

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. hc. Walter Jonat)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die operative Therapie des epithelialen
Ovarialkarzinoms:
Ergebnisse der Universitätsfrauenklinik der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
von 1996-2006**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
STEFANIE HARMS
aus Eggenfelden

Kiel 2013

1. Berichtstatter: PD Dr.med. F. Hilpert

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. F. K. W. Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2014

zum Druck genehmigt, Kiel, den 19.07.2014

gez.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	3
2.1	Inzidenz, Ätiologie und Risikofaktoren	3
2.2	Klinik	4
2.3	Diagnostik und Früherkennung	4
2.4	Klassifikation	5
2.4.1	Histologische Klassifikation	5
2.4.2	Histopathologisches Grading	7
2.5	Stadieneinteilung	8
2.6	Ausbreitungs- und Metastasierungsweg	9
2.7	Prognosefaktoren	10
2.8	Die stadienadaptierte operative Therapie	11
3	Methodik	14
3.1	Datenerhebung	14
3.2	Auswertungskriterien	15
3.3	Statistische Auswertungsmethoden	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Patientinnencharakteristika	17
4.2	Operative Prozeduren	25
4.3	Intraoperative Befunde	28
4.4	Operative Prozeduren – Leitliniengerechte Anwendung?	29
4.5	Das operative Outcome – Prognosefaktoren für optimale Zytoreduktion	33
4.6	Überlebensanalyse und Prognosefaktoren	35
4.6.1	FIGO-Stadium	36
4.6.2	Alter	37
4.6.3	Histologie	38
4.6.4	Grading	39
4.6.5	Aszites	40
4.6.6	Lymphonodektomie	41
4.6.7	Postoperativer Tumorrest	42
4.6.8	Operative Therapiequalität	43

5	Diskussion.....	45
5.1	Klinische Prognosefaktoren.....	45
5.2	Tumorbiologische Faktoren.....	47
5.3	Operative Prognosefaktoren.....	48
5.4	Einfluss der Qualität der operativen Therapie.....	52
6	Zusammenfassung.....	55
7	Abbildungsverzeichnis.....	57
8	Tabellenverzeichnis.....	58
9	Literaturverzeichnis.....	59
10	Danksagung.....	62
11	Lebenslauf.....	63

1 Einleitung

Das Ovarialkarzinom ist mit ca. 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland [RKI 2010]. Die Neuerkrankungsrate ist in Deutschland in den letzten 20-30 Jahren nahezu konstant geblieben. Aufgrund der hohen Anzahl fortgeschrittener Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose steht das epitheliale Ovarialkarzinom an vierter Stelle der krebsbedingten Todesursachen und ist das gynäkologische Malignom mit der höchsten Sterblichkeitsrate. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass sowohl spezifische Symptome, als auch suffiziente Früherkennungsmethoden fehlen.

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die S2k-Leitlinie, erarbeitet von der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), die auf dem derzeitigen Wissensstand beruhend einheitliche Handlungsempfehlungen zu Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren formuliert [AGO 2007]. Ziel der Leitlinie ist, die medizinische Versorgung und die Lebensqualität von Patientinnen mit dieser Erkrankung zu verbessern. Um einen Überblick über die Qualität der Behandlung des Ovarialkarzinoms in Deutschland zu bekommen, wurde von der Kommission Ovar eine retrospektive und für das Gesamtkollektiv repräsentative Qualitätserhebung (QS OVAR) im Jahr 2001 durchgeführt [du Bois 2001]. Dabei stellte sie fest, dass ca. 80% der Patientinnen in Schwerpunktkrankenhäusern und Universitätskliniken und nur 60% der Patientinnen in Krankenhäusern der Regelversorgung nach Standard (S2k-Leitlinie) operiert werden. Zudem erhalten nur etwa 60% eine dem aktuellen Standard entsprechende Chemotherapie. Analog zu dieser Untersuchung wurde mit Daten von 2004 eine erneute Analyse durchgeführt. Diese zeigte, dass sich die Therapie des Ovarialkarzinoms verbessert hat, aber immer noch zu wenige Patientinnen nach Standard operiert werden [du Bois, 09/2009].

Die folgende Arbeit ist eine retrospektive Auswertung der operativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome, die im Zeitraum von 1996 bis Januar 2006 in der Universitätsfrauenklinik Kiel durchgeführt wurden. Eine Auswertung der Chemotherapie im oben genannten Zeitraum wird in einer gesonderten Arbeit behandelt.

Fragestellung der Arbeit:

Es werden die eigenen Ergebnisse mit den vorhandenen Daten der neueren Literatur verglichen und speziell für den Standort Kiel die Daten im Sinne einer Qualitätskontrolle analysiert:

- Wie ist das Patientinnenkollektiv mit Ovarialkarzinom an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am UKSH Campus Kiel charakterisiert?
- Welche operativen Prozeduren kamen stadienabhängig zum Einsatz?
- Welchen Einfluss hat die stadienadaptierte Anwendung operativer Prozeduren auf das Outcome der Patientinnen?
- Hat die leitliniengerechte Anwendung operativer Prozeduren Einfluss auf das Outcome von Patientinnen mit Ovarialkarzinom?
- Welche Rolle hinsichtlich des Überlebens spielen prognostische Faktoren, wie FIGO-Stadium, Alter, tumorbiologische Faktoren (Histologie, Grading, Aszitesmenge) und operative Faktoren (Lymphonodektomie, postoperativer Tumorrest)?

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Inzidenz, Ätiologie und Risikofaktoren

Das Lebenszeitrisiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt 1,8% und die Neuerkrankungsrate von 10.000 pro Jahr ist seit 1980 nahezu konstant geblieben [RKI 2010]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren, was vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung vor allem zu einer Zunahme älterer Patientinnen als die am stärksten wachsende Population führt. Die Mortalitätsrate ist insgesamt zurückgegangen, vor allem für unter 60-Jährige. Dennoch ist das Ovarialkarzinom das gynäkologische Malignom mit der höchsten Sterblichkeitsrate. Derzeit liegen in Deutschland die relativen 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 35% und 49%.

Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms ist noch immer weitgehend ungeklärt. Von Bedeutung scheint der Zusammenhang zwischen wiederholter Ovulation und der Entstehung des Ovarialkarzinoms zu sein und auf dem die Theorie der „incessant ovulation“ fußt [Fathalla 1971]. Diese Theorie besagt, dass durch wiederholte Ovulation das Oberflächenepithel des Ovars verletzt wird und fehlerhafte Reparaturmechanismen zur Entstehung eines Ovarialkarzinoms beitragen. Dadurch wären der protektive Einfluss von Ovulationshemmern und Schwangerschaften einerseits, andererseits aber auch das erhöhte Risiko bei Nulliparität, einer frühen Menarche, späten Menopause und einer durchgeführten Sterilitätstherapie in der Anamnese erklärbar.

Als weitere Risikofaktoren gelten Umwelteinflüsse, Ernährungsfaktoren und wie bei vielen Malignomerkrankungen das zunehmende Lebensalter.

Etwa 10% der Ovarialkarzinome sind genetisch bedingt. Für ein hereditäres Ovarialkarzinom sind folgende Kriterien charakteristisch: gehäuftes Auftreten innerhalb der Familie (mindestens zwei weibliche Familienmitglieder mit einem Ovarialkarzinom), meist assoziiert mit dem gehäuften Auftreten von Brustkrebs (BRCA1 und 2), seltener mit dem gehäuften Auftreten von Darm- und Gebärmutterhalskrebs (HNPCC) oder anderen Tumoren (Li-Fraumeni-Syndrom). Auch ein ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter ist auffällig und sollte an ein hereditäres Ovarialkarzinom denken lassen.

2.2 Klinik

Aufgrund fehlender Screening-Verfahren, fehlender Früherkennungsmöglichkeiten und des symptomlosen bzw. symptomarmen Krankheitsverlaufs wird die Diagnose des Ovarialkarzinoms zu 70-80% erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium mit einer weniger oder mehr ausgeprägten peritonealen Ausbreitung gestellt. Die Symptome sind insgesamt sehr unspezifisch. Am häufigsten werden Bauch- und Rückenschmerzen, eine Zunahme des Bauchumfangs, unregelmäßige Menstruationen und Gewichtszu- oder abnahme angegeben. Des Weiteren geben Patientinnen Beschwerden an, die durch Verdrängung von Nachbarorganen entstehen: Miktionsbeschwerden, Obstipation, uncharakteristische Unterbauchschmerzen oder Dyspnoe, wenn bereits ein Pleuraerguss vorhanden ist. Sehr selten können paraneoplastische Syndrome (Akanthosis nigricans, Cushing-Syndrom, Hyperkalzämie) auf ein Ovarialkarzinom hinweisen [Böcker 2004]. Auch bei dem dermato-rheumathologischen Krankheitsbild der Dermatomyositis sollte ursächlich an ein Tumorleiden des weiblichen Genitaltrakts gedacht werden [Jung, Moll 2003].

2.3 Diagnostik und Früherkennung

Neben der allgemeinen Anamneseerhebung und der klinischen körperlichen Untersuchung („großer Bauch“, palpabler Tumor) ist die bimanuelle rektovaginale Tastuntersuchung obligat.

Den höchsten Stellenwert in der bildgebenden Diagnostik des Ovarialkarzinoms nimmt die transvaginale Sonographie ein [de Priest 1997]. Anhand morphologischer Kriterien wie Größe, Wanddicke und Echogenität kann eine Dignitätseinschätzung des Tumors primär erfolgen. Abdominalsonographisch sollten die paraaortalen Lymphknoten sowie Leber (Metastasen?) und Nieren (Harnstau?) beurteilt werden. Wird Aszites oder eine zentrale Vaskularisation mittels Farbdopplersonographie nachgewiesen, ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass ein maligner Ovarialtumor vorliegt. Individuelle Fälle rechtfertigen auch den Einsatz von Schnittbildverfahren zur präoperativen Abklärung der Tumorausdehnung.

Im Rahmen der anästhesiologischen Operationsvorbereitung ist eine Röntgen-Thoraxaufnahme zum Ausschluss eines Pleuraergusses und pulmonaler oder mediastinaler Beteiligung sinnvoll. Bei Vorliegen eines Pleuraergusses sollte mittels Punktionszytologie geklärt werden, ob ein FIGO IV Stadium (Stadieneinteilung siehe unten) vorliegt.

Laborchemisch kann bei etwa 80 % aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ein erhöhter Serumspiegel des Tumormarkers CA 12-5 nachgewiesen werden. Aufgrund seiner Unspezifität eignet sich dieser Tumormarker nicht zur Früherkennung, sollte aber zur Verlaufsbeurteilung vor Therapiebeginn bestimmt werden [AGO 2007].

Derzeit gibt es keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann. Bislang fehlen suffiziente Methoden, ein Ovarialkarzinom frühzeitig diagnostizieren zu können und somit die Prognose der erkrankten Patientinnen zu verbessern. Ein generelles Screening wird im Augenblick nicht empfohlen, da der Nutzen einer regelmäßigen transvaginalen Sonographie ebenso wenig wie die regelmäßige Bestimmung des Tumormarkers CA 12-5 belegt ist.

2.4 Klassifikation

2.4.1 Histologische Klassifikation

Histogenetisch wird das Ovar aus drei unterschiedlichen Gewebekomponenten gebildet:

- dem Oberflächenepithel
- dem Stroma mit den Keimbahnabkömmlingen
- den Keimzellen

Entsprechend dem Ursprungsgewebe lassen sich folgende Gruppen unterscheiden:

- Epitheliale Ovarialtumoren
- Keimstrang-Stromatumoren
- Keimzelltumoren

Da sich diese Arbeit mit der operativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome beschäftigt, wird hier nur genauer auf die Histopathologie der malignen epithelialen

Ovarialtumoren eingegangen. Die Untergruppe der Karzinome mit „low malignant potential“ (LMP), die auch als Borderline-Tumoren bezeichnet werden, wird hier nicht besprochen.

