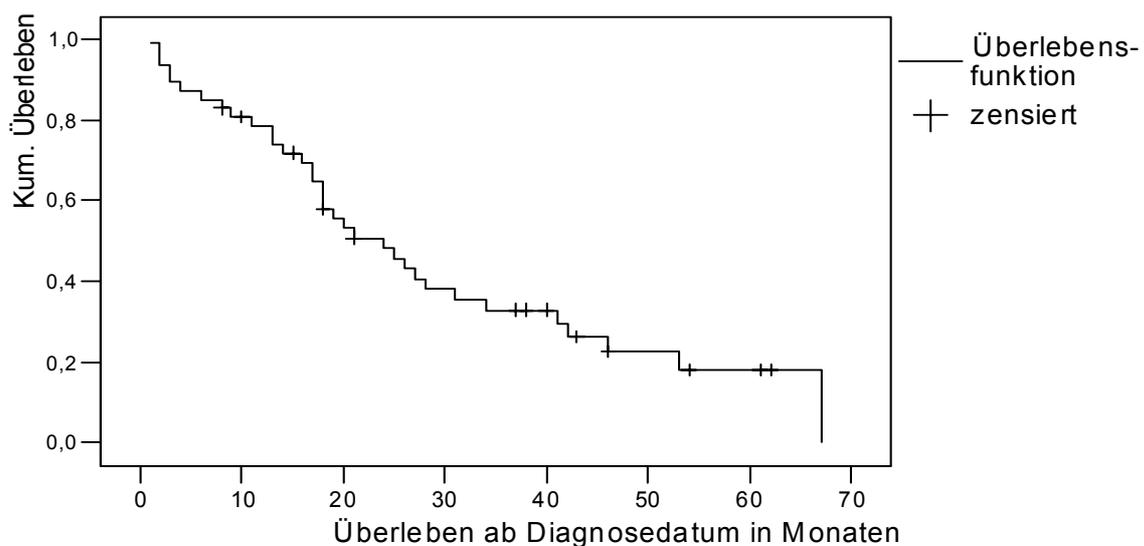


Abbildung 9: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen.

4.4.5 Prognosefaktoren

Bei der univariaten Analyse erwiesen sich der postoperative Tumorrest, die Art der Metastasierung und der histologische Subtyp als Faktoren, die das Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IV signifikant beeinflussen.

Die mediane Überlebenszeit der tumorfrei operierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IV (n=9) beträgt 67 Monate, die der Patientinnen mit einem Resttumor > 1 cm (n=24) beträgt 18 Monate. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,029). Zwischen den Überlebenskurven der Patientinnen mit einem Resttumor ≤ 1 cm (n=14, medianes Überleben 31 Monate) und der tumorfrei operierten Patientinnen besteht kein signifikanter Unterschied (p=0,620).

Vergleicht man die Kurven der Patientinnen mit einem Resttumor > 1 cm und ≤ 1 cm, so ist der Unterschied signifikant (p=0,037).

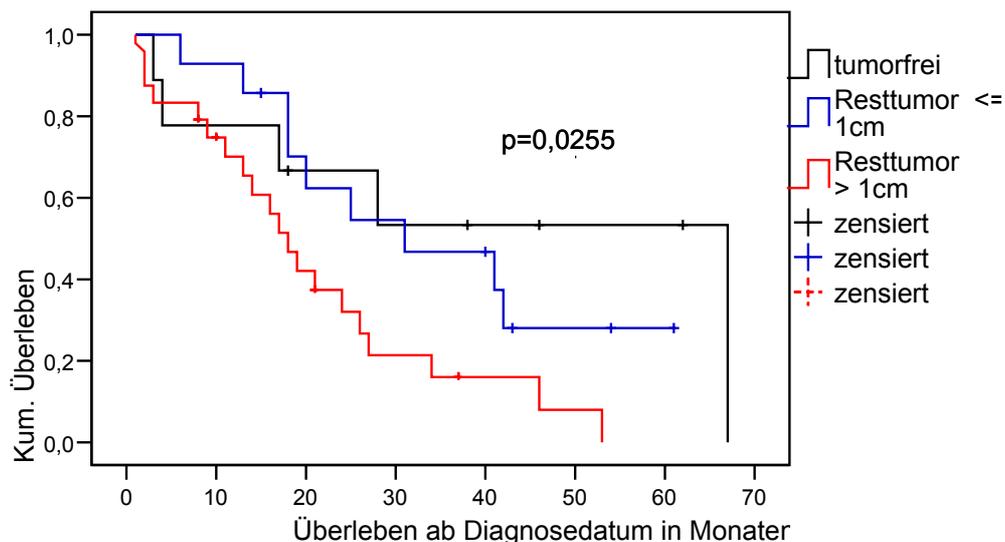


Abbildung 10: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest.

Bei der Multivarianzanalyse erwiesen sich die Art der Metastasierung (p=0,003) und der histologische Subtyp (p=0,011) als die Faktoren, die das Überleben signifikant beeinflussten.

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit nur einem Pleuraerguss mit positivem Tumorzellnachweis (n=17) beträgt 31 Monate, die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen (n=17) 26 Monate. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p=0,829).

Die Überlebenskurven dieser beiden Patientinnengruppen unterscheiden sich jedoch signifikant von der Überlebenskurve der Patientinnen mit intrahepatischen und/oder extraabdominellen Fernmetastasen (n=12, mediane Überlebenszeit 6 Monate, $p < 0,001$). Patientinnen mit extraabdominellen und/oder intrahepatischen Metastasen haben ein 4,5-fach höheres Risiko an ihrem Ovarialkarzinom zu sterben (hazard ratio: 4,5, 95%-KI: 1,6-12,6) als Patientinnen mit nur einem Pleuraerguss mit positivem Tumorzellnachweis. Patientinnen mit intraabdominellen, operativ gut zugänglichen Metastasen haben ein etwas geringeres Risiko an ihrem Ovarialkarzinom zu sterben als Patientinnen mit nur einem Pleuraerguss mit positivem Tumorzellnachweis (hazard ratio: 0,6, 95%-KI: 0,2-1,7).

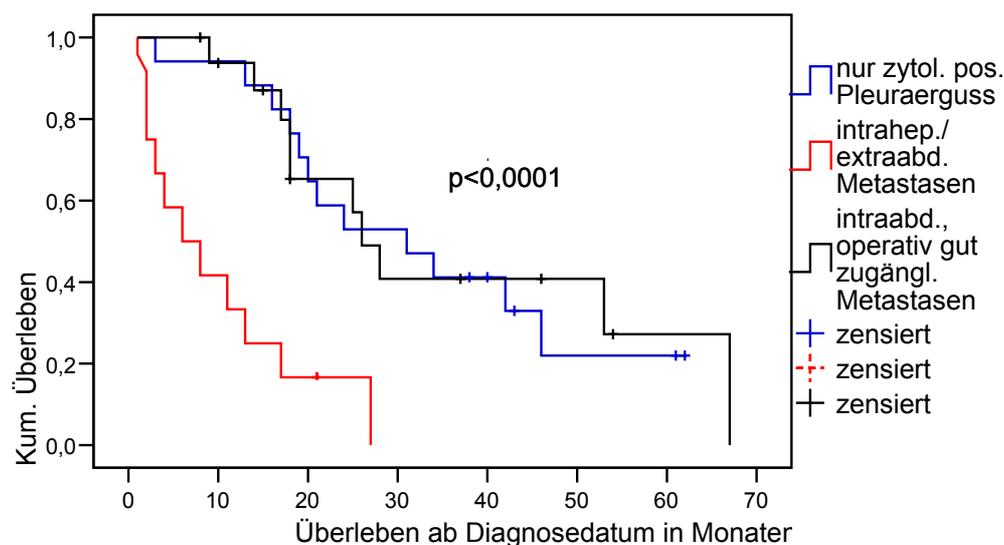


Abbildung 11: Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung.

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom muzinösen oder endometrioiden Subtyps (n=3, mediane Überlebenszeit 14 Monate) haben in unserem Kollektiv ein 8,5-fach höheres Risiko an ihrem Ovarialkarzinom zu sterben (hazard ratio: 8,5, 95%-KI: 1,9-37,8) als Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom (n=39, medianes Überleben 27

Monate, $p=0,012$). Patientinnen mit entdifferenzierten oder klarzelligigen Tumoren ($n=5$, mediane Überlebenszeit 6 Monate) haben ein etwa zweifach erhöhtes Risiko (hazard ratio 2,3, 95%-KI: 0,6-8,0) an ihrem Ovarialkarzinom zu sterben als die Patientinnen mit serösem Tumor ($p < 0,0001$). Die Überlebenskurven der Patientinnen mit muzinösem/endometrioidem Tumor und der Patientinnen mit klarzelligem/entdifferenziertem Tumor unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,227$).

Beim gemeinsamen Vergleich der Überlebenskurven der Patientinnen, die eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhielten ($n=9$, medianes Überleben 67 Monate), der Patientinnen, die keine erhielten ($n=28$, medianes Überleben 18 Monate) und der Patientinnen, die eine unvollständige Lymphonodektomie erhielten ($n=10$, mediane Überlebenszeit 20 Monate), ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,118$). Beim paarweisen Vergleich der Überlebenskurven der Patientinnen, die keine Lymphonodektomie erhielten versus derer, die eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhielten, ist der Unterschied jedoch statistisch signifikant ($p=0,043$).

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit Nodalstatus N0 ($n=4$) beträgt 67 Monate, der Patientinnen mit N1 ($n=16$) 21 Monate und der Patientinnen mit Nx ($n=27$) 19 Monate. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,196$).

Beim paarweisen Vergleich der Überlebenskurven der Patientinnen mit Nodalstatus N0 und der Patientinnen mit Nodalstatus Nx wird das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p=0,055$).

Zwischen den Überlebenskurven der Patientinnen mit einem gut oder mäßig differenzierten Ovarialkarzinom FIGO IV G1, G2 ($n=9$, mediane Überlebenszeit 18 Monate) und der Patientinnen mit schlecht- oder undifferenziertem Ovarialkarzinom FIGO IV ($n=38$, mediane Überlebenszeit 25 Monate) besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,967$).

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit einer Aszitesmenge < 500 ml bei Diagnosestellung ($n=14$) beträgt 13 Monate, die der Patientinnen mit einer Aszitesmenge > 500 ml ($n=30$) 28 Monate. Der Unterschied ist statistisch knapp nicht

signifikant ($p=0,076$).

Zur Analyse des Einflusses des Alters der Patientinnen wurden drei Altersgruppen gebildet: < 50 Jahre, 50-70 Jahre, > 70 Jahre.

Die mediane Überlebenszeit der unter 50-jährigen Patientinnen ($n=4$) beträgt 24 Monate, die der 50-70-Jährigen ($n=33$) 25 Monate, die der über 70-Jährigen ($n=10$) 17 Monate. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,564$).

Die Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IV, die eine präoperative Chemotherapie erhielten ($n=19$, medianes Überleben 28 Monate), unterschieden sich in der Überlebenszeit nicht signifikant von den Patientinnen, die eine konventionelle Therapie ($n=28$, medianes Überleben 21 Monate) erhielten ($p=0,428$).

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde in einer retrospektiven Studie die Qualität der Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms (exklusive Borderlinetumoren) an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2002 evaluiert.

Die Analyse enthält alle in der Frauenklinik der TUM therapierten epithelialen Ovarialkarzinome. Insgesamt wurden die Daten von 245 Patientinnen ausgewertet.

Getrennt für Frühstadien FIGO Ia-IIa, fortgeschrittene Stadien FIGO IIb-IV und metastasierte Stadien FIGO IV, sowie innerhalb der fortgeschrittenen Stadien separat für die Zeiträume 1997-2002, 1997-1999 und 2000-2002 wurden die Zusammensetzung der Patientinnenkollektive, die primäre operative und zytostatische Therapie, die Therapie bei Rezidiv und das Überleben dargestellt.

Es wurde untersucht, inwiefern die Therapieempfehlungen aus den Leitlinien eingehalten und die geforderten Behandlungsergebnisse erreicht wurden.

Vor dem Hintergrund, dass im Jahr 2000 ein großer personeller Wechsel stattgefunden hat, wurden die Daten zur Therapie der fortgeschrittenen Stadien in den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 einander gegenüber gestellt.

Um die Stellung der Frauenklinik der TUM innerhalb Deutschlands zu ermitteln, wurden die Daten zur Therapie an der Frauenklinik der TUM mit den Daten der AGO-Umfrage zur Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland im Quartal III 2000 [22] verglichen.

5.1 Patientinnen

Das Kollektiv der Patientinnen, die zwischen 1997 und 2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IV diagnostiziert und operiert wurden, entspricht in seiner Zusammensetzung hinsichtlich Alters- und Stadienverteilung weitgehend dem Studienkollektiv der AGO-Umfrage zur Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland im Quartal III 2000 [22]. Die Patientinnen der AGO-Studie stammen vor allem aus der Altersgruppe der 50-59-Jährigen, knapp gefolgt von der Altersgruppe der 60-69-Jährigen und hatten zu 81% einen Tumor der FIGO-Stadien III (60%) oder IV (21%). Die Patientinnen an der Frauenklinik der TUM sind vorwiegend aus der Altersgruppe der 60-69-Jährigen und hatten in 78% ein

Ovarialkarzinom FIGO Stadium III oder IV. Ein Vergleich der Therapiedaten in Bezug auf die Therapiequalität ist somit möglich.

Zu beachten ist, dass die Ergebnisse der AGO-Umfrage zur Therapie der fortgeschrittenen Stadien nicht immer für das Kollektiv der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV dargestellt sind, sondern zum Teil nur für Subgruppen wie Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO III. Darauf wird beim Vergleich mit den Daten zur Therapie an der Frauenklinik der TUM eingegangen.

Neben dem Vergleich mit nationalen Daten wurden die internen Therapieergebnisse den internationalen Daten zum Ovarialkarzinom aus dem FIGO Annual Report [33] gegenübergestellt. Die Patientinnen mit malignen epithelialen Ovarialtumoren (ohne Borderlinetumoren) aus dem internationalen FIGO Annual Report sind jünger und werden mit niedrigeren FIGO-Stadien diagnostiziert. Sie stammen vorwiegend aus der Altersgruppe der < 50-Jährigen (29,5%), gefolgt von der Gruppe der 50-59-Jährigen (26,6%) und der 60-69-Jährigen (24,7%). Nur 55,7% hatten ein Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien III oder IV. Aus diesem Grund ist hier nur der Vergleich von Subgruppen möglich.

Die internen Daten der mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom an der Frauenklinik der TUM operierten Patientinnen der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002 weisen keine signifikanten Unterschiede auf bei der Zusammensetzung der Patientinnen hinsichtlich der FIGO-Stadien, des Alters, der Histologie, der Aszitesmenge und des CA 12-5-Serumspiegels. Die Therapiedaten der beiden Kollektive sind somit vergleichbar hinsichtlich der Therapiequalität.