Das epitheliale Ovarialkarzinom macht ca. 60-70% aller malignen Ovarialtumoren aus. Der WHO-Klassifikation entsprechend werden, je nach Zelltyp, folgende Subtypen unterschieden: seröse, endometrioid, muzinöse, klarzellige, unklassifizierbare epitheliale, undifferenzierte und gemischte Tumoren.

Das seröse Adenokarzinom ist mit 40% das häufigste Ovarialkarzinom und tritt in 65% der Fälle bilateral auf. Makroskopisch liegen häufig große Tumoren vor, die sowohl zystische, als auch solide Anteile aufweisen. Mikroskopisch ist das seröse Adenokarzinom durch papilläres, drüsiges oder solides Tumorwachstum gekennzeichnet.

Mit einem Anteil von 20% ist das endometrioid Karzinom das zweithäufigste Ovarialkarzinom. Makroskopisch zeichnen sich diese Tumoren durch eine Größe von meist mehr als 10 cm aus, sie sind überwiegend solide und treten nur in ca. 15% bilateral auf. Mikroskopisch entsprechen sie weitgehend den endometrioiden Karzinomen des Endometriums.

10% der Ovarialmalignome sind muzinöse Adenokarzinome. Sie sind makroskopisch gekennzeichnet durch solide Anteile mit meist unterschiedlich großen Zysten, welche häufig mit schmutzig-gallertigem Inhalt gefüllt sind. Mikroskopisch zeichnet sich das muzinöse Adenokarzinom durch invasives Wachstum und atypisch muzinöse Drüsenformationen aus.

Mit 5% kommt das klarzellige Karzinom selten vor. Histologisch charakteristisch sind große, glykogenhaltige Zellen mit wasserhellem Zytoplasma [Böcker 2004, Bühling 2004].

Eine Sonderstellung nehmen die sogenannten extraovariellen (peritonealen) Ovarialkarzinome ein. In ca. 10% der Fälle tritt eine erhebliche Peritonealkarzinose, bei nur gering oder gar nicht befallenen Ovarien auf. Klinisch und prognostisch sind diese Karzinome gleichbedeutend mit einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium III (siehe unten).

Aufgrund der histopathologischen Ähnlichkeit wurden auch Patientinnen, die an einem Tubenkarzinom erkrankten, mit in die Auswertung aufgenommen. Tubenkarzinome sind sehr selten und fast immer seröse Adenokarzinome. Die Abgrenzung zum Ovarialkarzinom ist schwierig. Häufig werden sie, sowohl prä- als auch intraoperativ, als Ovarialkarzinom fehlinterpretiert. Wesentlicher Unterschied ist eine frühere klinische Symptomatik, eine höhere Prävalenz der Frühstadien und die metastatische Beteiligung der retroperitonealen Lymphknoten. Eine weitere Besonderheit gibt es bei der Stadieneinteilung nach FIGO. Sie orientiert sich am FIGO-System des Ovarialkarzinoms, hat aber ein Stadium 0, welches ein auf die Mukosa begrenztes Carcinoma in situ beschreibt [Hilpert 2003].

2.4.2 Histopathologisches Grading

Die Graduierung eines Tumors dient der Malignitätseinstufung aufgrund histologischer und zytologischer Kriterien, z.B. der Kernatypien oder der Differenzierung im Vergleich zum Ursprungsgewebe. Dieses Gradingssystem weist eine Korrelation zur Prognose auf und ist deshalb von großer Bedeutung bezüglich der Therapiewahl.

Entsprechend der WHO und der UICC (Union for International Cancer Control) gilt folgendes allgemeines histopathologisches Grading (Grad der Tumorzellendifferenzierung):

- G1 = gut differenzierter Tumor
- G2 = mäßig differenzierter Tumor
- G3/4 = schlecht bis undifferenzierter/anaplastischer Tumor

2.5 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend der makroskopischen, intraoperativen Ausbreitung des Tumors und der histopathologischen Bestätigung des Befundes. Gynäkologische Malignome werden nach der FIGO- Klassifikation (Fédération internationale de gynécologie et obstétrique) eingeteilt und korrelieren mit der TNM-Klassifikation. Tab.1 stellt diese Einteilung dar.

TNM	FIGO	Ausbreitung	5-JÜR
T1	I	Tumor auf die Ovarien beschränkt	75%
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar beschränkt, kein Aszites	
T1b	IB	beide Ovarien befallen	
T1c	IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien beschränkt , Aszites oder Peritonealspülung mit malignen Zellen	
T2	II	Tumor einer oder beider Ovarien, Ausdehnung auf das kleine Becken beschränkt	50%
T2a	IIA	Befall von Uterus und/oder Tuben, kein Aszites	
T2b	IIB	Befall anderer Organe des kleinen Beckens, kein Aszites	
T2c	IIC	Befall von Organen des kleinen Beckens, Aszites oder Peritonealspülung mit malignen Zellen	
T3	III	Tumor in einem oder beiden Ovarien, intraperitoneale Metastasen außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale LK-Metastasen, Befall Omentum majus, Darm	20%
T3a	IIIA	Ausschließlich mikroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens	
T3b	IIIB	Metastasen ≤2 cm Größe, außerhalb des kleinen Beckens oder retroperitoneale LK-Metastasen	
T3c	IIIC	Metastasen >2 cm Größe, außerhalb des kleinen Beckens oder retroperitoneale LK-Metastasen	
M1	IV	Fernmetastasen außerhalb der Bauchhöhle (z.B. Pleura, Leber)	5%
N0		Kein Anhalt für regionär befallene Lymphknoten	
N1		Befall regionärer Lymphknoten (z.B. paraaortal)	

Tabelle 1: TNM und FIGO Klassifikation

Die Stadieneinteilung sollte um den postoperativ verbliebenen Resttumor ergänzt werden, da dies von wichtiger prognostischer Bedeutung ist:

- R0 = mikroskopisch kein Resttumor
- R1 = mikroskopischer Tumorrest
- R2 = makroskopischer Tumorrest

Abgesehen von dieser klassischen histopathologischen Einteilung wird der postoperative Tumorrest aufgrund seiner prognostisch bedeutenden Stellung folgendermaßen eingeteilt:

- Tumorrest =0 mm (makroskopisch tumorfrei, Komplettresektion)
- Tumorrest 1-10 mm
- Tumorrest >10 mm

Hinsichtlich der Prognose und des therapeutischen Vorgehens werden anhand des FIGO-Stadiums zwei große Gruppen zusammengefasst:

- Frühe Ovarialkarzinome (FIGO IA-IIA)
- Fortgeschrittene Ovarialkarzinome (FIGO IIB-IV)

Für beide Gruppen wurden von der „AGO Organkommission Ovar“ jeweils Handlungsempfehlungen bezüglich der Therapie erarbeitet (siehe unten). In dieser Arbeit wird unser Patientinnenkollektiv auch in diese beiden Gruppen unterteilt.

2.6 Ausbreitungs- und Metastasierungsweg

Die Tumorausbreitung des epithelialen Ovarialkarzinoms beginnt beim Kapseldurchbruch durch Tumorproliferation. Die Ausbreitung erfolgt dann über die Peritonealflüssigkeit und Lymphbahnen, sehr selten hämatogen.

Die intraperitoneale Ausbreitung beruht auf Abschilferung von Karzinomzellen, welche sowohl passiv, als auch aktiv durch die Atmung mit der Peritonealflüssigkeit im Bauchraum verteilt werden: vom Becken nach kranial Richtung Zwerchfell [Winter 1989]. Tumorzellen implantieren sich an der Serosaoberfläche und bilden kleine Metastasen, welche bei der operativen Exploration als peritoneale Aussaat imponieren und unter anderem zur Aszitesbildung führen. Durch die unmittelbare Nähe zum Primärtumor sind Omentum majus, Coecum, terminales Ileum und Colon

sigmoideum frühzeitig befallen. Später sind große Teile des vorderen Abdomens von einem „Tumorbulk“ ausgefüllt.

Die lymphogene Metastasierung erfolgt entlang zweier Wege: über das Ligamentum infundibulopelvicum zu den paraaortalen Lymphknoten bis hin zum Nierenstiel und über die Parametrien zur Beckenwand mit Befall der pelvinen Lymphknoten. Ein bestimmtes wiederkehrendes Verteilungsmuster lässt sich nicht nachweisen. Häufiger scheint ein Befall der pelvinen Lymphknoten, eine isolierte Metastasierung tritt aber sowohl in den pelvinen, als auch in den paraaortalen Lymphknoten auf.

Die häufigsten extraperitonealen Lokalisierungen bei hämatogener Metastasierung sind Lunge, Leber, Skelett und Gehirn.

2.7 Prognosefaktoren

Der bedeutendste etablierte Prognosefaktor für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom stellt, neben dem FIGO-Stadium der postoperativ verbliebene Tumorrest dar. Dies belegen mehrere Studien, unter anderem eine Meta-Analyse mit knapp 7000 Patientinnen [Bristow 2002]. Untersucht wurde, ob und inwieweit sich die Überlebenszeit verlängert, wenn Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom optimal zytoreduziert werden. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der medianen Überlebenszeit zwischen optimal (Tumorrest ≤ 10 mm) und nicht optimal (Tumorrest > 10 mm) zytoreduzierten Patientinnen. Der deutlichste Vorteil wurde für makroskopisch tumorfrei operierte Patientinnen nachgewiesen. Eine makroskopische Komplettresektion auf einen Tumorrest von 0 mm ist anzustreben und gilt als optimales operatives Resultat. Eine aktuelle Multicenter-Studie mit über 3000 Patientinnen aus dem Jahr 2009 bestätigte den postoperativen Tumorrest als stärksten unabhängigen Prognosefaktor [du Bois 03/2009]. Verblieb postoperativ ein Tumorrest, hatte dessen Größe Einfluss auf das Überleben. Die Bedeutung wurde aber als weniger gewichtig beschrieben als in bisherigen Studien. Hervorgehoben wurde die enorme prognostische Bedeutung der Komplettresektion, unabhängig vom FIGO-Stadium und der präoperativen Tumorlast.

Weitere etablierte Prognosefaktoren sind der histologische Differenzierungsgrad und der histologische Typ: klarzellige und muzinöse Tumoren weisen eine signifikant

ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometrioiden Karzinome und sprechen deutlich schlechter auf eine platinbasierte Chemotherapie an. Der Einfluss von biologischen Faktoren, insbesondere der des muzinösen Subtyps, wurde hervorgehoben. Auch Alter und Allgemeinzustand sind multivariat signifikante prognostische Parameter. Diese beiden klinischen Faktoren spielen hinsichtlich der Wahl der operativen Radikalität und der postoperativen Chemotherapie eine Rolle und vermitteln vor allem darüber ihre schlechtere prognostische Bedeutung.

2.8 Die stadienadaptierte operative Therapie

Frühes Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIA)

Bei etwa 30% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das innere Genitale begrenzt.

Ziel der operativen Intervention in diesen Stadien ist zum einen die vollständige Entfernung aller makroskopisch erfassbaren Tumormassen, zum anderen ein systematisches chirurgisches Staging zum Ausschluss einer okkulten Metastasierung über das innere Genitale hinaus: nur ein umfassendes chirurgisches Staging ermöglicht die endgültige Festlegung als frühes Ovarialkarzinom.

Folgende Inspektions- und Operationsschritte sind daher nötig:

- Längsschnittdlaparotomie
- Peritonealzytologie (Aszites/Peritonealflüssigkeit) oder Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle: Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis zur Ileozökalklappe inkl. Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Zökum bis zum Rektum, paraaortale und pelvine Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus, Beckenperitoneum
- Multiple Peritonealbiopsien sowohl aus unauffälligen Regionen (Harnblasen-, Douglasperitoneum, parakolische Rinnen, Zwerchfell) als auch Biopsien aus allen auffälligen Stellen und Verwachsungen

- Adnektomie beidseits (Hohes Absetzen der Gefäßbündel, Vermeidung einer Kapselruptur)
- Abdominale Hysterektomie
- Omentektomie, mindestens infrakolisch
- Appendektomie (bei muzinösem und intraoperativ unklarem Tumortyp)
- Paraaortale Lymphonodektomie (beidseits der Aorta/V. cava bis Höhe der Vv. renales)
- pelvine Lymphonodektomie beidseits
- bei Adhäsionen des Tumors zum Peritoneum: Resektion, ggf. extraperitoneales Vorgehen

Endoskopisch anoperierte Ovarialkarzinome sollten schnellstmöglich mittels Längsschnittlaparotomie komplettiert werden, um ein akkurates Staging zu ermöglichen. Bei gesichertem Stadium FIGO IA und histopathologischem Differenzierungsgrad G1 ist nach einem adäquaten chirurgischen Staging ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen möglich, das heißt Belassen des kontralateralen Ovars und des Uterus [Zanetta 1997]. Entgegen der früheren Praxis wird eine Biopsie mittels Keilexzision am makroskopisch unauffälligen kontralateralen Ovar nicht mehr durchgeführt. Organerhaltendes Vorgehen ist bei höheren Stadien (> FIGO IC) und Grading G2 oder G3 mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV)

Ziel der operativen Therapie fortgeschrittener Stadien ist die maximale Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumormassen, da die Prognose wesentlich durch das Ausmaß der operativen Radikalität bei der ersten Operation bestimmt wird. Der postoperativ verbliebene Tumorrest ist, wie bereits oben beschrieben, nach dem Tumorstadium der stärkste unabhängige Prognosefaktor [Bristow 2002]. Für die klinische Praxis ist dies umso bedeutender, da der postoperativ verbliebene Tumorrest derzeit der einzige Prognosefaktor ist, der sich effektiv beeinflussen lässt.

Das operative Vorgehen inklusive der Stagingprozeduren entspricht weitgehend dem oben aufgeführten Vorgehen bei frühen Stadien des Ovarialkarzinoms und wird im Sinne der operativen Radikalität ergänzt durch die notwendige Resektion von tumorbefallenen Organen.

Erweiterte operative Maßnahmen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom:

- infragastrische Netzresektion unter Mitnahme der milznahen Anteile (ermöglicht die Exploration der Bursa omentalis)
- Adnektomie beidseits nach weiträumiger Eröffnung des Retroperitoneums (ermöglicht im gleichen Schritt die Resektion von tumorbehaftetem Blasen- und Douglasperitoneum)
- Resektion infiltrierter Dünn- und Dickdarmanteile ggf. im En-bloc-Verfahren
- Deperitonealisierung (einschließlich Zwerchfellperitoneum, wenn dadurch die gesamte Tumorlast reduziert werden kann)

Der Stellenwert der systematischen paraaortalen und pelvinalen Lymphonodektomie (LNE) beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wird weiterhin diskutiert. In fortgeschrittenen Stadien mit einem postoperativen Tumorrest <10 mm profitieren Patientinnen signifikant von der systematischen LNE hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Resektion von vergrößerten Lymphknoten [Panici 2005]. Dies erweist sich als problematisch, da beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ca. 70% der Patientinnen histologisch befallene Lymphknoten haben, aber nur 20% palpatorisch auffällige Lymphknoten. In einer neueren Studie von 2010 wird die systematische LNE bei Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest als signifikanter Prognosefaktor auf das Gesamtüberleben beschrieben. Die systematische LNE erweist sich auch bei Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest <10 mm gerade noch als signifikant auf das Gesamtüberleben [du Bois 2010].

3 Methodik

3.1 Datenerhebung

In dieser retrospektiven Analyse wurden klinische Daten von Patientinnen erhoben, die in den Jahren von Anfang 1996 bis Anfang 2006 an einem Ovarialkarzinom erkrankten und in der Universitätsfrauenklinik Kiel behandelt wurden. Zur groben Erhebung des Kollektivs wurden zu Beginn über eine Windowssuchmaske folgende Begriffe in den zentralen Klinikserver eingegeben: Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom, extraovarielles Ovarialkarzinom, Längsschnitt-Laparotomie, Ovarial-Ca, Tuben-Ca, extraovarielles Ovarial-Ca. Die daraus resultierenden Daten wurden gesichtet und mit der zentralen Tumordatenbank des onkologischen Labors der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, sowie dem Tumordokumentationssystem ODSeasy abgeglichen. Wenn eine der obengenannten Diagnosen die Primärdiagnose oder Einweisungsdiagnose im genannten Zeitraum war, wurde der Fall in das Kollektiv eingeschlossen. Zur genaueren Erhebung folgte die Sichtung der Patientinnenakten in den Archiven der Universitätsfrauenklinik mit Plausibilisierung der erhobenen Daten. Ausgewertet wurden Operationsprotokolle, histopathologische Befunde, Ergebnisse der bildgebenden Verfahren, Laborbefunde und Krankheitsverläufe inklusive der Nachbehandlung und -betreuung. Zur Datenerfassung wurde zunächst eine Computermaske im Excel-Format generiert, um die für diese Arbeit relevanten Angaben genau zu erfassen. Zur Vervollständigung der Daten wurden im Rahmen eines Follow-up die Nachbehandlungsakten der Klinik gesichtet und die niedergelassenen Ärzte, die für die Nachbehandlung und/oder -betreuung der Patientinnen zuständig waren, telefonisch kontaktiert. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis Juni 2008 und durch intensive Recherche konnte in 165 von 179 Fällen (92,2%) der Verbleib der Patientin ermittelt werden. Anschließend wurde die Excel-Datenbank erneut auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft und in das Statistikpaket SPSS 20.0 für Windows übertragen. Die Auswertung der Daten erfolgte in SPSS und Excel. Für die Auswertung und Diskussion der Ergebnisse wurden die interdisziplinäre S2k-Leitlinie der AGO sowie Publikationen u.a. aus pubmed und Medline herangezogen. Die Veröffentlichungen wurden dabei unter anderem nach Stichwörtern wie „ovarian cancer“, „ovarian cancer and prognostic factors“, „ovarian cancer and screening“, „ovarian cancer and

therapy“ gesichtet. Außerdem wurden relevante Artikel anhand der Literaturverzeichnisse anderer Veröffentlichungen ausgewählt. Abschließend wurden die Ergebnisse, Interpretationen und Diskussionen in der vorliegenden Dissertation zusammengefasst.

3.2 Auswertungskriterien

Im Erhebungsbogen wurden folgende Daten erfasst:

Persönliche Daten der Patientin wie Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, Körpergröße und -gewicht, daraus errechnet der Body-Mass-Index (BMI) sowie die Tumorentität. Das Operationsdatum wurde als Zeitpunkt der Erstdiagnose übernommen. Anhand des Operationsberichtes wurden die einzelnen operativen Prozeduren, die Tumorausbreitung, der intraoperative Lymphknotenstatus, das Vorhandensein von Aszites >500 ml und der postoperativ verbliebene Tumorrest dokumentiert. Dabei wurde zwischen makroskopischer Tumorfreiheit, Tumorrest ≤10 mm und Tumorrest >10 mm unterschieden. Zu jedem Tumor und den entfernten Strukturen lag der histopathologische Befund vor. Anhand des operativen Befundes und der Histopathologie erfolgte die Stadieneinteilung nach FIGO. Gesondert wurde die Lokalisation der Fernmetastasierung bei Patientinnen mit FIGO IV erfasst. Des Weiteren wurde die Art der primären Chemotherapie, die Anzahl der Zyklen, das Ansprechen darauf und die Teilnahme an kontrollierten Studien erfasst. Eine genaue Analyse der medikamentösen Therapie wird in einer gesonderten Dissertationsarbeit dargelegt. Außerdem wurden Daten zu weiteren Malignomen erhoben. Im Erfassungs- und Nachbeobachtungszeitraum wurde unterschieden, ob die Patientin rezidivfrei war oder mit der Erkrankung lebte. Verstarb die Patientin in diesem Zeitraum, wurde bei der Todesursache zwischen tumorbedingt und nicht-tumorbedingt unterschieden. Das progressionsfreie Überleben (PFS = progression free survival) errechnete sich aus der Differenz zwischen dem Rezidivdatum und dem Datum der Erstoperation (= Zeitpunkt der Erstdiagnose), das Gesamtüberleben (OS = overall survival) aus der Differenz zwischen dem Sterbedatum, bzw. dem Datum des letzten Kontakts, und dem Datum der Erstoperation. Beide Zeiträume wurden in Monaten dokumentiert.

3.3 Statistische Auswertungsmethoden

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der Programme Excel und SPSS for Windows Version 15.0-20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv und folgende statistische Kennwerte sind in Kapitel 4 enthalten:

- Häufigkeiten – absolut und relativ (%)
- Lagemaße: Mittelwert (arithmetisches Mittel), Median (Wert unterhalb und oberhalb dessen je die Hälfte der Messwerte liegen)
- Streuungsmaße: Spannweite = Range (Abstand zwischen dem kleinsten (Minimum) und dem größten (Maximum) Messwert)

Verschiedene statistische Rechenverfahren wurden zur Analyse eingesetzt. Um zwei Teilstichproben zu vergleichen, wurden Vierfeldertafeln gebildet. Um eine Aussage zur Signifikanz zu treffen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet, falls die Stichprobengröße zu klein war, der exakte Test nach Fisher. Der Chi-Quadrat-Test überprüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden. Um den Einfluss nicht nur einer, sondern mehrerer Variablen auf eine dichotome Zielvariable zu prüfen, wurde ein binär logistisches Regressionsmodell verwendet. Hatten die Einflussvariablen mehr als zwei Ausprägungen, wurden sie in eine Serie binärer Dummy-Variablen zerlegt. Zur Schätzung der Überlebenszeit wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet. Bei dieser Methode ist die Zeit von Interesse, die vergeht, bis ein bestimmtes Ereignis (Tod, Rezidiv) eintritt. Ist dieses Ereignis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eingetreten, nennt man diese Fälle „zensiert“. Die Überprüfung der Gleichheit der Überlebensverteilung verschiedener Gruppen erfolgte mittels des Log-rank-Tests. Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Wert = probability) bestimmt. In der Literatur gelten Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant, $p \leq 0,01$ als sehr signifikant und $p \leq 0,001$ als höchst signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnencharakteristika

Das Patientenkollektiv umfasst 179 Frauen, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.01.2006 mit der Primärdiagnose eines Ovarialkarzinoms an der Universitätsfrauenklinik Kiel behandelt wurden.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilungen hinsichtlich des Alters, der Tumorentität, des FIGO-Stadiums, der Histologie und des Gradings. Im folgenden Abschnitt werden die Charakteristika des Kollektivs näher erläutert.