5.2 Operative Therapie

5.2.1 Frühstadien

Standard bei der operativen Therapie der frühen Stadien (FIGO Ia-IIa) des Ovarialkarzinoms ist die Hysterektomie, beidseitige Adnektomie, infragastrische Omentektomie und Appendektomie über einen abdominalen Längsschnitt sowie die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie [71].

Bei der Operation muss makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden [20].

Bei der Wahl des operativen Zugangsweges, beim postoperativen Tumorrest und bei der Entfernung von mindestens Uterus, Adnexen und Omentum wurden an der

Frauenklinik der TUM sehr gute Ergebnisse erzielt.

98% der Patientinnen wurden über einen abdominalen Längsschnitt operiert. Bei allen Patientinnen wurde Tumorfreiheit erzielt. Bei nur fünf Patientinnen waren aufgrund des Alters bzw. des schlechten internistischen Zustandes der Patientinnen nicht mindestens Uterus, Adnexe und Omentum entfernt worden.

Die Richtlinien, wann eine fertilitätserhaltende Operation durchgeführt werden kann, wurden beachtet und die Indikation wurde streng gestellt. Eine fertilitätserhaltende Operation war nur bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia - wo ein solches Vorgehen erlaubt ist [61] - durchgeführt worden bzw. bei einer Patientin mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ic auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin nach eingehender Aufklärung über das Risiko.

Optimierungsbedarf besteht bei der Durchführung einer systematischen Lymphonodektomie. Bei nur 65,3% der Patientinnen mit Frühstadien wurde eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. Die retroperitoneale Lymphonodektomie ist jedoch Teil des chirurgischen Staging und essentiell für die korrekte Festlegung des FIGO-Stadiums [71]. Der Nodalstatus Nx, den 28,6% der Patientinnen mit Frühstadien an der Frauenklinik der TUM aufwiesen, erlaubt keine korrekte Zuordnung zum Stadium FIGO I oder II. Studien ergaben, dass im Tumorstadium T1 in 20-24% Lymphknoten befallen sind, im Stadium T2 in 40-50% [9;51]. Die Komplettheit des chirurgischen Staging stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor dar [81]. Von der korrekten Festlegung des Tumorstadiums hängt die weitere Behandlung ab, beispielsweise ob eine adjuvante Therapie durchgeführt wird. Ein inkomplettes Staging kann jedoch auch durch adjuvante Therapiemaßnahmen nicht kompensiert werden [71].

Als Gründe für die Nichtentfernung von Lymphknoten waren in den Operationsberichten meist „Aetas“ und „schlechter Allgemeinzustand“ angeführt.

Die Patientinnen mit Frühstadien, die an der Frauenklinik der TUM keine Lymphonodektomie erhalten hatten, waren signifikant älter als diejenigen, bei denen eine durchgeführt wurde. Alter alleine wird jedoch in vielen Arbeiten nicht als Kontraindikation für eine Lymphonodektomie angesehen [30;42;76;85].

Inwiefern ein schlechter Allgemeinzustand eine Kontraindikation darstellt, darauf wird unter dem Punkt „operative Therapie der fortgeschrittenen Stadien“ näher eingegangen. Diskutiert wird, ob bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der

Frühstadien Differenzierungsgrad G1 und nicht-serösem, nicht-klarzelligen Subtyp eine Lymphonodektomie aufgrund der geringen Befallsrate evtl. nicht erforderlich ist [19]. Diese Kriterien treffen aber nur auf eine Patientin an der Frauenklinik der TUM zu und diese hatte eine systematische Lymphonodektomie erhalten.

In Zukunft sollte darauf geachtet werden, die systematische Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Frühstadien konsequenter durchzuführen und die Indikationen für einen Verzicht darauf strenger zu stellen.

Weiter sollte darauf geachtet werden, bei der systematischen Lymphonodektomie mehr Lymphknoten zu entfernen. Mit im Median 9,5 pelvinen und acht paraaortalen entfernten Lymphknoten liegen die Zahlen der Frauenklinik der TUM unter den geforderten Größen (mindestens 15 paraaortale und 25 pelvine Lymphknoten).

5.2.2 Fortgeschrittene Stadien

5.2.2.1 Analyse der Qualität der operativen Therapie an der Frauenklinik der TUM und Vergleich mit nationalen Daten

Operative Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist die Längsschnittlaparotomie, Hysterektomie, beidseitige Adnektomie und Omentektomie [61]. Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie sollte durchgeführt werden, wenn ein postoperativer Tumorrest $\leq 1\text{cm}$ erreicht werden kann und der Zustand der Patientin eine weitere Stunde Operation zulässt [16;35]. Bei einem Teil der Patientinnen sind zusätzlich Darmresektionen und oberbauchchirurgische Eingriffe nötig zur Tumorreduktion [61;71].

Der operative Zugangsweg war an der Frauenklinik der TUM bei allen Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV optimalerweise ein Längsschnitt.

In Deutschland wurden im Quartal III 2000 laut AGO-Umfrage nur 90,8% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO I-IV über einen Längsschnitt operiert, in an AGO-Studien teilnehmenden Kliniken knapp über 90% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV [22].

Ebenso zeigte sich, dass an der Frauenklinik der TUM im Vergleich mit deutschen Universitätskliniken häufiger mindestens der Uterus, die beiden Adnexe und das

Omentum entfernt wurden (Abbildung 12). Auch die Rate von an AGO-Studien teilnehmenden Kliniken, wo bei etwa 85% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV mindestens eine Hysterektomie, Adnektomie beidseits und Omentektomie durchgeführt wurde, liegt unter der Rate der Frauenklinik der TUM, wo bei 92,3% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV die genannten Operationsschritte durchgeführt wurden [22].

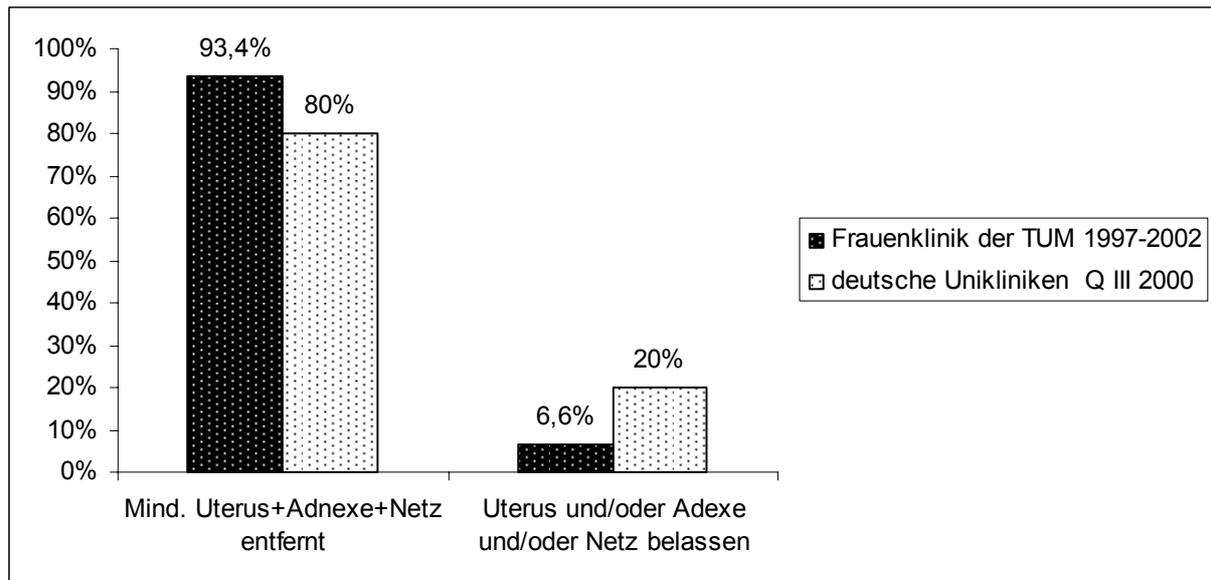


Abbildung 12: Anteile der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIa-IIIc, bei denen mindestens eine Hysterektomie, Adnektomie bds. und Omentektomie durchgeführt wurden. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken aus der AGO-Umfrage [22].

Weniger optimal sind die Zahlen zur Durchführung einer systematischen retroperitonealen Lymphonodektomie an der Frauenklinik der TUM. Nur 43,5% der Patientinnen, die mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert wurden, erhielten eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Neben der Bedeutung der Lymphonodektomie für das Staging [71] konnte in mehreren Arbeiten ein Überlebensvorteil für Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien, die eine systematische retroperitoneale Lymphonodektomie erhielten, gezeigt werden:

Scarabelli zeigte in zwei retrospektiven Studien sowohl einen Überlebensvorteil für Patientinnen, die tumorfrei operiert worden waren und bei denen eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt wurde als auch für Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 2 cm, die eine systematische Lymphonodektomie erhielten [68;70]. Spirtos zeigte in einer ebenfalls retrospektiven Studie einen Überlebensvorteil für

Patientinnen mit einem Tumorrest < 1 cm, bei denen makroskopisch vergrößerte Lymphknoten entfernt wurden [75].

Bei der einzigen, vor kurzem veröffentlichten, prospektiven randomisierten Studie von Benedetti et al. [3] hatten Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 1 cm, bei denen eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt wurde, ein um sieben Monate längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 1 cm, bei denen nur vergrößerte Lymphknoten entfernt wurden.

An der Frauenklinik der TUM hatten die Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, bei denen eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patientinnen, bei denen keine oder nur eine unvollständige Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Bei der Interpretation dieser Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass in unsere Auswertung auch Patientinnen mit Tumorrest > 1cm eingeschlossen waren. Die Lymphonodektomie ist jedoch kein unabhängiger prognostischer Faktor, sondern ihre Durchführung ist unter anderem abhängig vom postoperativen Tumorrest, der wiederum die Prognose der Patientinnen beeinflusst.

Beim Vergleich der Daten zur Lymphonodektomie an der Frauenklinik der TUM mit den Daten aus der AGO-Studie zeigt sich, dass die Zahlen der Frauenklinik der TUM, auch wenn sie suboptimal sind, nicht schlechter sind als die Zahlen anderer deutscher Universitätskliniken (Abbildung 13).

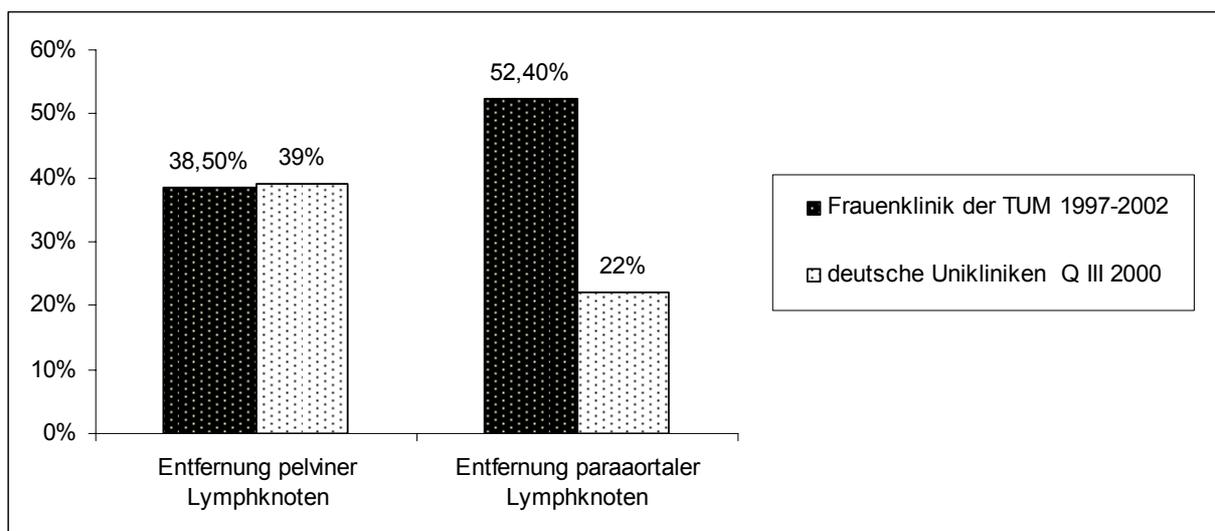


Abbildung 13: Entfernung pelviner und paraaortaler Lymphknoten bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO III. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken aus der AGO-Umfrage [22].

Auch die Daten von an AGO-Studien teilnehmenden Kliniken sind nicht besser. Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV wurde dort nur in 42% eine pelvine und in 26% eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt, an der Frauenklinik der TUM wurden bei 35,2% pelvine und bei 48,5% paraaortale Lymphknoten entfernt. Paraaortale Lymphknoten wurden an der Frauenklinik der TUM somit wesentlich häufiger entfernt [22]. Eine Indikation zur isolierten pelvinen Lymphonodektomie gibt es nicht, da pelvine und paraaortale Lymphknoten etwa gleich häufig befallen sind [3;9;19;51;57].

Die Zahl der bei der systematischen Lymphonodektomie entfernten Lymphknoten liegt an der Frauenklinik der TUM mit im Median 11 pelvinen und sieben paraaortalen Lymphknoten bzw. 21 Lymphknoten insgesamt unter dem geforderten Standard von mindestens 15 paraaortalen und 25 pelvinen Lymphknoten [71].

Der Anteil durchgeführter Darmresektionen bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV liegt an der Frauenklinik der TUM mit 40,3% im in der Literatur angegebenen Bereich. Es wird geschätzt, dass bei fortgeschrittenen Tumorstadien bei ca. 30-50% der Patientinnen Darmresektionen notwendig sind, um makroskopische Tumorfreiheit bzw. eine Reduktion des Tumors auf ≤ 1 cm zu erzielen und um spätere Darmstenosen zu verhindern [16;35]. Die Mehrzahl der Untersuchungen deutet darauf hin, dass bei Patientinnen mit Darmbefall durch Darmresektionen die Rate an makroskopischer Tumorfreiheit bzw. optimaler Tumorreduktion erhöht und somit die Prognose verbessert werden kann [49;69;84]. Die Darmresektionsraten an deutschen Universitätskliniken (29% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO III) und in an AGO-Studien teilnehmenden Kliniken in Deutschland (25% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV) liegen unter der Rate der Frauenklinik der TUM [22].