	Anzahl n	% (Range)	FIGO IA-IIA n (%)	FIGO IIB-IV n(%)
Anzahl Patientinnen	179	100	27 (15,1)	152 (84,9)
Alter (Jahren)				
Median (Range)	61	(26-89)	52 (39-80)	62 (26-89)
Altersgruppen				
≤ 49. Lebensjahr	38	21,2	11 (40,7)	27 (17,8)
50.-69. Lebensjahr	97	54,2	14 (51,9)	83 (54,6)
≥ 70. Lebensjahr	44	26,6	2 (7,4)	42 (27,6)
BMI (kg/m²)				
Median (Range)	24,4	(15,8-40,4)	24,4(15,8-32,1)	24,4(16,0-40,4)
Tumorentität				
Ovarialkarzinom	164	91,6	27 (100)	137 (90,2)
Extraovarielles Ovarialkarzinom	11	6,1	.	11 (7,2)
Tubenkarzinom	4	2,2	.	4 (2,6)
Histologie				
serös-papillär	113	63,1	7 (25,9)	106 (69,7)
endometrioid	23	12,8	7 (25,9)	16 (10,5)
muzinös	7	3,9	4 (14,8)	3 (2,0)
sonstige	32	17,9	8 (29,6)	24 (15,8)
k.A.	4	2,2	1 (3,7)	3 (2,0)
Differenzierungsgrad				
G1	8	4,5	3 (11,1)	5 (3,3)
G2	76	42,5	17 (63,0)	59 (38,8)
G3/4	89	49,7	7 (25,9)	82 (53,9)
k.A.	6	3,3	.	6 (3,9)

Tabelle 2: Patientinnencharakteristika

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag das Patientinnenalter im Durchschnitt bei 60,7 Jahren, der Median betrug 61,0. Die jüngste Patientin war 26 Jahre, die älteste 89 Jahre. Abbildung 1 zeigt die genaue Altersverteilung:

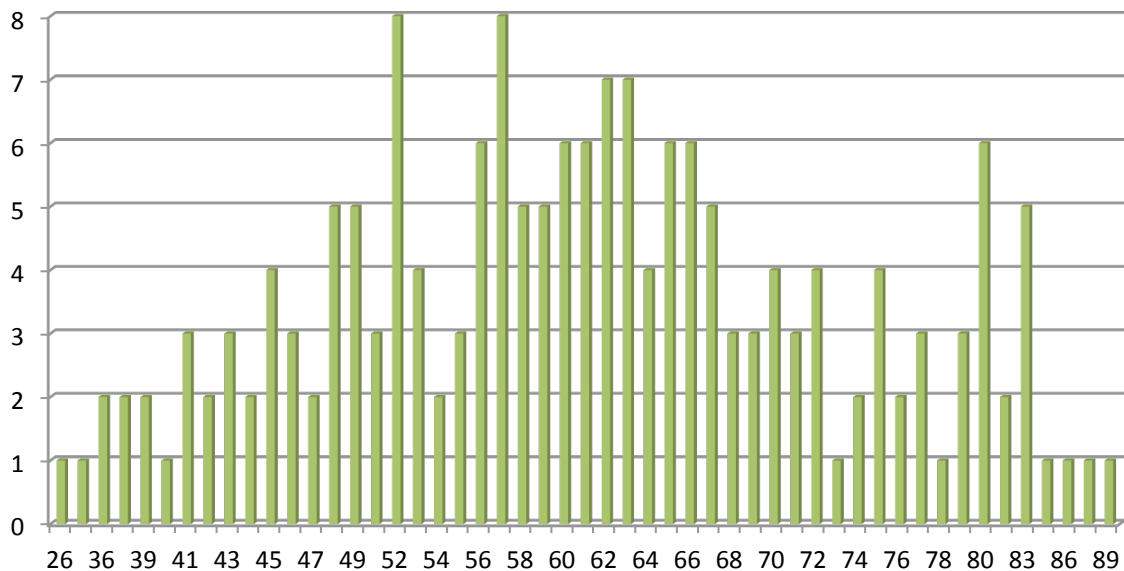


Abbildung 1: Altersverteilung in Jahren

Für die weitere statistische Auswertung wurde das Patientinnenkollektiv in drei Altersgruppen wie folgt eingeteilt:

- Alter ≤ 49 . Lebensjahr („jung“)
- Alter 50.-69. Lebensjahr („mittelalt“)
- Alter ≥ 70 . Lebensjahr („alt“)

Am häufigsten waren Frauen in der Altersgruppe zwischen dem 50.-69. Lebensjahr betroffen (n=97; 54,2%). Bis zum 49. Lebensjahr erkrankten 38 Frauen (21,2%), 44 Frauen (26,6%) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 70 Jahre und älter.

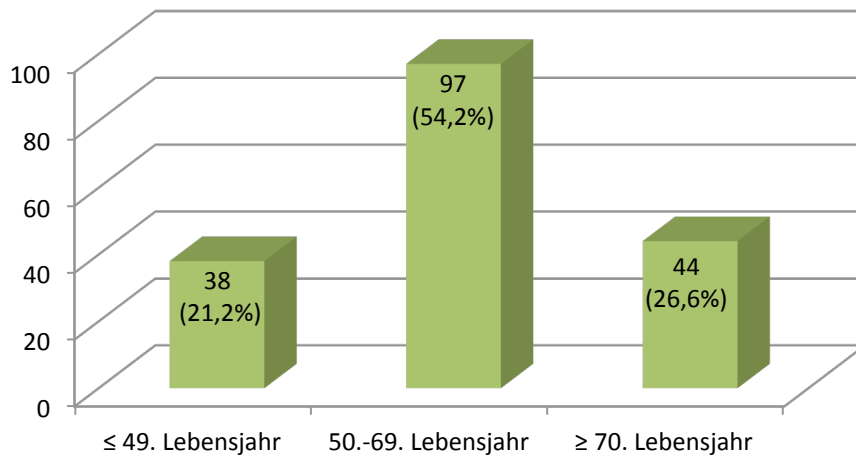


Abbildung 2: Altersgruppen

Der Großteil der Patientinnen hatte ein epitheliales Ovarialkarzinom (91,6%; n=164), sehr viel seltener kam das extraovarielle Ovarialkarzinom vor (6,2%; n=11). 2,2% (n=4) Patientinnen hatten ein Tubenkarzinom.

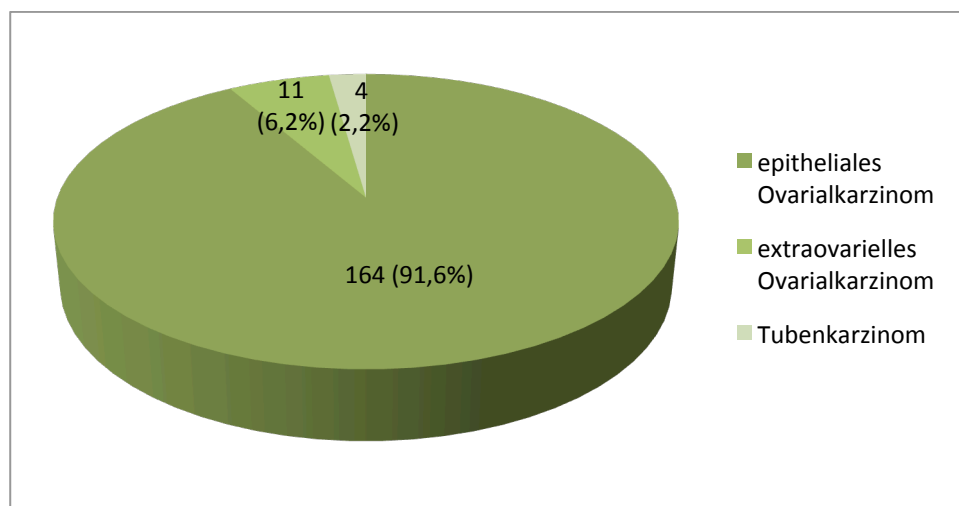


Abbildung 3: Tumorentität

Die meisten Patientinnen hatten serös-papilläre Tumoren (n=113; 63,1%). An zweiter Stelle kamen mit 17,9% (n=32) sonstige Tumoren vor, eine Zusammenfassung der

Subtypen klarzellig, gemischt, undifferenziert. An dritter Stelle waren mit 12,8% (n=23) endometrioiden Tumoren. Nur 3,9% (n=7) waren muzinöse Tumoren. In 4 (2,2%) von 179 Fällen fehlten Angaben (k.A.) bezüglich der histopathologischen Beurteilung.

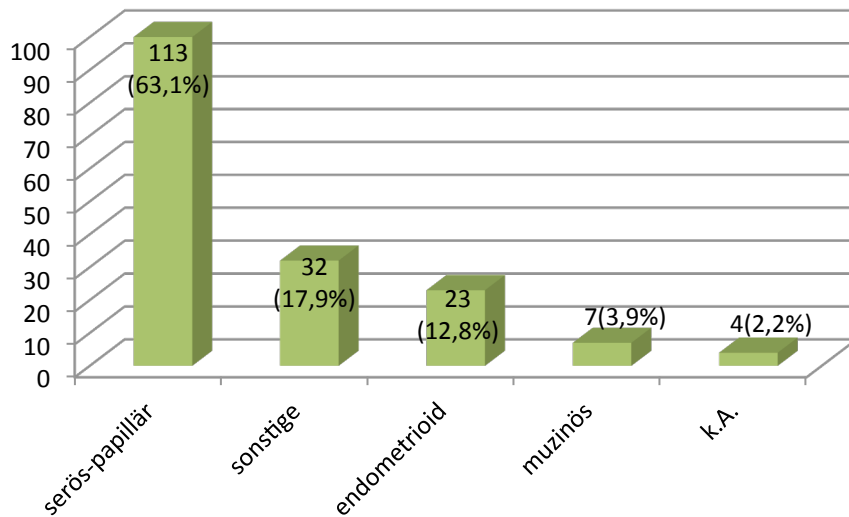


Abbildung 4: Histologische Subtypen

Das Tumor-Grading war fast immer mitangegeben (n=173; 96,6%) und zeigt, dass der Differenzierungsgrad allgemein nur in 4,5% (n=8) der Fälle gut (G1) und in 42,5% (n=76) mäßig (G2) war. Fast die Hälfte (n=89; 49,7%) der Tumoren war schlecht/nicht differenziert (G3/4).

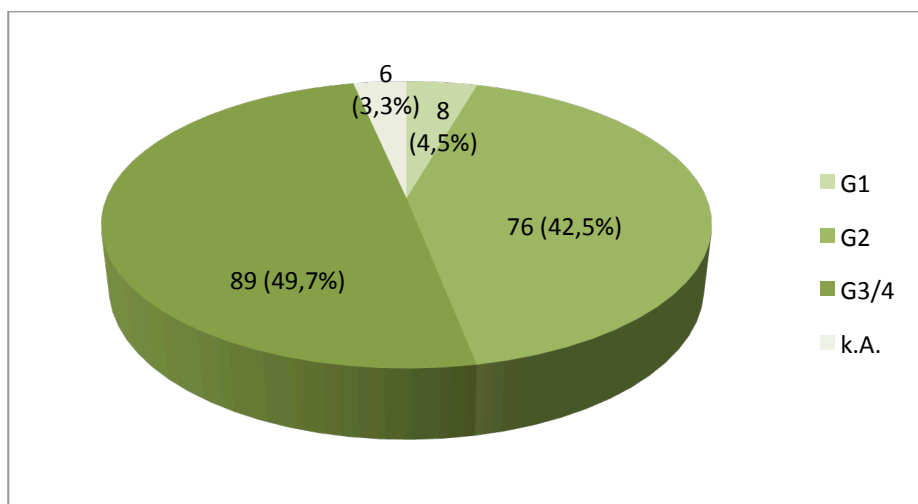


Abbildung 5: Grading

Bezogen auf das Tumorstadium kamen auch in frühen Stadien in mehr als der Hälfte der Fälle (n=17 von 27; 63,0%) mäßig differenzierte Tumoren vor, nur in drei Fällen (11,1%) war das Grading als G1 angegeben. In den fortgeschrittenen Stadien überwog die Zahl der schlecht/nicht differenzierten Tumoren deutlich (n=82 von 152; 53,9%), 38,8% (n=59) waren mäßig und nur 3,3% (n=5) gut differenziert.

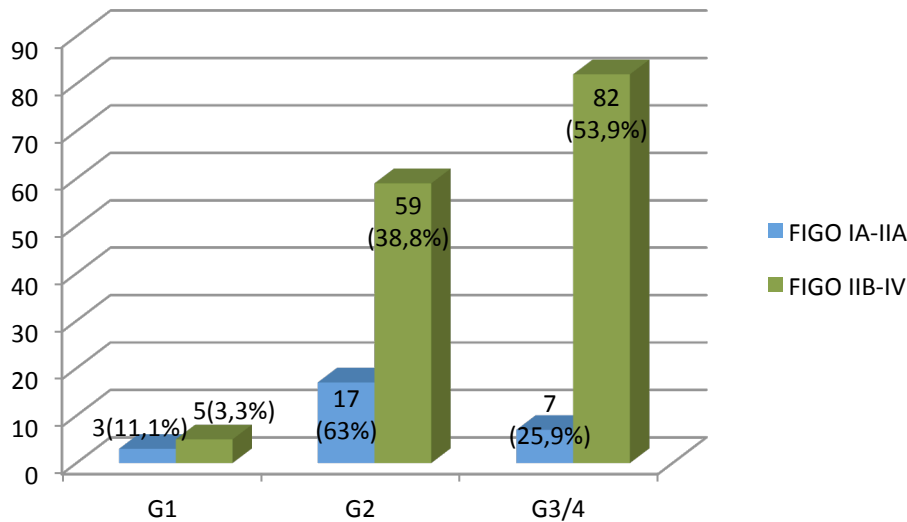


Abbildung 6: Grading, vereinfachte FIGO-Stadien

Die genaue Zuordnung zu den FIGO-Stadien erfolgte intra- bzw. postoperativ unter Berücksichtigung des pathologischen Befundes, siehe Tabelle 3.

FIGO-Stadium	Anzahl (n)	Prozent (%)
IA	7	3,9
IB	3	1,7
IC	15	8,4
IIA	2	1,1
IIB	3	1,7
IIC	7	3,9
IIIA	1	0,6
IIIB	10	5,6
IIIC	93	52,0
IV	38	21,2

Tabelle 3: FIGO-Stadien genau

52,0% (n=93) der Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung bereits ein Stadium FIGO IIIC.

21,2% (n=38) der Patientinnen wurden in das FIGO-Stadium IV eingeteilt. Bei ihnen waren außerhalb der Peritonealhöhle Metastasen aufgetreten, davon traten bei 8,4% (n=15) Metastasen an der Pleura auf, bei 5,0% (n=9) in der Leber und bei den Übrigen an anderen Stellen (Gehirn, Knochen, Lunge).

Für die folgenden Analysen wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich der FIGO-Stadien in „Frühstadium“ (FIGO IA-IIA) und „fortgeschrittenes Stadium“ (FIGO IIB-IV) aufgeteilt. 84,9% (n=152) der Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Tumorleiden, die restlichen 15,1% (n=27) wurden in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert.

FIGO-Stadium vereinfacht	Anzahl (n)	Prozent(%)
Frühstadium	27	15,1
Fortgeschrittenes Stadium	152	84,9

Tabelle 4: FIGO-Stadien vereinfacht

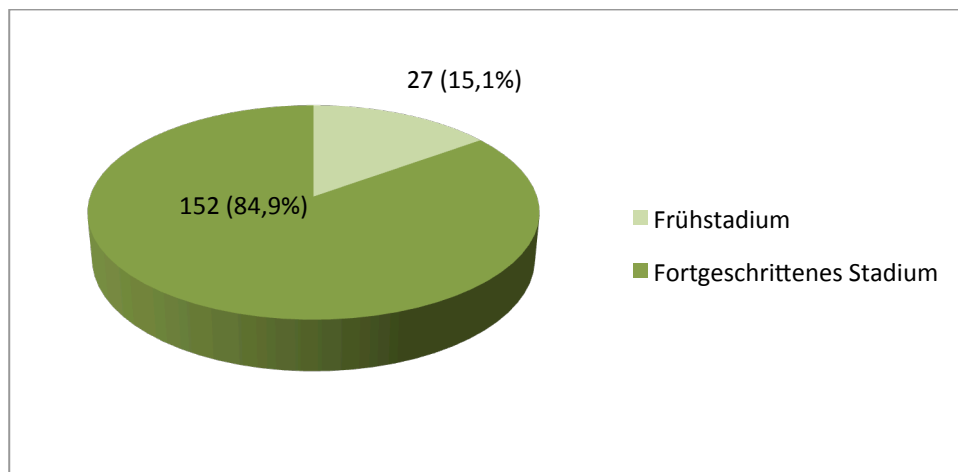


Abbildung 7: Häufigkeiten, vereinfachte FIGO-Stadien

Das epitheliale Ovarialkarzinom wurde in 90,2% (n=137) der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium entdeckt. Beim extraovariellen Ovarialkarzinom (7,2%, n=11) und Tubenkarzinom (2,6%, n=4) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung alle Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium.

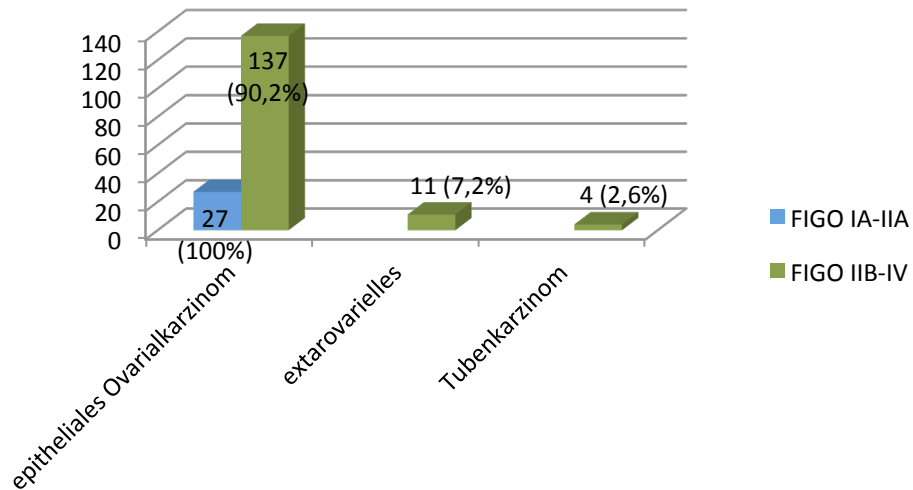


Abbildung 8: Tumorentität, vereinfachte FIGO-Stadien

Die Verteilung der FIGO Stadien in den drei Altersgruppen ergab: ein frühes Karzinom (n=27, 100%) wurde in den Altersgruppen ≤ 49 LJ und 50.-69. LJ nahezu gleich häufig diagnostiziert (n=11; 40,7% bzw. n=14; 51,9%), in der Altersgruppe der ≥ 70 -Jährigen nur zweimal (7,4%). Ein fortgeschrittenes Karzinom (n=152, 100%) hatten die Patientinnen in der ersten Altersgruppe 27 mal (17,8%), in der zweiten Altersgruppe 83 mal (54,6%). Bei den ≥ 70 -Jährigen wurde in 42 Fällen (27,6%) ein fortgeschrittenes Stadium festgestellt.

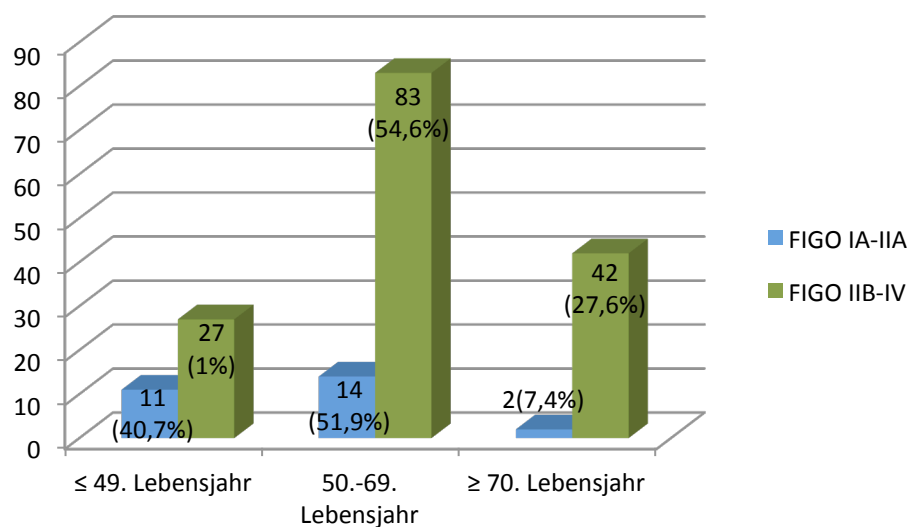


Abbildung 9: Altersverteilung, vereinfachte FIGO-Stadien

Altersgruppen		FIGO IA-IIA	FIGO IIB-IV
≤ 49 . Lebensjahr	Anzahl (n)	11	27
	Prozent (%)	40,7	17,8
50.-69. Lebensjahr	Anzahl (n)	14	83
	Prozent (%)	51,9	54,6
≥ 70 . Lebensjahr	Anzahl (n)	2	42
	Prozent (%)	7,4	27,6
Gesamt	Anzahl (n)	27	152
	Prozent (%)	100	100

Tabelle 5: Altersverteilung, vereinfachte FIGO-Stadien

4.2 Operative Prozeduren

164 (91,6%) von 179 Patientinnen aus dem Kollektiv wurden primär operiert. 7 (3,9%) Patientinnen wurden aufgrund ihrer schwerwiegenden Vorerkrankungen, weitere 7 (3,9%) aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums mit sehr schlechtem Allgemeinzustand nicht operiert. Zu einer Patientin (0,6%) konnten keine Angaben gemacht werden.

Abbildung 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Erstoperation (= Erstdiagnose, s.o.) im Erfassungszeitraum von 1996-2006:

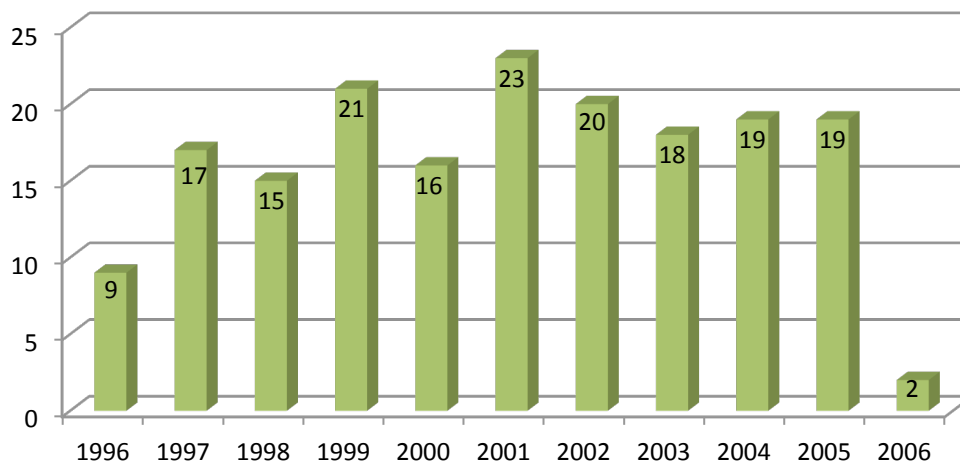


Abbildung 10: Anzahl der Erstoperationen je Kalenderjahr

Im Durchschnitt wurden 17,7 Patientinnen pro Jahr operiert. Nicht mit einberechnet in den Jahresdurchschnitt wurden die 2 operierten Patientinnen von 2006, denn die Datenerhebung endete nach Januar 2006 bezüglich der Primär-OP.