In dieser wie in zahlreichen anderen Arbeiten [11;16;26;35;48;49;72] hat sich gezeigt, dass der stärkste, unabhängige Prognosefaktor beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, der sich derzeit effektiv beeinflussen lässt, der nach der Operation verbleibende Tumorrest ist. Der postoperative Tumorrest wird vom Operateur festgelegt und wird als der Durchmesser des größten nicht resezierten Tumorrestes angegeben. In älteren Arbeiten galt ein Tumorrest < 2 cm als optimal. Nach neueren

Untersuchungen wurde die Grenze auf ≤ 1 cm festgelegt. In der Analyse der operativen Daten aus der OVAR 3 Studie, einer deutschen Multicenterstudie mit 783 Patientinnen, hatten nur Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit einen Überlebensvorteil. Patientinnen mit Tumorrest $<$ oder $>$ 1cm unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Überlebens [67].

Eine optimale Tumorreduktion auf maximal 1cm Durchmesser kann nach Dauplat von einem erfahrenen Chirurgen bei bis zu 75% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erzielt werden [16]. Diese Rate wurde an der Frauenklinik der TUM mit 70,4% erreicht.

Eine komplette Tumorresektion ist nach du Bois in $>$ 50% der fortgeschrittenen Stadien möglich, wenn die Operation in auf gynäkologische Onkologie spezialisierten Zentren durchgeführt wird [2;20]. Im Manual des Tumorzentrums München werden 40-50% genannt [71]. Die Rate der makroskopischen Tumorfreiheit an der Frauenklinik der TUM liegt mit 31,6 % darunter.

Die AGO-Umfrage ergab allerdings, dass in Deutschland im Quartal III 2000 nur 22% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV tumorfrei operiert wurden und nur 57,2% einen postoperativen Tumorrest ≤ 1 cm aufwiesen [22]. Auch die Daten der deutschen Universitätskliniken sind schlechter als die der Frauenklinik der TUM (Abbildung 14).

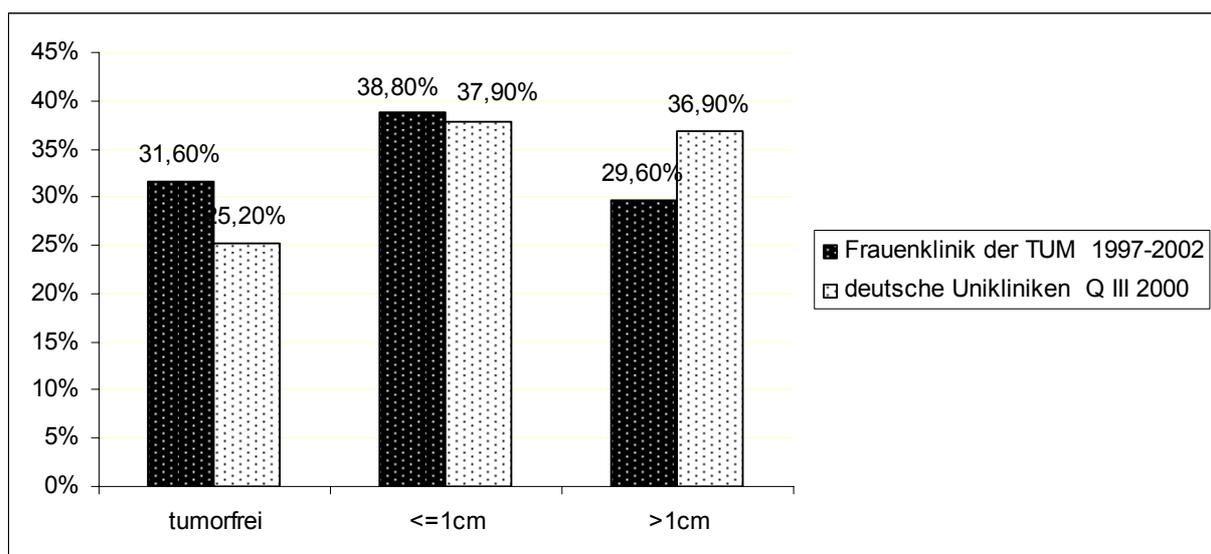


Abbildung 14: Postoperativer Tumorrest bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken aus der AGO-Umfrage [22].

Die Angaben zur erreichbaren Tumorreduktion in der Literatur sind sehr unterschiedlich. Die Rate der Tumorreduktion auf einen Tumorrest ≤ 1 cm liegt zwischen weit unter 50% und über 90% (vgl. Tabelle 16).

Autor	Jahr	n	Operationsergebnis
Heintz et al. [32]	1986	70	87,1% < 15 mm
Burghardt et al. [10]	1990	174	29,3% tumorfrei 18,4% < 2 cm
Del Campo et al. [17]	1994	91	27,5% < 2 cm
Michel et al. [48]	1997	152	90,8% < 2 cm
Eisenkop et al. [26]	1998	163	98,8% < 1 cm 85,3% tumorfrei
Jänicke [35]	2004	99	85,0% < 1 cm

Tabelle 16: Literaturangaben zum erreichbaren postoperativen Tumorrest. Modifiziert nach [16;35;38]

Kritisch angemerkt werden muss, dass die Beurteilung makroskopischer Tumorfreiheit bzw. des postoperativen Tumorrestes sehr stark abhängig ist von der subjektiven Einschätzung des Operateurs. In letzter Zeit wird angezweifelt, ob die in den Empfehlungen formulierten Zielgrößen zur Tumorreduktion realistisch sind und tatsächlich erreicht werden. Die Raten zur Tumorreduktion von Eisenkop sind bisher unerreicht und werden von anderen Autoren angezweifelt.

Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IV wurden an der Frauenklinik der TUM sehr gute Operationsergebnisse erzielt. Die Angaben in der Literatur zur Rate der Tumorreduktion auf ≤ 2 cm bei FIGO IV-Patientinnen liegen zwischen 30 und 45% [15;16;43;53]. An der Frauenklinik der TUM wurden 47,9% mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium FIGO IV und einem postoperativen Tumorrest ≤ 1 cm überlebten in unserem Kollektiv signifikant länger als Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV und einem Tumorrest > 1 cm. Dass der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten von tumorfrei operierten Patientinnen und Patientinnen mit einem Resttumor ≤ 1 cm nicht signifikant ist, liegt wohl an der geringen Fallzahl (neun Patientinnen versus 14). Auch in anderen Arbeiten konnte ein signifikanter Einfluss des postoperativen Tumorrestes auf das Überleben von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV gezeigt werden [15;43;53].

Demnach ist auch in metastasierten Stadien eine möglichst radikale Tumorreduktion anzustreben, wie es an der Frauenklinik der TUM getan wurde.

Bei Patientinnen mit intrahepatischen und/oder extraabdominellen Metastasen sollte jedoch aufgrund der schlechten Prognose ein radikales Vorgehen zurückgenommen werden. Bei intraabdominellen Metastasen, die operativ gut zugänglich sind, ist individuell unter Abwägung von operativem Risiko und Nutzen zu entscheiden, ob eine radikale Tumorreduktion Sinn macht. Bei einer M1-Situation mit alleinigem Vorliegen eines Pleuraergusses mit zytologischem Tumorzellnachweis verbessert ein radikales Vorgehen die Prognose der Patientinnen [35;37;71]. Dass ein solches Vorgehen sinnvoll ist, wurde in dieser Arbeit bestätigt: Patientinnen mit extraabdominellen Fernmetastasen und/oder intrahepatischen Metastasen haben eine signifikant schlechtere Überlebensrate als solche, die nur einen Pleuraerguss mit zytologischem Tumornachweis aufwiesen und als solche mit intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen. An der Frauenklinik der TUM wurden vorbildlich 58,8% der Patientinnen mit nur zytologisch positivem Pleuraerguss mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert.

Welche Größen hatten an der Frauenklinik der TUM einen Einfluss auf die erfolgreiche Tumorreduktion bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom? Als Faktor, der signifikant mit einer schlechteren Chance auf eine optimale Tumorreduktion verbunden war, ergab sich ein höheres Tumorstadium. Knapp nicht signifikant waren eine Aszitesmenge > 500 ml und ein hoher CA 12-5-Serum-Spiegel mit einer geringeren Tumorreduktionsrate verbunden. Tumorstadium, Aszitesmenge und CA 12-5-Serum-Spiegel hatten sich auch in anderen Studien als Prädiktoren für eine schlechtere Tumorresektabilität ergeben [6;26;44]. Die Aszitesmenge korreliert häufig mit dem Ausmaß an Peritonealkarzinose und ist somit ein indirekter Indikator für die Ausdehnung des Ovarialkarzinoms, ebenso der CA 12-5-Serum-Spiegel.

Kein Nachweis von Aszites war in unserer Studie auch mit einer besseren Prognose verbunden als wenig Aszites und dieser wiederum mit einer besseren Prognose als eine große Aszitesmenge. Dies entspricht den Ergebnissen der Untersuchungen von Chi, Eisenkop und Miholic [11;26;27;49].

Das Alter der Patientinnen hatte an der Frauenklinik der TUM keinen signifikanten Einfluss auf die Tumorreduktionsraten. In mehreren Arbeiten war ein höheres Alter

bei Diagnosestellung mit einer schlechteren Tumorreduktionsrate verbunden gewesen [6;29].

Bei ausgedehnten Tumormassen hängt es wesentlich von der Erfahrung und der Spezialisierung des Operateurs ab, eine optimale Tumorreduktion zu erzielen [27;36;56;78]. Eisenkop et al. zeigten, dass bei einer primär radikalen Operation durch einen auf gynäkologische Onkologie spezialisierten Operateur die Operationsdauer länger und der Blutverlust bzw. die Zahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate signifikant höher ist als bei nicht-spezialisierten Operateuren [27]. Die mediane Operationsdauer an der Frauenklinik der TUM liegt mit 280 Minuten bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV bzw. 304,5 Minuten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IV in dem für auf gynäkologische Onkologie spezialisierte Kliniken in der Literatur angegebenen Bereich von 174 bis 360 Minuten [26;32;35]. Die mediane Zahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate liegt mit 2 EK bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV bzw. 4 EK bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IV etwas unter dem in der Literatur angegebenen Wert von 4 bis 5 EK [26;35].

Peri- und postoperative Komplikationen traten an der Frauenklinik der TUM bei den fortgeschrittenen Stadien FIGO IIb-IV in 38,8% auf, bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV in 60,4%. In der Literatur sind Komplikationsraten zwischen 22% und 44% angegeben [35]. Bei diesen Angaben muss bedacht werden, dass von verschiedenen Autoren bei der Errechnung der Morbiditätsraten unterschiedlich schwere Komplikationen berücksichtigt werden. An der Frauenklinik der TUM scheint die Morbiditätsrate im Vergleich relativ hoch, schwere Komplikationen traten jedoch selten auf. Die Mortalität ist mit unter einem Prozent gering. Sie wird in verschiedenen Arbeiten mit 1-3% angegeben, manchmal auch bis zu 7% [35].

Operationsdauer, intraoperativer Blutverlust und Morbidität sind, wie sich gut sehen lässt, umso höher, je fortgeschrittenere Tumorstadien die Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation aufweisen. Der operativen Radikalität werden durch diese Parameter Grenzen gesetzt. Bei Eisenkop [26] etwa, der eine Tumorfreiheit bei 85,3% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erreichte, war die

Komplikationsrate über 40%. Bei der Operation fortgeschrittener Ovarialkarzinome muss demnach individuell entschieden werden, inwieweit eine radikale Operation für die Patientin ein Benefit bedeutet.

An der Frauenklinik der TUM war bei Patientinnen mit ausgedehntem Tumorbefall und bei älteren Patientinnen oftmals auf die systematische Lymphonodektomie verzichtet worden. Höheres Alter und eine Aszitesmenge > 500 ml waren Faktoren, die signifikant mit der Nichtdurchführung einer Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Tumorrest ≤ 1 cm verbunden waren.

Höheres Alter alleine ist nicht als Kontraindikation für die Durchführung einer Lymphonodektomie anzusehen. Es gibt mehrere Studien, die zeigen, dass eine radikale Operation bei älteren Patientinnen mit akzeptabler, zu jungen Patientinnen vergleichbarer Morbidität und Mortalität durchgeführt werden kann [42;76;85].

Die Unterlassung der Lymphonodektomie bei Patientinnen mit erhöhtem Morbiditätsrisiko ist zu diskutieren.

Die mediane Operationsdauer war in unserem Studienkollektiv signifikant länger, wenn eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Zu diesem Ergebnis kamen auch Benedetti [3] und Scarabelli [68]. Der intraoperative Blutverlust war an der Frauenklinik der TUM und bei Scarabellis Patientinnenkollektiv nicht höher, wenn eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, bei Benedetti schon. Bei der Morbidität und/oder der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ergaben sich bei keiner der drei Studien Unterschiede in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphonodektomie. Es muss jedoch bedacht werden, dass der Grund für die nicht erhöhte Morbidität bei den Patientinnen mit systematischer Lymphonodektomie an der Frauenklinik der TUM auch daran liegen könnte, dass die Patientinnen, bei denen eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, von vornherein jünger und in besserer Verfassung waren als die, bei denen auf die Lymphonodektomie verzichtet wurde.

Zusammenfassend kann zur operativen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms an der Frauenklinik der TUM gesagt werden, dass bis auf die konsequente Durchführung der systematischen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 1 cm die Empfehlungen der Leitlinien weitgehend umgesetzt

wurden und die geforderten Ergebnisse erzielt wurden. Eine 100%ige Umsetzung der Leitlinien ist, so zeigte sich, nicht immer möglich. Im Vergleich mit den nationalen Daten der AGO-Umfrage [22] sind die Operationsergebnisse der Frauenklinik der TUM gut.

5.2.2.2 Vergleich der Therapiedaten 1997-1999 und 2000-2002

Die operative Therapie der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unterscheidet sich an der Frauenklinik der TUM in den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 bis auf die Lymphonodektomie rate statistisch nicht signifikant.

Bei Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 1 cm wurde 1997-1999 signifikant häufiger die systematische retroperitoneale Lymphonodektomie durchgeführt als 2000-2002 (52,0% versus 33,3%, $p=0,038$). Die Patientinnenkollektive der beiden Zeiträume unterscheiden sich jedoch nicht hinsichtlich des Alters.

Interessant ist, dass die Komplikationsrate 1997-1999 trotz häufiger durchgeführter Lymphonodektomie nicht höher, sondern sogar etwas niedriger war als 2000-2002. Daran lässt sich sehen, dass eine systematische Lymphonodektomie nicht zwangsläufig mit einer erhöhten Morbidität einhergeht.

Die Rate der optimalen Tumorreduktion auf ≤ 1 cm ist in den Zeiträumen 2000-2002 (72,4%) und 1997-1999 (68,8%) annähernd gleich, ebenso die Rate der Tumorreduktion auf ≤ 5 mm (2000-2002: 54,1%, 1997-1999: 52,9%).

Die Rate der makroskopischen Tumorfreiheit ist 1997-1999 (35,8%) etwas, jedoch nicht signifikant höher als 2000-2002 (26,4%).