Einen Überblick über die durchgeführten operativen Maßnahmen gibt Tabelle 6:

Operative Prozeduren	FIGO IA-IIA	FIGO IIB-IV
Gesamt n=164 (100%)	27 (16,5)	137 (83,5)
Adnektomie		
nein	-	16 (11,7)
ja	27 (100)	121 (88,3)
-----	-----	-----
einseitig	-	4 (2,9)
beidseits	27 (100)	107 (78,1)
bereits früher erfolgt	-	10 (7,3)
Abdominal Hysterektomie		
nein	1 (3,7)	40 (29,2)
ja	24 (88,9)	77 (56,2)
bereits früher erfolgt	2 (7,4)	20 (14,6)
Omentektomie		
nein	3 (11,1)	15 (10,9)
ja	24 (88,9)	122 (89,1)
Paraaortale Lymphonodektomie		
nein	15 (55,6)	114 (83,2)
ja	12 (44,4)	23 (16,8)
Pelvine Lymphonodektomie		
nein	11 (40,7)	99 (72,3)
ja	16 (59,3)	38 (27,7)
Resektion Douglasperitoneum		
nein	26 (96,3)	106 (77,4)
ja	1 (3,7)	31 (22,6)
Darmteilresektion		
nein	-	107 (78,1)
ja	-	30 (21,9)

Tabelle 6: Operative Prozeduren

Operative Prozeduren beim frühen Ovarialkarzinom (FIGO IA – IIA)

Per Laparotomie wurde durchgeführt: bei allen 27 Patientinnen (100%) eine Adnektomie beidseits, bei 24 Patientinnen (88,9%) eine Hysterektomie (bei zwei Patientinnen (7,4%) war dies bereits früher aus anderen Gründen durchgeführt worden, bei einer Patientin (3,7%) wurde die Gebärmutter belassen) und bei 24 Frauen (88,9%) eine Omentektomie. Die systematische paraaortale Lymphonodektomie erfolgte bei insgesamt 12 Patientinnen (44,4%). Alle 12 Patientinnen (44,4%), bei denen eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, erhielten auch eine pelvine Lymphonodektomie. Eine rein pelvine Lymphonodektomie erfolgte viermal (14,8%), weshalb sich eine Gesamtanzahl von 16 (59,3%) für die pelvine Lymphonodektomie ergibt. In einem Fall (3,7%) wurde eine großflächige Resektion des Douglasperitoneums beschrieben.

Operative Prozeduren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB – IV)

Von den 152 (100%) Patientinnen wurden 137 (90,1%) primär operiert, die übrigen 15 (9,9%) Patientinnen erhielten lediglich eine Probebiopsie zur Diagnosesicherung. Bei 121 (88,3%) von 137 Patientinnen wurde eine Adnektomie durchgeführt, in 107 Fällen (78,1%) beidseits, in 4 Fällen (2,9%) nur einseitig und in 10 Fällen (7,3%) war bereits früher ein Ovar entfernt worden, das zweite wurde dann bei diesem Eingriff entfernt. Die Mitnahme des Uterus erfolgte bei 77 Patientinnen (56,2%), 20 (14,6%) waren bereits zum Zeitpunkt des Eingriffs hysterektomiert (meist aufgrund myomatöser Veränderungen). Das Omentum majus wurde in 122 Fällen (89,1%) entfernt, eine ausgedehnte Resektion des Douglasperitoneums erfolgte in 31 Fällen (22,6%). Bei 30 Patientinnen (21,9%) war eine Resektion des Darmes zur Senkung der Tumorlast nötig, zwischen Dünn- oder Dickdarmresektion wurde nicht unterschieden. Auch Patientinnen dieses Tumorstadiums wurden nur teilweise lymphonodektomiert. 22 Patientinnen (16,1%) erhielten eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, bei 16 (11,7%) wurden nur die pelvinen Lymphknoten entfernt (Gesamtzahl der pelvinen Lymphonodektomie: 38 (27,7%)). Bei einer Patientin (0,7%) wurden nur die paraaortalen Lymphknoten entfernt (Gesamtzahl der paraaortalen Lymphonodektomie: 23 (16,8%)).

4.3 Intraoperative Befunde

Eine Übersicht gibt Tabelle 7:

Intraoperativer Situs	FIGO IA-IIA	FIGO IIB-IV
Gesamt n=164 (100%)	27 (16,5)	137 (83,5)
Aszites		
nein	23 (85,2)	60 (43,8)
ja	3 (11,1)	65 (47,4)
k.A.	1 (3,7)	12 (8,8)
Peritonealkarzinose		
nein	27 (100)	19 (13,9)
ja	.	117 (85,4)
k.A.		1 (0,7)
Tumorrest		
kein	27 (100)	32 (23,4)
1-10mm	.	46 (33,6)
>10mm	.	55 (40,1)
k.A.	.	4 (2,9)

Tabelle 7: Intraoperative Befunde

Im Frühstadium war in 3 (11,1%) von 27 Fällen Aszites vorhanden, einmal fehlten die Angaben (3,7%). Im fortgeschrittenen Tumorstadium fiel in 65 (47,4%) von 137 Fällen Aszites auf, in diesem Kollektiv wurde in 8,8% der Fälle (n=12) keine Angaben (k.A.) gemacht.

Im Frühstadium gab es definitionsgemäß keine Peritonealkarzinose, im fortgeschrittenen Stadium wurde in 85,4% der Fälle (n=117) eine Peritonealkarzinose beobachtet.

Außerhalb der Peritonealhöhle fielen bei 21,2% (n=38) aller Patientinnen Metastasen auf, sie wurden somit FIGO IV klassifiziert. Davon traten bei 15 (39,5%) der FIGO IV klassifizierten Patientinnen Metastasen an der Pleura auf, bei 9 (23,7%) in der Leber und bei den Übrigen an anderen Stellen (Gehirn, Knochen, Lunge).

Postoperativ verbliebene Tumormassen zeigten sich definitionsgemäß im Frühstadium in keinem der Fälle. Alle 27 (100%) Patientinnen wurden komplett reseziert. Im fortgeschrittenen Tumorstadium gelang dies in 32 (23,4%) der 137 Fälle. Ein Tumorrest von 1-10 mm verblieb bei 46 (33,6%) Patientinnen, bei 55 (40,1%) war der Tumorrest >10 mm. In 2,9% (n=4) der Fälle fehlten die Angaben.

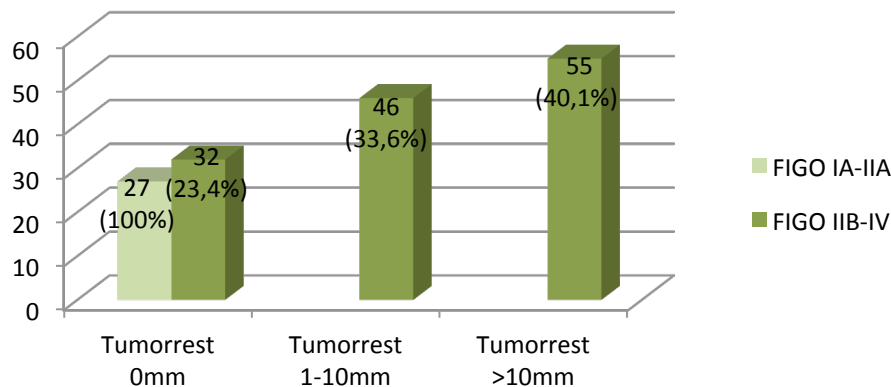


Abbildung 11: postoperativer Tumorrest

4.4 Operative Prozeduren – Leitliniengerechte Anwendung?

Wie unter 2.7 bereits vorgestellt, hat die AGO Kommission Ovar bestimmte Handlungsempfehlungen für das operative Vorgehen beim Ovarialkarzinom entwickelt [AGO 2007]. Inwieweit das vorliegende Patientenkollektiv „nach Standard“, also optimal operiert wurde, soll genauer erläutert werden.

Im Hinblick auf das gesamte primär operierte Patientenkollektiv (n=164, 100%) wurden nur 20,7% (n=34) aller Patientinnen nach „Standard“ operiert. Zählt man die Patientinnen hinzu, bei denen nur ein Item (Operationsschritt) fehlte, waren es 33,5% (n=55). Die am häufigsten fehlenden Operationsschritte waren die paraaortale und die pelvine Lymphonodektomie.

Da der Zeitraum der Datenerhebung begann, bevor diese Handlungsempfehlung herausgegeben wurde, sollten diese Ergebnisse genauer differenziert werden:

OP 1996-2000:

Zu diesem Zeitpunkt wurden diese einheitlichen Handlungsempfehlungen erst entwickelt, von einem Vorgehen nach „Standard“ kann deshalb nur mit Vorsicht und allenfalls retrospektiv gesprochen werden. Insgesamt wurden 71 Patientinnen (43,3%) zwischen 1996 und 2000 operiert, davon erhielten nur 2 (2,8%) ein komplettes operatives Staging (hinsichtlich der später herausgegebenen Empfehlungen für das operative Vorgehen). Nimmt man hier die Patientinnen, bei denen ein Item fehlte hinzu, erhöht sich der Anteil auf 22,5% (n=16).

OP 2001-2006:

Zwischen 2001 bis 2006 wurden 93 Patientinnen (56,7%) operiert. In diesem Zeitraum wurden davon 32 (34,4%) Patientinnen nach Standard operiert. Der Anteil erhöht sich auf 42,0% (n=39), zählt man die Patientinnen hinzu, bei denen wiederum ein Item fehlte. Da sich die Handlungsempfehlungen nach dem Tumorstadium richten, muss die Frage nach dem operativen Vorgehen beim vorliegenden Patientenkollektiv auch diesbezüglich betrachtet werden.

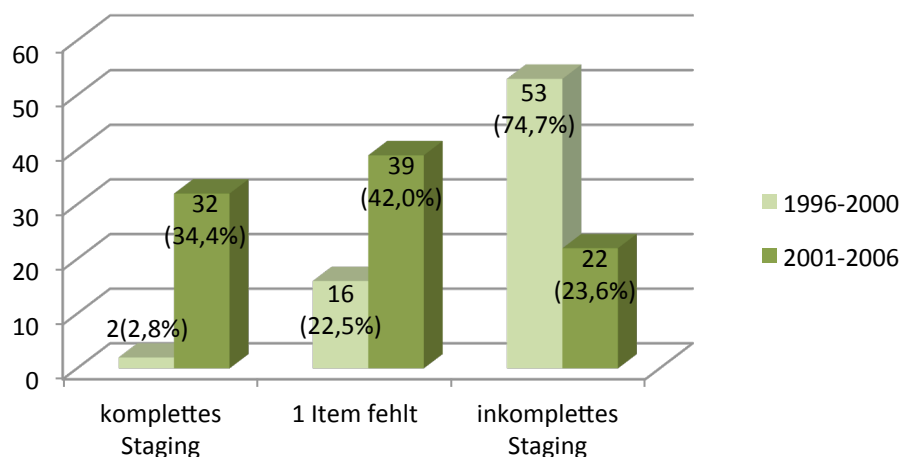


Abbildung 12: OP „nach Standard“ vor/nach 2001

Frühes Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIA):

Von den insgesamt 27 (100%) Patientinnen (10 vor 2001, 17 nach 2001), die an einem frühen Ovarialkarzinom erkrankten, erhielten 12 (44,4%) ein komplettes operatives Staging. Nimmt man die Patientinnen hinzu, bei denen ein Item (pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie) fehlte, erhöht sich der Anteil auf 59,3% (n=16).

Von den 10 vor 2001 operierten Patientinnen erhielt nur eine Frau ein komplettes Staging (10%), bei 4 Frauen (40%) fehlte ein Item. Fand die OP nach 2001 statt, zeigte sich, dass 11 (64,7%) der 17 Patientinnen ein vollständiges Staging erhielten, bei den restlichen 6 (35,3%) fehlte sowohl die paraaortale als auch die pelvine Lymphonodektomie. Eine Zunahme der Anzahl an Patientinnen mit komplettem Staging von 10% auf 64,7% konnte beobachtet werden.

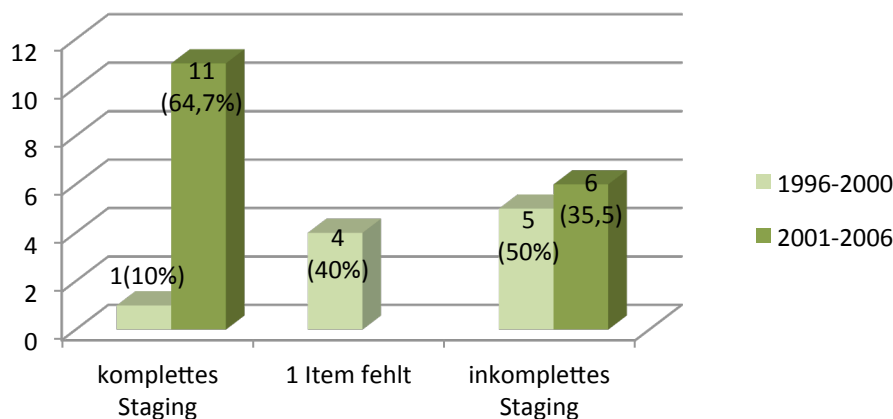


Abbildung 13: FIGO IA-IIA; Entwicklung OP vor/nach 2001

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV):

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom empfiehlt die Leitlinie ein Tumordebulking mit dem Ziel der größtmöglichen Tumorresektion. Eine Einteilung, bezogen auf die Größe des postoperativen Tumorrestes (=0; 1-10 mm; >10 mm), wurde für dieses Kollektiv vorgenommen (siehe 2.5). 137 (90,1%) von 152 Patientinnen wurden im gesamten Zeitraum primär operiert. Die restlichen 15 Patientinnen (9,9%) erhielten lediglich eine Probeentnahme zur Diagnosesicherung.