Hinsichtlich der Prädiktoren für eine schlechtere Resektabilität - der Aszitesmenge, des CA 12-5-Serumspiegels und des FIGO-Stadiums - unterscheiden sich die Patientinnen der beiden Zeiträume nicht.

1997-1999 erhielten jedoch mehr Patientinnen eine präoperative Chemotherapie als 2000-2002. Bei diesen Patientinnen war zum Operationszeitpunkt im Operationsprotokoll oft keine miliare Tumoraussaat mehr beschrieben. Eventuell könnte dies ein Grund für die tendenziell 1997-1999 etwas häufiger erreichte Tumorfreiheit sein.

5.3 Zytostatische Therapie

5.3.1 Frühstadien

Während bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der fortgeschrittenen Stadien immer die Indikation zur postoperativen Chemotherapie besteht, ist der Stellenwert der adjuvanten Therapie bei den Frühstadien nicht eindeutig geklärt.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben den Differenzierungsgrad, das Tumorstadium, den histologischen Subtyp sowie die Aszitesmenge bei Diagnosestellung als wichtige prognostische Faktoren identifiziert, anhand derer das Rezidivrisiko abgeschätzt werden kann und die Patientinnen in High-risk- (FIGO-Stadium Ib, Ic und IIa bzw. FIGO Ia G2 /G3 und/oder klarzelliger Subtyp) und Low-risk- (FIGO Ia G1) Gruppen eingeteilt werden [4;13;46]. Auch in unserem Kollektiv erwiesen sich, trotz geringer Fallzahlen, das Grading und die präoperativ vorhandene Aszitesmenge in der univariaten Analyse als das Überleben der Patientinnen signifikant beeinflussende Faktoren. Es wurde vermutet, dass bei High-risk-Patientinnen eine postoperative Chemotherapie die rezidivfreie Zeit und das Überleben verbessert. Der Nutzen einer solchen Therapie konnte jedoch lange nicht bewiesen werden.

Im Januar 2003 wurden dann die Ergebnisse von zwei großen prospektiven Multicenterstudien aus Europa veröffentlicht [12;80;81;86].

In der ACTION-Studie, koordiniert durch die EORTC und in der ICON1-Studie wurden 925 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in eine Beobachtungsgruppe, bei der eine Chemotherapie erst bei Rezidiv durchgeführt wurde, und eine Gruppe, die postoperativ gleich eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie erhielt, randomisiert. In die ICON1-Studie wurden alle Patientinnen aufgenommen, bei denen sich der behandelnde Arzt darüber, ob eine adjuvante Therapie durchzuführen sei, unsicher war. In die ACTION-Studie wurden Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO Ia-Ib G2-G3, FIGO Ic-IIa G1-3 und alle klarzelligen Karzinome, also so genannte High-risk-Patientinnen eingeschlossen.

Die Daten der beiden Studien zeigten einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien – und Gesamtüberleben für die Patientinnen, die eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Darüber hinaus konnte in der multivariaten Analyse nachgewiesen werden, dass das chirurgische Staging einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt.

Ein Großteil der Patientinnen in den beiden Studien hatte ein suboptimales Staging erhalten. In der ACTION-Studie wurden die operativen Maßnahmen gut dokumentiert. Dabei unterschieden sich die Patientinnen mit und ohne adjuvante Therapie innerhalb der Gruppe mit optimalem Staging nicht bei den Überlebensraten. Die Patientinnen mit suboptimalem Staging und Chemotherapie wiesen geringere Überlebensraten auf als die nach den Leitlinien operierten. Dabei handelt es sich um eine nicht geplante retrospektive Subgruppenanalyse. Aufgrund der geringen Anzahl optimal gestagter Patientinnen ist die statistische Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch gering [13]. Die Daten zeigen aber, dass eine suboptimale operative Therapie bei den Frühstadien nicht durch eine postoperative Chemotherapie kompensiert werden kann. In den aktuellen Leitlinien der Kommission Ovar der AGO wurde festgelegt, dass alle Patientinnen mit Frühstadien außer Stadium FIGO Ia, G1 eine postoperative Therapie erhalten.

Die Empfehlung einer adjuvanten Therapie bei High-risk-Patientinnen wurde an der Frauenklinik der TUM gut umgesetzt, vor allem 2000-2002. 93,8% der High-risk-Patientinnen erhielten zwischen 2000 und 2002 eine postoperative Chemotherapie, 1997-1999 waren es 74,2%.

Zwischen den Überlebenskurven der High-risk-Patientinnen mit und ohne adjuvante Therapie bei einer Rate an optimalem Staging von 65 % ergab sich in unserem Kollektiv kein signifikanter Unterschied. Die Fallzahlen und die Zahl der Rezidive sind allerdings für eine Interpretation zu gering.

Wie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sollte die adjuvante Therapie bei den Frühstadien platinhaltig sein. Mittel der Wahl sind Cisplatin oder, besser aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils, Carboplatin [2;46]. Die Rolle der Taxane ist noch ungeklärt [2]. An der Frauenklinik der TUM erhielten alle Patientinnen mit Frühstadien und adjuvanter Therapie wie empfohlen Platin.

5.3.2 Fortgeschrittene Stadien

5.3.2.1 Analyse der Qualität der postoperativen zytostatischen Therapie an der Frauenklinik der TUM und Vergleich mit nationalen Daten

In den Empfehlungen zur Therapie des Ovarialkarzinoms wird für jede Patientin mit Stadium FIGO IIb-IV im Anschluss an die Primäroperation eine zytostatische

Therapie gefordert. Platin, alleine oder in Kombination mit anderen Substanzen, verbessert das Überleben im Vergleich zu nichtplatinhaltigen Chemotherapien und ist essentieller Bestandteil der Chemotherapie [14]. Als Goldstandard gilt seit Mitte der Neunziger die Kombination Platin/Paclitaxel, nachdem in zwei großen Studien [45;66] die Überlegenheit der Kombination Platin/Paclitaxel gegenüber der bis dahin gängigen Kombination Platin/Cyclophosphamid bewiesen wurde. In drei weiteren Studien erwies sich Carboplatin in der Kombination mit Taxanen als äquieffektiv und besser verträglich als Cisplatin/Taxane [21;55;58].

Für Diskussionen sorgten die Ergebnisse der ICON 3- und der GOG 132-Studie.

In der 2002 veröffentlichten ICON 3-Studie [34] wurden Paclitaxel/Carboplatin versus Carboplatin mono bzw. Cyclophosphamid/Doxorubicin/Cisplatin verglichen. Hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Intervall gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Das günstigste Toxizitätsprofil hatte Carboplatin mono. Bei der 2000 veröffentlichten GOG 132-Studie [52] wurden Cisplatin versus Paclitaxel versus Cisplatin/Paclitaxel verglichen. Die Patientinnen, die nur Paclitaxel erhielten, hatten ein signifikant kürzeres progressionsfreies Intervall und schlechtere Überlebensraten als die Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie. Zwischen den Gruppen mit Cisplatin mono und der Kombinationstherapie gab es beim Überleben und progressionsfreiem Intervall keinen Unterschied. Die Kombinationstherapie hatte allerdings ein günstigeres Toxizitätsprofil. Kritisch angemerkt werden muss, dass in der ICON 3- und der GOG 132-Studie zwei unterschiedliche Kontrollarme zur Auswahl standen und es dem Studienarzt oblag welchen Kontrollarm er wählte. In der ICON 3-Studie gab es eine große „cross over“-Rate. Bei Rezidiv erhielten die meisten Patientinnen Paclitaxel als Folgetherapie. Darüber hinaus lieferte die ICON 3-Studie für Zentren mit niedriger und hoher Rekrutierungsrate widersprüchliche Ergebnisse.

Aufgrund dieser Interpretationsschwierigkeiten haben sich die Expertengremien national und international geeinigt, weiterhin Carboplatin/Paclitaxel als „State of the Art“ zu empfehlen [62;63].

An der Frauenklinik der TUM wurde die zytostatische Therapie der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom weitgehend nach den Empfehlungen der Leitlinien durchgeführt. Alle Patientinnen - bis auf fünf – erhielten eine postoperative Chemotherapie. Von den fünf Patientinnen, die keine erhielten, waren zwei

Patientinnen vor Beginn der Chemotherapie verstorben und zwei Patientinnen lehnten eine adjuvante Therapie ab.

Nach du Bois et al. ist eine Standardchemotherapie (Platin/Taxane) in > 80% der Fälle durchführbar [20]. Diese Rate wurde an der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 2000-2002 (78,2%) erreicht, 1997-1999 (63,3%) und 1997-2002 (69,9%) nicht. In Tabelle 17 sind die Zahlen der Frauenklinik der TUM im Vergleich mit den Daten deutscher Universitätskliniken und Gesamtdeutschland dargestellt.

In Gesamtdeutschland wurde weniger häufig eine zytostatische Therapie durchgeführt als an der Frauenklinik der TUM und es wurde seltener die Kombination Platin/Paclitaxel verabreicht.

	Dtl. gesamt 2000 Q III	dt. Unikliniken 2000 Q III	TU München 1997-2002
Platin + Taxan	246 (60,9)	106 (79,1)	137 (69,9)
Carboplatin/Paclitaxel	196	88	111
Cisplatin/Paclitaxel	20	5	4
Carboplatin/Paclitaxel/Epirubicin	12	6	10
Carboplatin/Paclitaxel/Topotecan	1	1	2
Carboplatin/Paclitaxel/Treosulfan	11	0	0
Carboplatin/Paclitaxel/Gemcitabine	0	0	6
Carboplatin/Docetaxel	6	6	0
Hochdosistherapie	0	0	4
Platin +/- andere	97 (24,0)	20 (14,9)	47 (24,0)
Carboplatin mono	14	3	41
Cisplatin/Cyclophosphamid	12	1	0
Carboplatin/Cyclophosphamid	54	14	5
andere nur platinhaltige Chemo	17	2	1
nicht-platinhaltig	25 (6,2)	4 (3,0)	6 (3,1)
<i>unbekannt</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,5)</i>
keine	36 (8,9)	4 (3,0)	5 (2,6)
gesamt	404	134	196

Tabelle 17: Postoperative Chemotherapie der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken und des gesamten Studienkollektivs der AGO-Umfrage [22].

An deutschen Universitätskliniken und an der Frauenklinik der TUM erhielten annähernd gleich viele Patientinnen eine platinhaltige Therapie (93,9% versus 94,0%). Die Kombination Platin/Taxan wurde jedoch an den deutschen Universitätskliniken häufiger verabreicht, wohingegen an der Frauenklinik der TUM mehr Patientinnen eine Monotherapie mit Platin erhielten.

Eine Monotherapie mit Platin ist eine akzeptable Alternative für Patientinnen, bei denen die Toxizität der Chemotherapie so gering wie möglich sein soll, in der Regel vor allem bei älteren und/oder internistisch kranken Patientinnen bzw. bei Paclitaxelunverträglichkeit (häufige Nebenwirkungen von Paclitaxel sind allergische Reaktionen und Knochenmarkssuppression) [14]. An der Frauenklinik der TUM waren die Patientinnen, die Carboplatin mono erhielten, signifikant älter als die Patientinnen, die die Kombination Carboplatin/Paclitaxel erhielten.

Um eventuell noch wirkungsvollere adjuvante Therapien beim Ovarialkarzinom aufzufinden und um eine Qualitätssicherung zu erreichen, bedeutet eine „State of the Art“-Therapie auch, möglichst viele Patientinnen innerhalb von Studien zu behandeln [22;63]. Das wurde an der Frauenklinik der TUM gut umgesetzt.

Im Rahmen der Primärchemotherapie wurden 58,6% der Patientinnen in Studien behandelt. Die Frauenklinik der TUM ist ein leitendes AGO-Studienzentrum. Im Gesamtkollektiv der AGO-Umfrage [22] erhielten im Quartal III 2000 nur 23,4% der Patientinnen ihre zytostatische Therapie innerhalb von Studien, an anderen deutschen Universitätskliniken nur 34,1%.

5.3.2.2 Präoperative zytostatische Therapie

32,7% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erhielten an der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 eine präoperative Chemotherapie, der Großteil im Rahmen einer prospektiven nicht randomisierten Studie.

Die Bedeutung der präoperativen Chemotherapie bei der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist noch nicht vollständig geklärt. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass bei Patientinnen mit weit fortgeschrittenem Karzinom bzw. ungünstigen Ausgangsbedingungen, bei denen ein optimales Debulking bei primärer Operation unwahrscheinlich bzw. nicht möglich ist, eine präoperative Chemotherapie eine Alternative mit guten Ergebnissen darstellt [29;50;73;74;82].

Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte jedoch nicht gezeigt werden. Einheitliche

Kriterien, nach denen Patientinnen, die möglicherweise von einer solchen Therapie profitieren, ausgewählt wurden, gab es bei den durchgeführten retrospektiven Studien nicht. Kuhn et al. konnten 2001 in einer prospektiven nicht randomisierten Studie [39] zeigen, dass Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIIc und einer Aszitesmenge > 500 ml, die eine präoperative Chemotherapie erhielten (n=31), im Median 42 Monate überlebten, während die mediane Überlebenszeit derer, die primär operiert wurden (n=32), nur 23 Monate war (p=0,007). Kuhn führte seine Studie an der Frauenklinik der TUM durch und untersuchte Patientinnen, die dort im Zeitraum 1996-2000 operiert worden waren. Sein Studienkollektiv ist daher zum Teil identisch mit unserem. In unserer Auswertung wurden die Ergebnisse Kuhns an einem größeren Patientinnenkollektiv mit längerer Nachbeobachtungszeit bestätigt: Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIIc oder IV und einer Aszitesmenge > 500 ml (n=54), die eine präoperative Chemotherapie gefolgt von einer Operation erhalten hatten, überlebten in unserem Kollektiv signifikant länger als Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIIc oder IV und einer Aszitesmenge > 500 ml, die konventionell primär radikal operiert worden waren (n=39, p=0,01). Innerhalb des Kollektivs aller Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien FIGO IIb-IV ergab sich für die Patientinnen mit einer präoperativen Chemotherapie allerdings kein Überlebensvorteil. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen damit den Trend, dass eine präoperative Chemotherapie für ein selektiertes Patientinnengut einen Überlebensvorteil bietet. Unter dem Punkt „operative Therapie der fortgeschrittenen Stadien“ waren als Prädiktoren für eine schlechtere Tumorresektabilität und somit als Faktoren, anhand derer Patientinnen, die unter Umständen von einer präoperativen Chemotherapie profitieren, identifiziert werden können, das Tumorstadium, die Aszitesmenge und der CA 12-5-Serum-Spiegel festgestellt worden. Solange jedoch noch keine Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien vorliegen, ist eine präoperative Chemotherapie noch keine Standardempfehlung, sondern nur unter Studienbedingungen durchzuführen.

5.3.2.3 Vergleich der Therapiedaten 1997-1999 und 2000-2002

1997-1999 erhielten signifikant weniger Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien die Kombination Platin/Paclitaxel als 2000-2002 (63,3% versus 78,2%). Mindestens

Platin erhielten die Patientinnen in beiden Zeiträumen annähernd gleich häufig (1997-1999: 93,6%, 2000-2002: 94,3). Die meisten der Patientinnen, die 1997-1999 nicht Platin/Paclitaxel erhalten hatten, hatten Carboplatin mono bekommen.

Diese Verteilung ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Umsetzung der Chemotherapie auf den heutigen Standard Mitte der Neunziger gedauert hat. Die Daten zur Empfehlung der Kombinationschemotherapie wurden nach 1996 publiziert. Eine andere Erklärung wäre eine höhere Zahl an Patientinnen im Zeitraum 1997-1999 mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. Paclitaxelunverträglichkeit, für die eine Therapie mit Carboplatin mono besser verträglich ist. Die Patientinnen, die 1997-1999 Carboplatin mono erhalten hatten, waren signifikant älter die Patientinnen, die in diesem Zeitraum Carboplatin/Paclitaxel erhalten hatten.

1997-1999 erhielten signifikant mehr Patientinnen ihre Primärchemotherapie im Rahmen von Studien als 2000-2002 (65,4% vs. 50,0%). Ein Teil der Differenz lässt sich erklären durch die 1997-1999 höhere Rate an Patientinnen, die eine präoperative Chemotherapie erhielten, welche nur im Rahmen von Studien durchgeführt wird.

5.4 Rezidivtherapie

Welche Therapie bei einem Rezidiv gewählt werden soll, hängt wesentlich vom Zeitpunkt des Auftretens ab. Unterschieden wird zwischen einem Frührezidiv bzw. platinrefraktären Rezidiv, das innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Primärtherapie auftritt und einem Spätrezidiv bzw. platinsensiblen Rezidiv, das mehr als sechs Monate nach Beendigung der Primärtherapie auftritt.

5.4.1 Operative Therapie

Von einer Rezidivoperation profitieren nur Patientinnen mit einem Spätrezidiv und bei kompletter Tumorsektion. Je länger das Intervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs ist, desto besser sind die Überlebensraten mit einer Sekundäroperation [77;87]. Wird eine Sekundäroperation durchgeführt, so hängt die Prognose der Patientinnen signifikant vom postoperativ verbleibenden Tumorrest ab [25;77;87]. In einer aktuell vorgelegten retrospektiven Analyse der Kommission Ovar

der AGO konnte gezeigt werden, dass nur Patientinnen, die bei der Rezidivoperation tumorfrei operiert werden, eine bessere Überlebensrate haben als Patientinnen, die nach der Rezidivoperation noch Tumorrest aufweisen. Die Überlebenskurven der Patientinnen mit einem Tumorrest $\leq 1\text{cm}$ und $> 1\text{cm}$ unterschieden sich nicht signifikant [31]. Günstige Kriterien für das Erreichen einer kompletten Tumorresektion in dieser Studie waren Tumorfreiheit nach Primäroperation, kein Nachweis von Aszites oder Peritonealkarzinose beim Rezidiv und ein guter Allgemeinzustand.

In Zusammenschau der vorliegenden Studien zu Rezidivoperationen kann davon ausgegangen werden, dass nach entsprechender Selektion der Patientinnen makroskopische Tumorfreiheit in 40-50% der Sekundäroperationen bei Spätrezidiv erreicht werden kann; bei Frührezidiven sind die Raten wesentlich geringer [47].

Die Rate der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV und Spätrezidiv, die bei der Sekundäroperation tumorfrei operiert wurden, liegt an der Frauenklinik der TUM mit 36,4% (vier von 11 Patientinnen mit Angaben zum Tumorrest) unter der oben angegebenen Rate. Eine Tumorreduktion auf $\leq 2\text{ cm}$ wurde bei 81,8% der Patientinnen erreicht. Berücksichtigt werden muss bei der Beurteilung dieser Ergebnisse, dass die Sekundäroperationen an der Frauenklinik der TUM zum Teil nur palliativen Charakter hatten (z. B. die Anlage eines Anus praeter). Bei der Eingabe der Daten in die Datenbank „OVCA“ wurde nicht unterschieden zwischen palliativen und kurativen Eingriffen. Im Hinblick auf diese Limitation sind die Operationsergebnisse als gut zu werten.

Patientinnen mit Frührezidiv erhielten an der Frauenklinik der TUM meist wie empfohlen keine Sekundäroperation. Von den fünf Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV, die an der Frauenklinik der TUM trotz Frührezidiv operiert wurden, war bei drei Patientinnen die Indikation zur Operation rein palliativ gewesen aufgrund eines Ileus und somit gerechtfertigt. Die beiden Patientinnen, die kurativ bei Frührezidiv eine Sekundäroperation erhielten, konnten tumorfrei bzw. mit einem Resttumor von 5 mm operiert werden. Die Sekundäroperation machte somit Sinn.

5.4.2 Zytostatische Therapie

Entsprechend den Leitlinien wird bei Rezidiven im Anschluss an die Sekundäroperation eine Chemotherapie bzw. wenn nicht operiert wurde die alleinige Chemotherapie durchgeführt. Frührezidive sprechen meist schlecht auf eine

platinhaltige Chemotherapie an (platinrefraktäre Rezidive) und sollten mit einer wenig toxischen nicht-platinhaltigen Monochemotherapie behandelt werden. Patientinnen mit Spätrezidiv sprechen, vor allem wenn sie initial eine Remission auf eine platinhaltige Chemotherapie gezeigt haben, sehr wahrscheinlich nochmals auf eine platinhaltige Therapie an und sollten daher mit einer solchen behandelt werden [61;64;83]. Eine Platinkombinationstherapie ist dabei einer Platinmonotherapie vorzuziehen. Zwei große internationale prospektive randomisierte Multicenterstudien haben gezeigt, dass Patientinnen mit Spätrezidiv von einer platinhaltigen Kombinationstherapie gegenüber einer Platinmonotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens profitieren [60;65].

An der Frauenklinik der TUM erhielten 60,9% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV und platinrefraktärem Rezidiv/Frührezidiv mit Angaben zur Second-line-Therapie eine nicht-platinhaltige Monotherapie wie empfohlen, 10,1% erhielten eine platinhaltige Therapie und 29,0% keine Second-line-Therapie. Von den sieben Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv, die Platin als Second-line-Therapie erhalten hatten, hatte eine im Rahmen der First-line-Therapie kein Platin bekommen. In diesem Fall war die Indikation gerechtfertigt. Bei zwei Patientinnen war das rezidivfreie Intervall genau 12 Monate ab Diagnosedatum, also an der Grenze zwischen platinrefraktärem und platinsensiblen Rezidiv. Insgesamt sind die Daten zur Second-line-Therapie beim platinrefraktären Rezidiv als gut zu werten.

Optimierungsbedarf besteht bei der Second-line-Therapie der Patientinnen mit platinsensiblen Rezidiv/Spätrezidiv. Nur 42,3% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV und Spätrezidiv mit Angaben zur Second-line-Therapie erhielten eine platinhaltige Second-line-Therapie. Der Großteil der Patientinnen erhielt Carboplatin mono und nicht die empfohlene Kombinationstherapie. 43,7% erhielten eine nichtplatinhaltige Chemotherapie und 14,1% keine. Fast alle der Patientinnen hatten jedoch unter Platin als First-line-Therapie eine komplette oder partielle Remission. Hier sollte in Zukunft auf eine bessere Umsetzung der Konsensusempfehlungen, d.h. Durchführung einer platinhaltigen Kombinationstherapie, geachtet werden.

Angemerkt werden muss, dass die Art der Second-line-Therapie oftmals nicht in der Frauenklinik der TUM, sondern durch den weiter betreuenden Onkologen festgelegt worden ist, so dass aus den Daten nicht unbedingt ein Rückschluss auf die Therapie an der Frauenklinik der TUM gezogen werden kann.

5.5 Überleben und Prognosefaktoren

Eine wichtige Aufgabe der Qualitätssicherung der Therapie beim Ovarialkarzinom liegt in der Betrachtung der Langzeitergebnisse.

Die Ergebnisse der Frauenklinik der TUM sollen hier verglichen werden mit den Überlebensdaten aus der vor kurzem veröffentlichten Arbeit von du Bois et al. zur Versorgungsstruktur und -qualität des Ovarialkarzinoms in Deutschland 2001 [24] sowie mit den internationalen Daten aus dem FIGO Annual Report [33].

In der AGO-Umfrage zur Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland im Quartal III 2000 [22], mit deren Daten vorangehend die Daten zur operativen und zytostatischen Therapie an der Frauenklinik der TUM verglichen worden sind, ist keine Nachbeobachtung der Patientinnen durchgeführt worden und somit ist ein Vergleich mit diesem Kollektiv hinsichtlich der Überlebenszeit nicht möglich.

In der Studie zur Versorgungsqualität des Ovarialkarzinoms in Deutschland 2001 [24] ist untersucht worden, inwiefern die Prognose von Patientinnen mit Ovarialkarzinom von der Qualität der Therapie, die sie erhalten haben, beeinflusst worden ist. Zwischen den Überlebenskurven der Patientinnen, die eine „optimale“ Therapie erhalten haben, Patientinnen mit einer Therapie „intermediärer Qualität“ und Patientinnen mit einer „suboptimalen“ Therapie besteht ein signifikanter Unterschied. Als „optimale Therapie“ ist definiert worden, wenn ein „Op-Erfolg“ (adäquates Staging bei frühem Stadium bzw. Tumorstadium 0–1 cm bei fortgeschrittenem Stadium) erzielt und eine Standard-Chemotherapie (keine Chemotherapie bei FIGO Ia G1, platinhaltige Therapie bei FIGO Ia G >1–IIa, Platin/Taxan bei FIGO IIb–IV) durchgeführt worden ist. Bei den Patientinnen mit einer Therapie „intermediärer Qualität“ ist entweder kein „OP-Erfolg“ erzielt, aber eine Standardchemotherapie durchgeführt worden oder ein „OP-Erfolg“ dokumentiert, aber keine Standard-Chemotherapie durchgeführt worden. Eine „suboptimale Therapie“ haben Patientinnen erhalten, bei denen weder ein „OP-Erfolg“ erzielt, noch eine Standard-Chemotherapie verabreicht worden ist. Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom FIGO I-IV, die eine optimale Therapie erhalten haben, hatten eine 3-Jahres-Überlebensrate von etwa 75%, der Median der Überlebenszeit wurde innerhalb der Beobachtungsperiode (34 Monate) nicht erreicht; die 3-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen, die eine Therapie „intermediärer Qualität“ erhalten haben, war annähernd 45%, die mediane Überlebenszeit 34 Monate; die 3-Jahres-

Überlebensrate der Patientinnen mit einer suboptimalen Therapie lag bei 25%, die mediane Überlebenszeit bei 13,2 Monaten.

Die Patientinnen, die an der Frauenklinik der TUM 1997-2002 mit einem invasiven Ovarialkarzinom FIGO I-IV operiert wurden, hatten eine 3-Jahres-Überlebensrate von knapp 60%, die mediane Überlebenszeit beträgt 45 Monate. Die Überlebenszeiten liegen somit zwischen den Überlebenszeiten optimal und intermediär therapierter Patientinnen.

Zu beachten ist, dass die an der Frauenklinik der TUM operierten Patientinnen Karzinome höherer FIGO-Stadien hatten und älter waren als die Patientinnen aus der Studie 2001. 22% der Patientinnen, die an der Frauenklinik der TUM operiert wurden, hatten ein Ovarialkarzinom Stadium FIGO I oder II, 58,4% einen Tumor Stadium FIGO III und 19,6% ein Ovarialkarzinom Stadium FIGO IV. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren, 53,9% waren 60 Jahre und älter. Die Patientinnen aus der Arbeit von du Bois hatten demgegenüber zu 32% ein Ovarialkarzinom Stadium FIGO I oder II, 56% Stadium FIGO III und 11% Stadium FIGO IV. Das mittlere Alter lag bei 63 Jahren, 45% waren 65 Jahre und älter [23].

Höheres Alter bei Diagnosestellung war in unserem Studienkollektiv innerhalb der fortgeschrittenen Stadien signifikant mit schlechteren Überlebensraten verbunden. Bei den Frühstadien ergab sich kein Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom Alter. Das kann jedoch auch an der geringen Zahl von Ereignissen in dieser Gruppe liegen. Der negative Einfluss des Alters auf die Prognose der Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde in mehreren Arbeiten aufgezeigt [7;11;79].

Neben höherem Alter sind höhere FIGO-Stadien in unserem Kollektiv wie in anderen Arbeiten [7;11;49;72;79] mit signifikant schlechteren Überlebensraten verbunden. Die Tumorausbreitung bei Diagnosestellung ist ein wesentlicher prognostischer Faktor. Für Frühstadien (FIGO Ia-IIa) ergab sich in dieser Arbeit mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 92,7% eine signifikant bessere Prognose als für fortgeschrittene Stadien (FIGO IIb-IV, 5-JÜR 27,3%). Innerhalb der fortgeschrittenen Stadien hatten Patientinnen mit metastasierten Tumoren eine signifikant schlechtere Prognose als Patientinnen mit nicht-metastasierten Stadien.

Die Art der Metastasierung war in unserem Kollektiv der stärkste prognostische Faktor bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IV. Das konnte in

dieser Form erstmalig nachgewiesen werden. Patientinnen mit extraabdominellen Fernmetastasen und/oder intrahepatischen Metastasen hatten eine signifikant schlechtere Überlebensrate als diejenigen, die nur einen Pleuraerguss mit zytologischem Tumornachweis aufwiesen, und als diejenigen mit intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen. Patientinnen ohne intrahepatische/extraabdominelle Fernmetastasen scheinen somit von einer radikalen Tumorreduktion zu profitieren.

Das Ergebnis, dass sich der histologische Subtyp beim Ovarialkarzinom FIGO IV neben der Art der Metastasierung als der wichtigste prognostische Faktor bei der Multivarianzanalyse erwies, ist aufgrund zu geringer Fallzahlen (n=3 und n=5 vs. n=39) nicht aussagekräftig und muss an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

Berücksichtigt man beim Vergleich der Überlebenskurven der Frauenklinik der TUM mit den Überlebenskurven der Umfrage zur Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland 2001 den negativen Einfluss höherer Tumorstadien und höheren Alters auf das Überleben der Patientinnen, so ist anzunehmen, dass die Überlebenskurve der an der Frauenklinik der TUM operierten Patientinnen bei einer Zusammensetzung der Patientinnen wie aus der Studie von du Bois [24] nahe an der Kurve der optimal therapierten Patientinnen verlief.