Von 1996-2000 wurden 57 Patientinnen (41,6%), von 2001-2006 76 Patientinnen (55,4%) operiert. Von 1996-2000 erhielten 13 (22,8%) der 57 Patientinnen eine Komplettresektion, von 2001-2006 konnte der Anteil auf 25,0% (19 von 76) gesteigert werden. Die Anzahl der Patientinnen mit einem Tumorrest von bis zu 10 mm betrug im Zeitraum bis 2001 16 (28,1%) von 57, nach 2001 30 (39,5%) von 76. Die Zahl der Patientinnen mit einem Tumorrest >10 mm blieb vor (28 Fälle (49,1%)) bzw. nach 2001 (27 Fälle (35,5%)) nahezu konstant. Insgesamt ist zu vermerken, dass sich das operative Vorgehen hinsichtlich des postoperativ verbliebenen Tumorrestes verbessert hat.

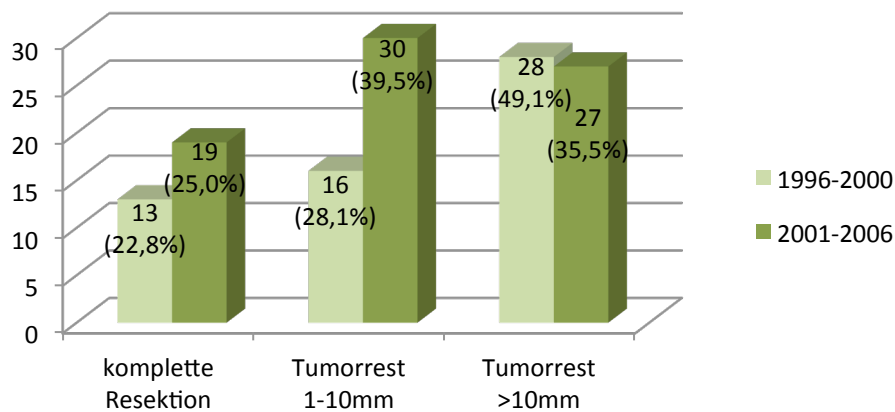


Abbildung 14: FIGO IIB-IV; Entwicklung OP vor/nach 2001

4.5 Das operative Outcome – Prognosefaktoren für optimale Zytoreduktion

Der postoperative Tumorrest ist neben dem FIGO-Stadium der wichtigste Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Deshalb gilt als oberstes Ziel der operativen Therapie die makroskopische Komplettresektion auf einen Tumorrest von 0 mm. Alle 27 Patientinnen mit einem frühen Tumorstadium (FIGO IA-IIA) wurden makroskopisch tumorfrei operiert, von den 137 primär operierten Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (FIGO IIB-IV) waren es 32 (23,4%). 46 Frauen (33,6%) hatten einen Tumorrest von 1-10 mm und bei 55 (40,1%) war der verbliebene Tumorrest >10 mm. Bei 4 Patientinnen (2,9%) fehlten Angaben bezüglich des postoperativen Tumorrestes.

postoperativer Tumorrest	FIGO IA-IIA	FIGO IIB-IV
kein	27 (100)	32 (23,4)
1-10 mm	.	46 (33,6)
>10 mm	.	55 (40,1)
k.A.	.	4 (2,9)
Gesamt 164 (100%)	27 (16,5)	137 (83,5)

Tabelle 8: postoperativer Tumorrest

Es stellte sich die Frage, ob gewisse prä-, intra-, oder postoperative Befunde mit der Größe des postoperativen Tumorrestes korrelieren. Dafür wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt: postoperativer Tumorrest =0 mm, bzw. >1 mm. Als präoperative Faktoren wurden Alter, BMI und das Vorhandensein eines zweiten Malignoms untersucht. Intraoperative Faktoren waren das Vorhandensein von Aszites (>500 ml), eine durchgeführte Lymphonodektomie und das operative Vorgehen nach Standard. Als postoperative Faktoren galten das Tumorstadium, nach histopathologischer Untersuchung die Histologie und das Grading.

Eine Analyse mit Hilfe eines binär logistischen Regressionsmodells ergab folgendes:

Univariat

Multivariat

Parameter	Chi ²	p	Parameter	Regressions koeff. B	P
Altersgruppen	18,553	0,001	Alter <49 vs. 50-69	,124	0,842
BMI	3,550	0,965	Alter 50-69 vs. >70	,337	0,674
Zweitmalignom	5,559	0,474	Aszites (> 500 ml) n vs. j	2,237	< 0,0001
Aszites (> 500 ml)	43,972	< 0 ,0001	Lymphonodektomie j vs. n	-2,377	0,001
Lymphonodektomie	50,655	< 0 ,0001	OP nach Standard j vs. n	,609	0,402
OP nach Standard	41,986	< 0 ,0001	Grading G1 vs. G3	-2,144	0,084
FIGO-Stadium	63,720	< 0 ,0001	Grading G2 vs. G3	- ,706	0,162
Histologie	30,341	< 0 ,0001	endometrioid vs. serös-pap.	-1,963	0,003
Grading	6,885	0,142	muzinös vs. serös-pap.	-1,869	0,101
			sonstige vs. serös-pap.	-1,464	0,015

Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten und multivarianten Analyse

In der univariaten Analyse waren statistisch signifikant: das Alter ($p=0,001$), das Fehlen von Aszites ($p<0,0001$), die durchgeführte Lymphonodektomie ($p<0,0001$), das FIGO-Stadium, die Histologie ($p<0,0001$) und das operative Vorgehen nach Standard ($p<0,0001$). In der multivariaten Analyse blieben signifikant die durchgeführte Lymphonodektomie ($p=0,001$) und das Fehlen von Aszites ($p<0,0001$). Zu bedenken ist, dass die Lymphonodektomie überdurchschnittlich häufig in Frühstadien durchgeführt wurde und genau diese Gruppe von Patientinnen definitionsgemäß präoperativ geringe Tumormassen hatte. Bezüglich des Gradings ließ sich in der multivariaten Analyse eine Tendenz erkennen, erreichte aber das Signifikanzniveau nicht (G1 vs. G3: $p=0,084$; G2 vs. G3: $p=0,162$). Keinen signifikanten Vorteil zeigten in der multivariaten Analyse eine bestimmte Altersgruppe und das operative Vorgehen nach Standard. Bezüglich der Histologie ergab sich, dass ein optimales Operationsergebnis signifikant häufiger bei Frauen mit endometrioiden oder sonstig differenzierten Tumoren als mit serös-papillären oder muzinösen Tumoren erreicht wurde.

Keine der präoperativ feststellbaren Faktoren lassen somit eine Aussage bezüglich des postoperativen Tumorrestes eindeutig zu.

4.6 Überlebensanalyse und Prognosefaktoren

In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier waren für das Gesamtkollektiv das FIGO-Stadium, das Alter, der histologische Typ, das Grading, das Vorhandensein von Aszites (>500 ml), die Lymphonodektomie, der postoperative Tumorrest und die operative Therapiequalität signifikante Prognosefaktoren für das OS und PFS. Nicht signifikant waren der BMI und das Vorhandensein eines Zweitmalignoms.

Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 109 (60,9%) der 179 eingeschlossenen Patientinnen tumorbedingt verstorben. Weitere 6 (3,4%) Patientinnen waren aus einer anderen Ursache verstorben. Informationen bezüglich des Überlebens konnten bei 14 (7,8%) Patientinnen nicht mehr erhoben werden (lost to follow up). Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS = overall survival) betrug beim Gesamtkollektiv 37,0 Monate (95% KI: 31,4 – 42,6), das mediane progressionsfreie Überleben (PFS = progression free survival) 13,0 Monate (95% KI: 11,0 – 15,0).

4.6.1 FIGO-Stadium

Getrennt betrachtet ergibt sich für die Gruppe FIGO IA-IIA ein mittleres OS von 97,8 Monaten (95% KI: 79,1 - 116,4), ein mittleres PFS von 90,1 Monaten (95% KI: 70,3 – 109,9). Eine Angabe des medianen OS/PFS war nicht möglich, da dieser zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht wurde. Das mediane OS der Gruppe FIGO IIB-IV betrug 32,0 Monate (95% KI: 27,8 – 36,2), das PFS belief sich auf 11,0 Monate (95% KI: 9,8 – 12,2).

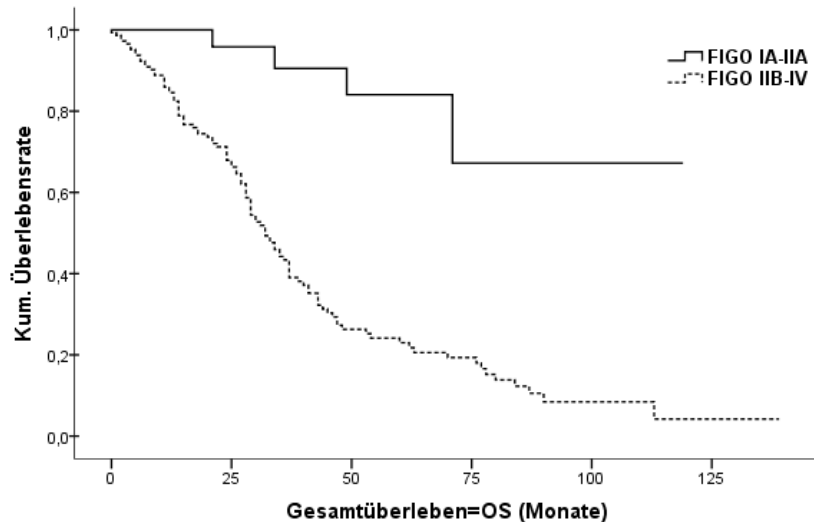


Abbildung 15: : OS nach Kaplan-Meier je nach FIGO-Stadium (log-rank: $p < ,001$)

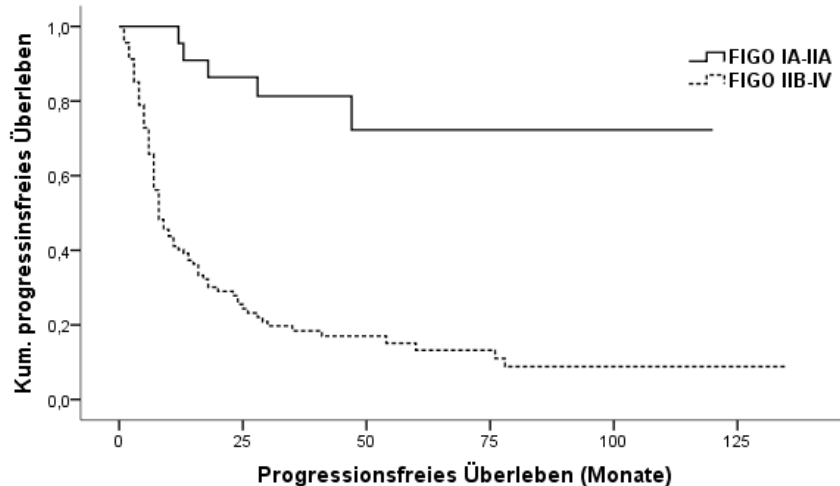


Abbildung 16: PFS nach Kaplan-Meier je nach FIGO Stadium (log-rank: $p < 0,001$)

4.6.2 Alter

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein signifikanter Prognosefaktor für das OS ($p=0,002$) und PFS ($p<0,001$). Das Gesamtkollektiv wurde, wie bereits oben beschrieben, in drei Altersklassen unterteilt. Junge Frauen (bis zum 49. Lebensjahr) lebten deutlich länger und hatten ein längeres progressionsfreies Intervall: medianes OS 49 Monate (95% KI: 28,7 – 69,3), medianes PFS 21 Monate (95% KI: 0,0 – 52,3). Die Frauen in der Gruppe zwischen 50 und 69 Jahren hatten noch ein medianes OS von 36 Monaten (95% KI: 29,1 – 42,9), ab dem 70. Lebensjahr betrug es nur noch 27 Monate (95% KI: 13,9 – 40,1). Das mediane PFS in der Gruppe der 50- bis 69-Jährigen belief sich auf 13 Monate (95% KI: 9,0 – 16,9). Ab dem 70. Lebensjahr betrug das mittlere PFS 12,7 Monate (95% KI: 5,9 – 19,6).