Für den weltweiten Vergleich der Überlebenszeiten der Frauenklinik der TUM liegen nur die Daten des FIGO Annual Reports vor [33]. In der 25. Auflage, die den Zeitraum der 1996-1998 behandelten Patientinnen erfasst, ergab sich für Patientinnen mit Ovarialkarzinom (exklusive Borderlinetumoren) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46,4%, also besser als an der Frauenklinik der TUM. Berücksichtigt werden muss, dass die Patientinnen aus dem FIGO Annual Report mit niedrigeren FIGO-Stadien diagnostiziert wurden.

Im Folgenden werden daher die Überlebensraten der Frauenklinik der TUM und des FIGO Annual Reports für die verschiedenen FIGO-Stadien getrennt betrachtet.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für FIGO I-Patientinnen liegt an der Frauenklinik der TUM bei 91,9%, im FIGO Annual Report zwischen 89,9% für FIGO Ia und 78,2% für FIGO Ic. Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO II traten an der Frauenklinik der TUM im beobachteten Zeitraum keine Todesfälle auf. International

beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 79,2% für FIGO IIa und 68,3% für FIGO IIc. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei FIGO III-Patientinnen an der Frauenklinik der TUM liegt bei 30,0% bei einem Anteil der Patientinnen mit Stadium FIGO IIIc von 84,6%. International beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für FIGO IIIc-Patientinnen 28,9%, für FIGO IIIb 40,8% und FIGO IIIa 49,2%.

Die Überlebensraten im Stadium I, II und III sind somit den internationalen Ergebnissen vergleichbar. Im Stadium IV liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Frauenklinik der TUM mit 18,1% etwas über der internationalen Rate von 13,4%.

Innerhalb der fortgeschrittenen Stadien besteht an der Frauenklinik der TUM zwischen den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 kein Unterschied bei den Überlebenszeiten, was darauf schließen lässt, dass die Qualität der Therapie in den beiden Zeiträumen gleichwertig ist.

5.6 Stärken und Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom an der Frauenklinik der TUM. Die Patientinnendaten entstammen der Datenbank „OVCA“, in die die Charakteristika der Patientinnen, ihres Tumors und ihrer Therapie mithilfe einer standardisierten Computermaske (vgl. Datenerhebungsbogen im Anhang) eingegeben worden sind.

Eine Stärke der Studie ist die vollständige Erfassung aller im Zeitraum 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM behandelten Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Mit 245 Patientinnen handelt es sich für eine monozentrische Studie beim Ovarialkarzinom um ein großes Kollektiv, an dem eine repräsentative Analyse der Therapiequalität möglich ist. Eine geringe „lost to follow up“-Rate und eine lange Nachbeobachtungszeit führen zu aussagekräftigen Überlebenskurven. Durch die deskriptive statistische Auswertung ergab sich ein guter Überblick über die Therapie und war der Vergleich mit nationalen und internationalen Ergebnissen sowie Daten aus der Literatur gut möglich. Die Ergebnisse sind nachvollziehbar und plausibel. Die Reproduzierbarkeit der Daten ist durch die standardisierte Erhebung hoch.

Einschränkungen ergeben sich bei ungewöhnlichen Therapieverläufen und Merkmalen, die sich durch die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten der

Computermaske schlecht charakterisieren lassen, beispielsweise dem Wechsel von einer Chemotherapie auf eine andere. Die Darstellung solcher Verläufe im Datenerhebungsbogen hängt von der jeweiligen, die Daten eingebenden Person ab. Da 1997-1999 und 2000-2002 die Daten von verschiedenen Personen erfasst wurden, könnten manche, jedoch geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen darauf zurückzuführen sein.

Limitationen der standardisierten Datenerhebung bestehen in der inkompletten Anamnesedokumentation. Nicht alle für die Beurteilung der Therapiequalität relevanten Faktoren sind mit der Computermaske erfassbar. So wurden z.B. internistische Erkrankungen, die die operative Radikalität beeinflussen, nicht im Detail erhoben. Bei auffälligen Daten wurden durch nochmalige Durchsicht der Akten die Fälle individuell aufgearbeitet, jedoch war dies nicht immer vollständig möglich.

Allgemein ist zu beachten, dass in allen Studien beim Ovarialkarzinom die Beurteilung der postoperativen Tumorfreiheit allein durch den Operateur erfolgt und somit ein sehr subjektiver Marker ist.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde in einer retrospektiven Analyse die Qualität der Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms (exklusive Borderlinetumoren) an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2002 evaluiert. Die Daten von 245 Patientinnen wurden analysiert. Getrennt für Frühstadien FIGO Ia-IIa, fortgeschrittene Stadien FIGO IIb-IV und metastasierte Stadien FIGO IV, sowie innerhalb der fortgeschrittenen Stadien separat für die Zeiträume 1997-2002, 1997-1999 und 2000-2002 wurden die Zusammensetzung der Patientinnenkollektive, die primäre operative und zytostatische Therapie, die Therapie bei Rezidiv und das Überleben analysiert.

Es wurde untersucht, inwiefern die Therapieempfehlungen aus den Leitlinien eingehalten und die geforderten Behandlungsergebnisse erreicht wurden.

Vor dem Hintergrund, dass im Jahr 2000 ein großer personeller Wechsel stattgefunden hat, wurden die Daten der Therapie der fortgeschrittenen Stadien in den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 einander gegenüber gestellt.

Um den Stellenwert der Therapiequalität an der Frauenklinik der TUM innerhalb Deutschlands zu ermitteln, wurden die Ergebnisse der TUM mit den nationalen Daten der AGO-Umfrage zur Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland im Quartal III 2000 [22] verglichen.

Die meisten der Patientinnen, die mit einem epithelialen Ovarialkarzinom an der Frauenklinik der TUM operiert wurden, hatten einen fortgeschrittenen Tumor der FIGO-Stadien III und IV (78%) und kamen aus der Altersgruppe der 60-69-Jährigen. Das Patientinnengut der AGO-Umfrage [22] ist in seiner Zusammensetzung dem in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnenkollektiv hinsichtlich Stadienverteilung und Alter ähnlich. International sind die Patientinnen mit Ovarialkarzinom jünger und werden mit niedrigeren FIGO-Stadien diagnostiziert.

Die Kollektive der mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom an der Frauenklinik der TUM operierten Patientinnen der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002 unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Zusammensetzung hinsichtlich Tumorstadien, Alter bei Diagnosestellung, Tumorpathologie und CA 12-5-Serumspiegel.

Die Auswertung der operativen Therapie zeigte, dass an der Frauenklinik der TUM im Wesentlichen nach den Empfehlungen der Leitlinien operiert wurde.

Die Operation über einen Längsschnitt wurde bei allen Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien sowie bei 98% der Patientinnen mit Frühstadien durchgeführt. Die Entfernung von mindestens Uterus, beiden Adnexen und Omentum majus wurde bei 92,3% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV und bei 81,6% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa durchgeführt.

Mediane Operationsdauer und Zahl der Darmresektionen entsprechen den Angaben aus anderen Studien. Komplikationsrate, mediane Zahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate, Morbidität und Mortalität liegen unter den Angaben aus internationalen Publikationen.

Alle Patientinnen mit Frühstadien wurden tumorfrei operiert.

70,4% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV wurden mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert (1997-1999: 68,8%, 2000-2002: 72,4%). Die in der Literatur geforderte Rate von 70-80% wurde somit erreicht. An anderen deutschen Universitätskliniken wiesen nach den Daten der AGO-Umfrage nur 63,1% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV einen Tumorrest ≤ 1 cm auf.

Makroskopische Tumorfreiheit wurde an der Frauenklinik der TUM bei 31,6% der Patientinnen (1997-1999: 35,8%, 2000-2002: 26,4%) mit fortgeschrittenen Stadien erzielt. An deutschen Universitätskliniken waren es 25,2%.

Im Kollektiv der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIIc wurden 32,2% an der Frauenklinik der TUM tumorfrei operiert, 75,2% mit einem Tumorrest ≤ 1 cm.

Von den Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IV wurden 47,9% mit einem Tumorrest ≤ 1 cm operiert.

Als Faktor, der signifikant mit einer nicht-optimalen Tumorreduktion verbunden war, ergab sich in dieser Studie ein hohes FIGO-Stadium. Tendenziell, jedoch nicht signifikant, waren auch eine größere Aszitesmenge und höhere CA 12-5-Serumspiegel mit einer geringeren Rate an optimaler Tumorreduktion verbunden.

Optimierungsbedarf besteht an der Frauenklinik der TUM bei der Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie. Nur 65,3% der Patientinnen mit Frühstadien und 43,5% der Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien und einem Tumorrest ≤ 1 cm erhielten eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

Als Faktor, der signifikant mit der Nicht-Durchführung einer systematischen Lymphonodektomie verbunden ist, ergab sich sowohl bei den Früh- als auch den fortgeschrittenen Stadien ein höheres Alter.

1997-1999 wurde signifikant häufiger eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien und Tumorrest ≤ 1 cm als 2000-2002 (52,0 versus 33,3%).

Beim Vergleich der Daten der TUM mit den Daten anderer deutscher Universitätskliniken ergab sich kein Unterschied bei der Entfernung pelviner Lymphknoten (38,5% versus 39% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO III), im Hinblick auf die Durchführung der paraaortalen Lymphonodektomie schneidet die Frauenklinik der TUM besser ab (52,4% versus 22% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO III).

Die mediane Zahl der bei der systematischen Lymphonodektomie an der Frauenklinik der TUM entfernten Lymphknoten betrug bei den fortgeschrittenen Stadien 21, bei den Frühstadien 18,5 Lymphknoten.

Bis auf die Rate der Lymphonodektomie bestehen an der Frauenklinik der TUM zwischen den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 keine signifikanten Unterschiede in der Qualität der operativen Therapie der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome.

Die Auswertung der Daten zur zytostatischen Therapie ergab, dass an der Frauenklinik der TUM die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien befolgt wurden.

80,9% der Patientinnen mit Frühstadien und High-risk-Situation erhielten eine postoperative Chemotherapie.

Von den Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV erhielten 97,4% eine postoperative Chemotherapie, 93,9% eine platinhaltige. 69,9% erhielten die empfohlene Standardtherapie Platin/Taxan, 2000-2002 signifikant mehr Patientinnen als 1997-1999 (78,2% vs. 63,3%).

An deutschen Universitätskliniken erhielten 79,1% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV Platin/Taxan.

32,7% der Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien erhielten an der Frauenklinik der TUM eine präoperative Chemotherapie. Patientinnen mit Tumorstadium FIGO IIIc oder IV und einer Aszitesmenge > 500 ml bei Diagnosestellung überlebten mit

präoperativer Chemotherapie signifikant länger als mit konventioneller Therapie. Damit wurden in der vorliegenden Studie die Ergebnisse der prospektiven Studie von Kuhn et al. [39] mit einer größeren Patientinnenzahl und einer längeren Nachbeobachtungszeit bestätigt.

Die operative Therapie bei Rezidiv entsprach weitgehend den Empfehlungen der Leitlinien. Optimierungsbedarf besteht bei der zytostatischen Therapie des platinsensiblen Rezidivs.

Als für das Überleben prognostisch bedeutsamster Faktor ergab sich bei den Frühstadien der histologische Differenzierungsgrad, bei den fortgeschrittenen Stadien der postoperative Tumorrest. Die Art der Metastasierung war der stärkste prognostische Faktor bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV. Das konnte in dieser Form erstmalig nachgewiesen werden. Patientinnen mit extraabdominellen Fernmetastasen und/oder intrahepatischen Metastasen hatten eine signifikant schlechtere Überlebensrate als Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IV mit nur einem malignem Pleuraerguss oder intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen.

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IV liegt an der Frauenklinik der TUM bei 45 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 40,3%. Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO IIb-IV beträgt 38 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate ist 27,3%. Zwischen den Zeiträumen 1997-1999 und 2000-2002 besteht kein Unterschied in den Überlebenszeiten.

Die Überlebensraten der Frauenklinik der TUM (FIGO I: 5-JÜR: 91,9%, FIGO III: 30,0%, FIGO IV: 18,1%) sind vergleichbar mit denen aus dem FIGO Annual Report. Im Vergleich mit den Überlebenszeiten der Studie zur Versorgungsqualität des Ovarialkarzinoms in Deutschland 2001 [24] ergab sich, dass die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms an der Frauenklinik der TUM gut ist.

7 Ausblick

Die guten Ergebnisse der Frauenklinik der TUM im Vergleich mit Deutschland und international dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass trotzdem bei der Therapie des Ovarialkarzinoms noch Verbesserungsbedarf besteht.

In Zukunft sollte vor allem auf eine konsequentere Durchführung der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie geachtet werden.

Bei Spätrezidiven ist darauf zu achten, dass die platinhaltige Kombinationstherapie in einem höheren Prozentsatz durchgeführt wird. Eine engere Kooperation mit den niedergelassenen Onkologen, die die Anschlussbehandlung übernehmen, ist anzustreben.

Da eine präoperative Chemotherapie eine echte Alternative darzustellen scheint für ein selektiertes Patientinnengut, sollte diese Therapieform bei Patientinnen, die unter Umständen davon profitieren, weiterhin in Studien durchgeführt werden.

Die radikale Tumorsektion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium FIGO IV und nur zytologisch positivem Pleuraerguss oder intraabdominellen operativ gut zugänglichen Metastasen ist weiter anzustreben, da hierdurch die Prognose dieser Patientinnen verbessert werden kann.

Regelmäßige Qualitätssicherungsmaßnahmen tragen zur Verbesserung der Therapiegüte bei und sollten auch zukünftig durchgeführt werden.

In der zweiten Umfrage der AGO [24], deren Ergebnisse vor kurzem veröffentlicht worden sind, zeigt sich bereits eine Verbesserung der Therapiequalität in Deutschland. Das Erzielen optimaler Ergebnisse bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms wird letztlich jedoch wohl nur durch eine stärkere Zentralisierung der Behandlung auf bestimmte Kompetenzzentren möglich sein.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
Ovarialkarzinom: Ergebnisse der Qualitätssicherungserhebung der AGO
Kongressbericht vom Symposium: "Qualitätssicherung in der Behandlung
des Ovarialkarzinoms", Berlin, 18. Oktober 2003
Journal Onkologie 05/03
<http://www.journalonko.de/aktuell0503.htm>
- (2) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Organkommission Ovar
„Take Home Messages" des State of the Art Ovarialkarzinom Meetings vom
20./21. Juni 2003 in Stuttgart
<http://www.ago-ovar.de/forum/stateofart03.PDF>
- (3) Benedetti-Panici P, Maggioni A, Hacker NF, Landoni F, Ackermann S,
Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R,
Manci N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R,
Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C
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 (2005) 560-566
- (4) Bertelsen K, Holund B, Andersen JE, Nielsen K, Stroyer I, Ladehoff P
Prognostic factors and adjuvant treatment in early epithelial ovarian cancer
Int J Gynecol Cancer 3 (1993) 211-218
- (5) Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M,
Schön D, Stegmaier C, Ziegler H
Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends
Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland
(Hrsg.) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut
Saarbrücken, 2004, 4. Auflage, 1-104
- (6) Brockbank EC, Ind TE, Barton DP, Shepherd JH, Gore ME, A'Hern R,
Bridges JE
Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in
women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer
Int J Gynecol Cancer 14 (2004) 42-50
- (7) Brun J-L, Feyler A, Geneviève C, Saurel J, Brun G, Hocké C
Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian
cancer
Gynecol Oncol 78 (2000) 21-27

- (8) Burges A, Janni W, Kümper C, Lutz L, Petrides PE, Pildner von Steinburg S, Schwoerer M, Sinz S, Späthe K, Untch M
Systemische Primärtherapie
In "Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge"
Schmalfeldt B (Band-Hrsg.), Tumorzentrum München (Hrsg.)
W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004, 7. Auflage, 44-51
- (9) Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H
Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer
Gynecol Oncol 40 (1991) 103-106
- (10) Burghardt E, Lahousen M, Stettner H
Die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms
Geburtsh u Frauenheilk 50 (1990) 670-677
- (11) Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ
Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma
Gynecol Oncol 82 (2001) 532-537
- (12) Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, Torri V, Williams C, Dissoni A, Bonazzi C
International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer
J Natl Cancer Inst 95 (2003) 125-132
- (13) Colombo N, Pecorelli S
What have we learned from ICON1 and ACTION?
Int J Gynecol Cancer 13 suppl 2 (2003) 140-143
- (14) Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Fung Kee Fung M, Johnston M
Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III or IV epithelial ovarian cancer
Gynecol Oncol 85 (2002) 71-80
- (15) Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ
Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking
Gynecol Oncol 64 (1997) 9-12
- (16) Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C
Cytoreductive Surgery for Advanced Stages of Ovarian Cancer
Semin Surg Oncol 19 (2000) 42-48
- (17) Del Campo JM, Felip E, Rubio D, Vidal R, B, Colomer R, Zanon V
Long-term survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment
Gynecol Oncol 53 (1994) 27-32

- (18) Dettmar P, Diebold J, Nährig J, Nathrath W
 Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung
 In "Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und
 Nachsorge"
 Schmalfeldt B (Band-Hrsg.), Tumorzentrum München (Hrsg.)
 W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004, 7. Auflage, 19-23
- (19) Di Re F, Baiocchi G
 Value of lymph node assessment in ovarian cancer: status of the art at the
 end of the second millennium
 Int J Gynecol Cancer 10 (2000) 435-442
- (20) Du Bois A, Lamparter C, Pfisterer J
 Die Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland – eine
 Qualitätssicherungserhebung Q III 2001
http://www.eierstock-krebs.de/download/Ergebnisse_Qualitaetssicherung.pdf
- (21) Du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, Bauknecht T,
 Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G,
 Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische
 Onkologie Ovarian Cancer Study Group
 A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel
 as first-line treatment of ovarian cancer
 J Natl Cancer Inst 95 (2003) 1320-1330
- (22) Du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L
 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 (2001) 1029-1040
- (23) Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J
 Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-
 OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001
 Zentralbl Gynakol 127 (2005) 9-17
- (24) Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J
 Ovarialkarzinom - Versorgungsstruktur und -qualität in Deutschland
 2001-2004
 Frauenarzt 46 (2005) 560-567
- (25) Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM
 The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with
 recurrent epithelial ovarian carcinoma
 Cancer 88 (2000) 144-153

- (26) Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ
Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study
Gynecol Oncol 69 (1998) 103-108
- (27) Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ
The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer
Gynecol Oncol 47 (1992) 203-209
- (28) Engel J, Hölscher G, Schubert-Fritschle G
Epidemiologie
In "Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge"
Schmalfeldt B (Band-Hrsg.), Tumorzentrum München (Hrsg.)
W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004, 7. Auflage, 1-11
- (29) Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G, Fagotti A, Zakut HV, Mancuso S, Scambia G
Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in primary unresectable FIGO stage IIIc ovarian cancer patients
Oncology 65 (2003) 316-322
- (30) Giannice R, Susini T, Ferrandina G, Poerio A, Margariti PA, Carminati R, Marana E, Mancuso S, Scambia G
Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in elderly gynecologic oncologic patients
Cancer 92 (2001) 2562-2568
- (31) Hasenburg A, Harter P
DESKTOP-OVAR
Deskriptive Evaluation präoperativer Selektions-Kriterien für die Operabilität bei rezidiviertem Ovarialkarzinom
Ein Projekt der Kommission Ovar der AGO und der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom AGO-OVAR
http://www.ago-ovar.de/leitlinien/stateofart05/pdf/C_hasenburg_desktop_ovar.pdf
- (32) Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse LD
Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity
Obstet Gynecol 67 (1986) 783-788
- (33) Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Pecorelli S
Carcinoma of the ovary
In: "FIGO annual report on the results of treatment in gynecological cancer"
Pecorelli S. (Ed)
Int J Gynaecol Obstet 83 Suppl 1 (2003) 135-166

- (34) International Collaborative Ovarian Neoplasm Group
Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial
Lancet 360 (2002) 505-515
- (35) Jänicke F
Operative Therapie des Ovarialkarzinoms
Gynäkologe 37 (2004) 916-928
- (36) Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J
Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients
Br J Obstet Gynaecol 106 (1999) 1130-1136
- (37) Kuhn W, Du Bois A, Pfisterer J
Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms
Gynäkologe 34 (2001) 1050-1057
- (38) Kuhn W, Jänicke F, Pache L, Hölscher M, Schattenmann G, Schmalfeldt B, Anderl H, Schüle G, Dettmar P, Siewert JR, Graeff H
Entwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO III
Geburtsh u Frauenheilk 53 (1993) 293-302
- (39) Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H
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 (2001) 2585-2591
- (40) Kumpulainen S, Grénman S, Kyyrönen P, Pukkala E, Sankila R
Evidence of benefit from centralised treatment of ovarian cancer: a nationwide population-based survival analysis in Finland
Int J Cancer 102 (2002) 541-544
- (41) Kuschel B, Anthuber C, Kiechle M
Hereditäres Ovarialkarzinom
Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Schmalfeldt B (Band-Hrsg.), Tumorzentrum München (Hrsg.)
W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004, 7. Auflage, 24-29
- (42) Lawton FG, Hacker NF
Surgery for invasive gynecologic cancer in the elderly female population.
Obstet Gynecol 76 (1990) 287-289

- (43) Liu PC, Benjamin I, Morgan MA, King SA, Mikuta JJ, Rubin SC
Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer
Gynecol Oncol 64 (1997) 4-8
- (44) Martinez-Said H, Rincon DG, Montes de Oca MM, Ruiz GC, Ponce JL,
Lopez-Graniel CM
Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer
Int J Gynecol Cancer 14 (2004) 423-430
- (45) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY,
Clarke-Pearson DL, Davidson M
Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in
patients with stage III and stage IV ovarian cancer
N Engl J Med 334 (1996) 1-6
- (46) Meerpohl HG, Schröder W, Olbricht S
Epitheliale Ovarialkarzinome: Therapie der Frühstadien
Gynäkologie 34 (2001) 1041-1049
- (47) Meier W, Kimmig R, Lichtenegger W
Die operative Therapie des Rezidivs
Gynäkologie 34 (2001) 1024-1028
- (48) Michel G, De Iaco P, Castaigne D, El-Hassan MJ, Lobreglio R, Lhomme C,
Rey A, Duvillard P
Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma
Eur J Gynaecol Oncol 18 (1997) 9-15
- (49) Miholic J, Kölbl H, Hanzal E, Gitsch G, Schemper M, Moeschl P, Janisch H,
Wolner E
Die Rolle von Darmresektionen bei der Erstoperation des Ovarialkarzinoms
Zentralbl Chir 116 (1991) 465-470
- (50) Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, Lhomme C,
Duvillard P, Castaigne D
Results of interval debulking surgery compared with primary debulking
surgery in advanced stage ovarian cancer
J Am Coll Surg 197 (2003) 955-963
- (51) Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C,
Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D
Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic
and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications
J Am Coll Surg 197 (2003) 198-205

- (52) Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, Alvarez RD, Kucera PR, Small JM
Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study
J Clin Oncol 18 (2000) 106-115
- (53) Munkarah AR, Hallum AV, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, Wharton JT, Gershenson DM
Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer
Gynecol Oncol 64 (1997) 13-17
- (54) Münstedt K, von Georgi R, Misselwitz B, Zygmunt M, Stillger R, Künzel W
Centralizing surgery for gynecologic oncology – a strategy assuring better quality treatment?
Gynecol Oncol 89 (2003) 4-8
- (55) Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, de Swart CA, Hirsch FL, van Houwelingen HC
Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer
J Clin Oncol 18 (2000) 3084-3092
- (56) Nguyen HN, Averette HE, Hoskins WJ, Penalver M, Sevin BU, Steren A
National survey of ovarian carcinoma Part V - The impact of physician's specialty on patients' survival
Cancer 72 (1993) 3663-3670
- (57) Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y
Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma: a proposal for essential sites for lymph node biopsy
Cancer 78 (1996) 803-808
- (58) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R, Gynecologic Oncology Group
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 (2003) 3194-3200
- (59) Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P
Estimating the world cancer burden: Globocan 2000
Int J Cancer (2001) 153-156

- (60) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, Du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Trope C, ICON and AGO Collaborators
Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial
Lancet 361 (2003) 2099-2106
- (61) Pfisterer J
Maligne Ovarialtumoren
In „Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004, Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen“
Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Zuckerschwerdt Verlag
München-Bern-Wien-New York, 2003, 4. Auflage, 269-282
- (62) Pfisterer J, Du Bois A
Taxane nicht mehr erste Wahl beim Ovarialkarzinom?
Stellungnahme vom Dezember 2002 zu den Ergebnissen der ICON-3-Studie
www.ago-ovar.de/leitlinien/stellungnahme.html
- (63) Pfisterer J, Du Bois A
Standards in der Therapie des Ovarialkarzinoms
Gynäkologie 37 (2004) 662-668
- (64) Pfisterer J, Du Bois A
Das rezidierte Ovarialkarzinom - neue therapeutische Entwicklungen
Gynäkologie 37 (2004) 929-935
- (65) Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E, AGO-OVAR, NCIC CTG, EORTC GCG
Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer
Int J Gynecol Cancer 15 Suppl 1 (2005) 36-41
- (66) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron P, Pecorelli S
Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results
J Natl Cancer Inst 92 (2000) 699-708

- (67) Runnebaum IB
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Bedeutung der Operation und des OP-Erfolgs für die Prognose – was ist wie erreichbar?
http://www.ago-ovar.de/leitlinien/stateofart05/pdf/l_runnebaum_fortgeschr_OVCA_OP.pdf
- (68) Scarabelli C, Gallo A, Carrelli A, Visentin C, Campagnutta E
Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival
Gynecol Oncol 56 (1995) 328-337
- (69) Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, de Piero G, Giorda G, Visentin MC, Carbone A
Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma
Cancer 88 (2000) 389-397
- (70) Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, Canzonieri V, Carbone A, Carrelli A
Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease
Int J Gynecol Cancer 7 (1997) 18-26
- (71) Schmalfeldt B, Anthuber C, Bauerfeind I, Burges A, Eiermann W, Gauwerky JFH, Hillemanns P, Höß C, Kolben M, Kowolik J-H, Kuhn W, Rehbock J, Schwoerer M, Untch M
Operative Primärtherapie
In "Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge"
Schmalfeldt B (Band-Hrsg.), Tumorzentrum München (Hrsg.)
W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004, 7. Auflage, 34-43
- (72) Schmalfeldt B, Burges A, Diebold J, Harbeck N, Nathrath W, Untch M, Wolf C
Prognosefaktoren
In "Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge"
Schmalfeldt B (Band-Hrsg.), Tumorzentrum München (Hrsg.)
W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004, 7. Auflage, 30-33
- (73) Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP
Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival
Gynecol Oncol 72 (1999) 93-99
- (74) Shibata K, Kikkawa F, Mika M, Suzuki Y, Kajiyama H, Ino K, Mizutani S
Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: survival benefit and prognostic factors
Int J Gynecol Cancer 13 (2003) 587-592

- (75) Spirto NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC
Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy
Gynecol Oncol 56 (1995) 345-352
- (76) Susini T, Scambia G, Margariti PA, Giannice R, Signorile P, Benedetti-Panici P, Mancuso S
Gynecologic oncologic surgery in the elderly: a retrospective analysis of 213 patients
Gynecol Oncol 75 (1999) 437-443
- (77) Tay E-H, Grant PT, Gebiski V, Hacker NF
Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer
Obstet Gynecol 99 (2002) 1008-1013
- (78) Tingulstad S, Skjeldestad FE, Hagen B
The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients
Obstet Gynecol 102 (2003) 499-505
- (79) Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B
Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer
Obstet Gynecol 101 (2003) 885-891
- (80) Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S, Dissoni A, Swart AM
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
J Natl Cancer Inst 95 (2003) 105-112
- (81) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S
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 (2003) 113-125
- (82) Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, Van Dam P
Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer
Semin Oncol 27 Suppl 7 (2000) 31-36

- (83) Wagner U, Blohmer J-U, Lück H-J
Medikamentöse Rezidivtherapie
Gynäkologe 34 (2001) 1020-1023
- (84) Weber AM, Kennedy AW
The role of bowel resection in the primary surgical debulking of carcinoma of the ovary
J Am Coll Surg 179 (1994) 465-470
- (85) Wright JD, Herzog TJ, Powell MA
Morbidity of cytoreductive surgery in the elderly
Am J Obstet Gynecol 190 (2004) 1398-1400
- (86) Young RC
Early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat
J Natl Cancer Inst 95 (2003) 94-95
- (87) Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Cai SM, Tang MQ, Chen J, Liu Q
Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer
Eur J Surg Oncol 26 (2000) 798-804

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

9.1 Tabellenverzeichnis

- (1) Patientinnen, die 1997 - 2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem malignen Ovarialtumor primär behandelt wurden.
- (2) Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem epithelialen Ovarialkarzinom FIGO I-IV operierten Patientinnen hinsichtlich FIGO-Stadien, histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.
- (3) Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen hinsichtlich FIGO-Stadien, histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Nodalstatus, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.
- (4) Daten zur operativen Therapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.
- (5) Peri- und postoperative Komplikationen bei den 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.
- (6) Daten zur postoperativen Chemotherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.
- (7) Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen hinsichtlich FIGO-Stadien, histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Nodalstatus, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.
- (8) Daten zur operativen Therapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.
- (9) Peri- und postoperative Komplikationen bei den 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.
- (10) Daten zur postoperativen Chemotherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.

- (11) Daten zur präoperativen Chemotherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen. Gegenüberstellung der Daten der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2002.
- (12) Angaben zur Rezidivtherapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen, bei denen im beobachteten Zeitraum ein Rezidiv auftrat. A: Frührezidiv, B: Spätrezidiv
- (13) Faktoren, die bei der univariaten Analyse das Überleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen signifikant beeinflussten.
- (14) Zusammensetzung der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen hinsichtlich histologischem Subtyp und Differenzierungsgrad, Nodalstatus, Alter und Aszitesmenge bei Diagnosestellung.
- (15) Daten zur operativen Therapie der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen.
- (16) Literaturangaben zum erreichbaren postoperativen Tumorrest.
- (17) Postoperative Chemotherapie der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken und des gesamten Studienkollektivs der AGO-Umfrage [21].
- (18) TNM-Klassifikation des Ovarialkarzinoms nach [18;33].
- (19) Histopathologisches Grading nach [18;33].

9.2 Abbildungsverzeichnis

- (1) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IV operierten Patientinnen.
- (2) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.
- (3) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen.

- (4) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad.
- (5) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO Ia-IIa operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Aszites bei Diagnosestellung.
- (6) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIb-IV operierten Patientinnen nach Zeitraum der Diagnosestellung: 01.01.1997-31.12.1999 und 01.01.2000-31.12.2002.
- (7) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest.
- (8) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM operierten Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIIc oder IV, die bei Diagnosestellung eine Aszitesmenge > 500 ml aufwiesen, in Abhängigkeit von der Durchführung einer präoperativen Chemotherapie.
- (9) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen.
- (10) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest.
- (11) Gesamtüberleben der 1997-2002 an der Frauenklinik der TUM mit einem Ovarialkarzinom FIGO IV operierten Patientinnen in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung.
- (12) Anteile der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIa-IIIc, bei denen mindestens eine Hysterektomie, Adnektomie bds. und Omentektomie durchgeführt wurde. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken aus der AGO-Umfrage [21].
- (13) Entfernung pelviner und paraaortaler Lymphknoten bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO III. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken aus der AGO-Umfrage [21].
- (14) Postoperativer Tumorrest bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV. Vergleich der Daten der Frauenklinik der TUM im Zeitraum 1997-2002 mit den Daten deutscher Universitätskliniken aus der AGO-Umfrage [21].

10 Anhang

10.1 Datenerhebungsbogen

Stammdaten

Patientennummer		
Name		
Vorname		
OP-Datum		
Geburtsdatum		
Alter		
Operation im Haus	1=nein	2=ja	
Stadium FIGO	1a=Ia	1b=Ib	1c=Ic
	2a=IIa	2b=IIb	2c=IIc
	3a=IIIa	3b=IIIb	3c=IIIc
	3=klinisch, nur bei primärer CTX		
	4=IV		
	5=Stromatumor		
	6=Keimzelltumor		
	7=LMP-Karzinom		
	8=Siegelringzellkarzinom		
	9=Tubenkarzinom		
	10=benigne		
pT		
pN		
M		
Grading	1=G1	2=G2	
	3=G3	4=undifferenziert	
	5=LMP	99=keine Angaben	
Lymphangiosis carcinomatosa	1=nicht besonders		
	2=ja		
	3=stellenweise		
	99=keine Angaben		
Aszitesmenge	1=kein		
	2=wenig		
	3= > 500 ml		
	4= keine Angabe		
präoperative Tumormarker			
Ca 12-5		
Ca 19-9		
CEA		
D-Dimer		
Ca 72-4		

Klinische Daten

Art der Operation	1=Komplettierung nach inkompletter Primär-OP 2=Komplettierung nach Chemotherapie 3=keine Operation 4=radikale Primär-OP 5=Explorativlaparotomie
OP-Datum
vorausg. Diagnostik	1=Laparoskopie 2=Laparotomie mit PE 3=inkomplette Primär-OP 4=CT gesteuerte Punktion 5=transvaginale Punktion 6=keine 7=vaginale OP 8=nur durch Asziteszytologie gesichert
Datum PE
Bemerkung
Z. n. neoadj. Chemotherapie	1=nein 2=ja
Art der neoadjuvanten Chemo	1=Paclitaxel/Carboplatin 2=Carboplatin/Cyclophosphamid 3=Carboplatin mono 4=Kombination verschiedener Therapeutika 5=Paclitaxel mono 6=Carboplatin/Etoposid (Vepesid) 7=Cisplatin/Paclitaxel 8=ETC (Epirubicin/Paclitaxel/Carbopl.)
Ansprechen auf neoadj. Chemo	1=Progress 2=NC 3=CR 4=PR
Anzahl der neoadj. Zyklen
TU-Marker-Verlauf	1=angestiegen 2=mäßig gefallen 3=stark gefallen 4=gleichbleibend
Operationsergebnis	1=tumorfrei 2=RT < 2 cm 3=RT > 2 cm 4=inoperabel 5=keine OP 6=RT < 1 cm
Resttumor (mm)
Art der Operation	1= ohne Darmanastomosen 2= 1 Darmanastomose 3= ≥ 2 Darmanastomosen 4= Enterostoma

Hysterektomie	1=nein	2=jetzt	3=früher	
Adnektomie rechts	1=nein	2=jetzt	3=früher	
Adnektomie links	1=nein	2=jetzt	3=früher	
Appendektomie	1=nein	2=jetzt	3=früher	
Omentektomie	1=nein	2=jetzt	3=früher	
Zwerchfeldeperitonisierung	1=nein	2=rechts	3=links	4=2+3
Lymphonodektomie	1=nein 2=pelvin 3=paraaortal 4=andere 5=pelvin und paraaortal 6=LK-Sampling			
andere Organe			
Längs-/Querschnitt	1=Längs	2=Quer	3=Laparoskopie	
Bestrahlung	1=keine	2=Ganzabdomen	3=Becken	
Art der Chemotherapie	1=Carboplatin/Cyclophosphamid 2=Cisplatin/Cyclophosphamid 3=Cyclophosphamid i.v. 4=keine 5=andere 6=Cyclophosphamid 7=3+6 8=Carboplatin mono 9=Cisplatin mono 10=Paclitaxel mono 11=Paclitaxel+Carboplatin/Cyclophosphamid 12=Paclitaxel+Carboplatin 13=Paclitaxel+Cisplatin 14=Hochdosis 15=Paclitaxel/Carboplatin/Epirubicin 16=Marimastat/Carboplatin 17=Topotecan 18=Treosulfan 19=Carboplatin/Etoposid/Bleomycin 20=Carboplatin/Paclitaxel/Gemcitabine 21=Paclitaxel/Carboplatin/Topotecan			
Ansprechen auf Chemo	1=Progress	2=NC	3=CR	4=PR
Datum			
Azahl der Zyklen			
Second-look-Operation	1=nein	2=ja	3=Komplettierungs-OP	
Datum der Second-look-OP			

Zeit seit Primär-OP			
Bemerkung			
Mikro Tumorfreiheit	7=KM-Stanze - vor Therapie, positiv 8=KM-Stanze - vor Therapie, negativ 9=KM-Stanze - nach Therapie, positiv 10=KM-Stanze - nach Therapie negativ 6=keine KM 5=PET ja 4=PET nein			
Letzte Beobachtung			
Telefon			
Bemerkung			
Beobachtung ab Primär-OP			
Rezidiv/Progressio	1=nein	2=ja		
Datum Rezidivdiagnose klin.			
Datum des Markeranstiegs			
progressionsfreies Intervall			
Tumormarker bei Rezidivfeststellung				
Ca 12-5			
Ca 19-9			
CEA			
D-Dimer			
Ca 72-4			
Sekundäre cytored OP	1=nein	2=ja, Rdl	3=ja, e. m.	
Datum der 2. OP			
Aszitesmenge	1=kein 2=wenig 3= > 500 ml 4= keine Angabe			
Art der Operation	1= ohne Darmanastomosen 2= 1 Darmanastomose 3= ≥ 2 Darmanastomosen 4= Enterostoma			
erneute Tumorreduktion	1=tumorfrei 2=RT < 2 cm 3=RT > 2 cm 4=inoperabel			
auf Resttumor (mm)			
Zwerchfelldeperitonisierung	1=nein	2=rechts	3=links	4=2+3

Lymphonodektomie	1=nein 2=pelvin 3=paraaortal 4=andere 5=pelvin und paraaortal 6=LK-Sampling			
andere Organe			
Beobachtungszeit ab 2. OP			
Bestrahlung	1=nein 2=ja			
Second-line-Therapie/ post-OP	1=nein 2=Cyclophosphamid i. v. 3=Carboplatin/Cyclophosphamid 4=Etoposid oral (Vepesid oral) 5=Gestagene (Farlutal, Clinovir, Megestat) 6=LH-RH 7=Melphalan (Alkeran) 8=andere 9=Cisplatin/Cyclophosphamid 10=Carboplatin mono 11=Etoposid i. v. (Vepesid i. v.) 12=Carboplatin/Etoposid 13=Paclitaxel mono 14=Carboplatin/Paclitaxel 15=Treosulfan 16=Topotecan 17=Carboplatin/Marimastat 18=Gemcitabine 19=Doxorubicin/Caelyx 20=Caelyx 21=Ifosfamid 22=Carboplatin/Gemcitabine 23=Tamoxifen 24=Carboplatin/Taxotere 25=Ifosfamid/Cisplatin/Paclitaxel			
Ergebnis	1=CR 2=PR 3=NC 4=Progress			
Tumormarkerverlauf (nach SLTH)	1=abgefallen 2=gleich 3=angestiegen (> 50%)			
erneute Progressio	1=nein 2=ja			
Datum der Feststellung			
2. progressionsfreies Intervall			
verstorben	1=nein 2=ja 3=andere Ursache			
Datum des Todes			
Überlebenszeit ab Primär-OP			
Überlebenszeit ab Rezidiv			
Überlebenszeit ab Sek.-OP			

stationärer Aufenthalt			
prim. OP	davon Intensivst
nach prim. OP		
Sek. OP	davon Intensivst.
nach Sek.OP		
Tert. OP	nach
gesamt		

Stuhlgangsprobleme/Subileus	1=nein	2=ja	
Erbrechen	1=nein	2=ja	
ECOG Größe		
OP-Zeit	prim.	sek.
Blut/Plasma-Verbrauch	prim.	sek.
periop. Komplikationen	prim.	sek.

- | | |
|------------------|-------------------------|
| 2=Lymphozele | 3=Wundheilungsstörungen |
| 6=T. > 38,5° | 7=Fieber # 6 |
| 9=postop. | 11=Relaparatomie |
| 13=Harnwege | 16=Sepsis |
| 17=Ileus | 18=Subileus |
| 19=Herz | 20=Thrombose |
| 22=Lungenembolie | 26=Tod-OP |
| 33=Nahtinfektion | 90=keine |
| 99=sonstige | |

Primärtumor

Pathologie Nummer
Histolog. Typ/Besonderheiten
Subtyp	1=serös 2=muzinös 3=endometrioid 4=klarzellig 5=undifferenziert 6=Karzin Sarkom (Müller'scher Misch tumor) 7=Embryonaltumor 8=niedrig differenziert 9=Siegelringzellkarzinom 10=Brenner Tumor

Spühl/Asziteszytologie	1=negativ	2=positiv
	3=verdächtig	4=nicht durchgeführt

Lymphknoten befallen		
pelvine Lymphknoten	befallene LK	entfernte LK

Intensivtherapie postoperativ

Dauer der Intensivbeh. (Tage)		
Dauer bis zur Extubation(Tage)		
Kontrollierte Beatmung (Tage)		
Spontanatmungszeit (Tage)		
Spontan (Tage)		
Maschinenunterstützt (Tage)		
Reintubation	1=nein	2=ja	
Bülau-Drainage	1=nein		2=rechts intraop. gelegt
	3=links intraop. gelegt		4=2+3
	5=rechts postop. gelegt		6=links postop. gelegt
	7=5+6		8=rechts intraop. und links postop. gelegt
Dauer (Tage)		
parenterale Ernährung (Tage)		
erstmals abgeführt (Tage)		

Komplikationen

respiratorische Insuffizienz	1=nein	2=ja	
Pneumothorax	1=nein		2=rechts präop
	3=links präop		4=2+3
	5=rechts postop		6=links postop
	7=5+6		
Pleuraerguss	1=nein		2=rechts präop
	3=links präop		4=2+3
	5=rechts postop		6=links postop
	7=5+6		
Pneumonie	1=nein		2=rechts präop
	3=links präop		4=2+3
	5=rechts postop		6=links postop
	7=5+6		
andere	1=nein	2=ja	
Temp > 38,5°C > 3 Tage	1=nein	2=ja	
Sepsis	1=nein	2=ja	
Wundheilungsstörungen	1=nein	2=ja	
Pankreatitis/Fistel	1=nein	2=ja	
Nachblutung	1=nein	2=ja	
Relaparatomie	1=nein	2=ja	
Anastomoseninsuffizienz	1=nein	2=ja	
Ileus/Subileus	1=nein	2=ja	

Thrombose/Embolie	1=nein	2=ja
Letalität auf Intensiv andere	1=nein	2=ja
Niereninsuffizienz	1=nein	2=ja
Nierenersatztherapie Dauer (Tage)	1=nein 99=keine Angabe	2=ja
Kreislaufinsuffizienz Dauer (Tage)	1=nein 99=keine Angabe 9=keine Angabe	2=ja
Katecholamingabe (Tage)	99=keine Angabe 9=keine Angabe	

10.2 Stadieneinteilung und histopathologisches Grading

TNM	FIGO	Befundsituation
T - Primärtumor		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	Ia	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1b	Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1c	Ic	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIa	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2b	IIb	Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2c	IIc	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIa	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2cm oder weniger
T3c und/oder N1	IIIc	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)

Tabelle 18: TNM-Klassifikation des Ovarialkarzinoms nach [18;33].

N - Regionäre Lymphknoten	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)

Fortsetzung Tabelle 18: TNM-Klassifikation des Ovarialkarzinoms nach [18;33].

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
GB	Tumoren von Borderline-Malignität
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert oder undifferenziert

Tabelle 19: Histopathologisches Grading nach [18;33].

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir diese Dissertation ermöglicht und mich bei deren Erstellung unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt:

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

Frau Anette Wölfel-Hofmann für ihre unersetzliche Hilfestellung bei der Erhebung und Eingabe der Daten sowie die emotionale Unterstützung. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau Regina Hollweg vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie für die nette und kompetente statistische Beratung.

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

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

Meinen Eltern dafür, dass sie sich in schwierigen Phasen geduldig mein Leid angehört, mich motiviert und beraten haben.