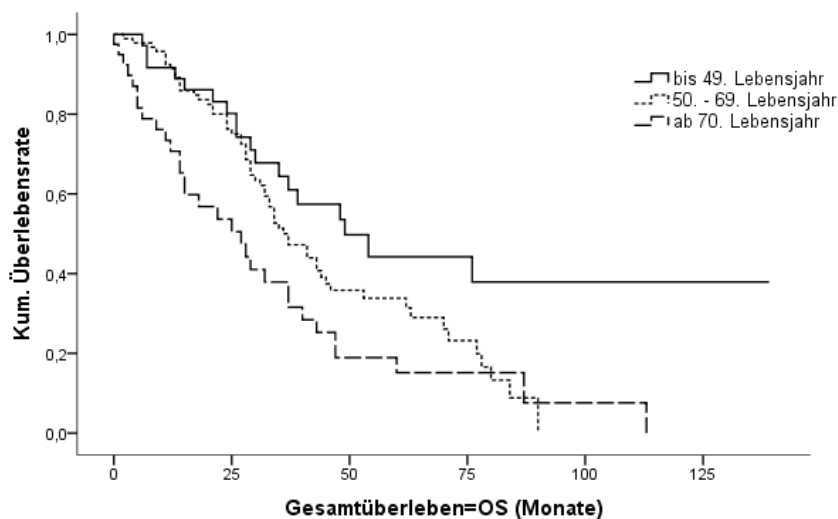


Abbildung 17: OS nach Kaplan-Meier je Altersgruppe (log-rank $p=0,002$)

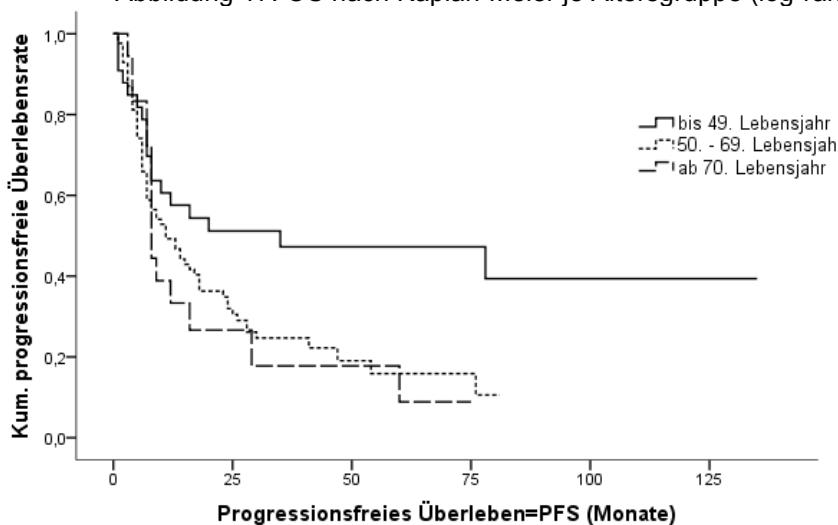


Abbildung 18: PFS nach Kaplan-Meier je Altersgruppe (log-rank $p<0,001$)

4.6.3 Histologie

Beim Vergleich der histologischen Tumortypen serös-papillär, endometrioid, muzinös und sonstige zeigte sowohl das OS ($p=0,004$), als auch das PFS ($p<0,001$) einen signifikanten Unterschied. Der Großteil des Kollektivs hatte ein serös-papilläres Ovarialkarzinom ($n=113$) und mit einem medianen OS von 33 Monaten (95% KI: 28,3 – 37,7) die kürzeste Überlebenszeit. Es folgten die sonstigen Typen ($n=32$) mit 37 Monaten (95% KI: 25,8 – 48,2) und die endometrioiden Typen ($n=23$) mit 77 Monaten (95% KI: 54,9 – 99,0). Das kürzeste mediane PFS hatte wiederum die Gruppe mit den serös-papillären Tumoren mit 12 Monaten (95% KI: 10,4 – 13,6), es folgten die sonstigen Typen mit 13 Monaten (95% KI: 10,3 – 15,7) und die endometrioiden mit 38 Monaten (95% KI: 8,3 – 67,7). Die Gruppe mit dem muzinösen Tumortyp ist mit nur 7 Fällen sehr klein, außerdem traten 4 der 7 Fälle in der Gruppe FIGO IA-IIA auf, weshalb sich ein ungewöhnlich langes mittleres Gesamtüberleben von 102,9 Monaten (95% KI: 73,6 – 132,2) erklärt.

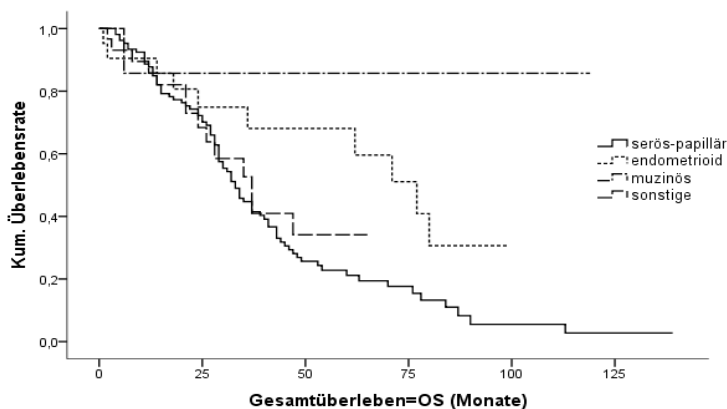


Abbildung 19: OS nach Kaplan-Meier je nach histolog. Subtyp (log-rank $p=0,004$)

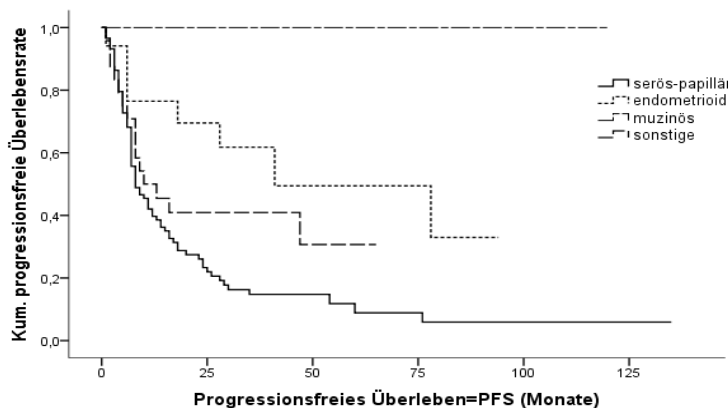


Abbildung 20: PFS nach Kaplan-Meier je nach histolog. Subtyp (log-rank $p<0,001$)

4.6.4 Grading

Auch der Differenzierungsgrad war ein signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($p=0,028$) und das progressionsfreie Überleben ($p=0,005$). Bei gut differenzierten Tumoren (G1) belief sich das mittlere OS auf 90 Monate, das mittlere PFS auf 80 Monate. Mäßig differenzierte Tumoren (G2) erreichten ein medianes OS von 37 Monaten (95% KI: 29,1 – 44,9) und ein medianes PFS von 13 Monaten (95% KI: 8,9 – 17,1). Schlecht/nicht differenzierte (G3/4) ein medianes OS von 33 Monaten (95% KI: 26,4 – 39,6) sowie ein medianes PFS von 12 Monaten (10,4 – 13,6).

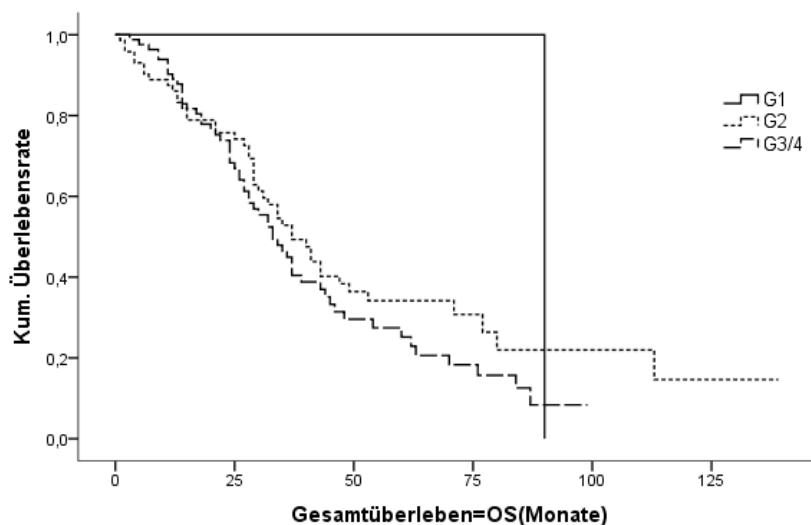


Abbildung 21: OS nach Kaplan-Meier je nach Grading (log-rank $p=0,028$)

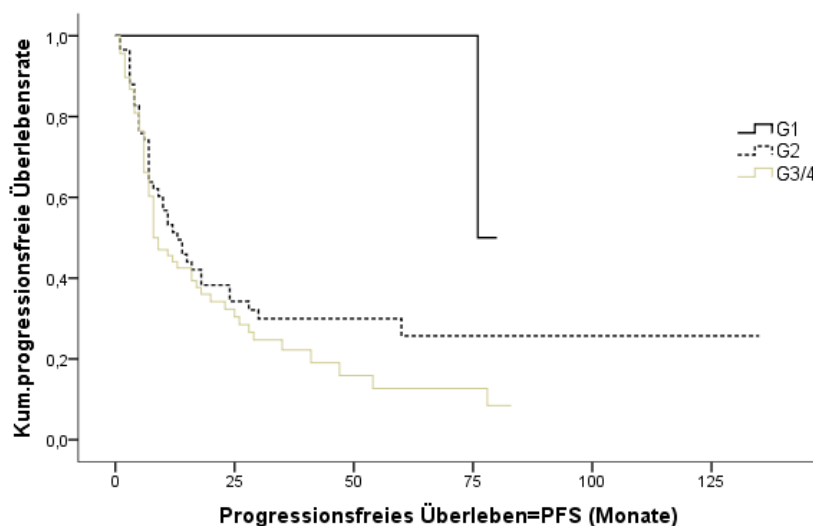


Abbildung 22: PFS nach Kaplan-Meier je nach Grading (log-rank $p=0,005$)

4.6.5 Aszites

Einen signifikanten Zusammenhang gab es zwischen der Aszitesmenge und dem Gesamtüberleben ($p < 0,001$) bzw. dem progressionsfreien Überleben ($p < 0,001$). Bei einer Menge von mehr als 500 ml verkürzte sich das mediane OS von 60 Monaten (95% KI: 40,4 – 79,6) auf 28 Monate (95% KI: 24,1 – 31,9), das mediane PFS von 28 Monaten (95% KI: 17,3 – 38,4) auf 11 Monate (95% KI: 9,7 – 12,3).

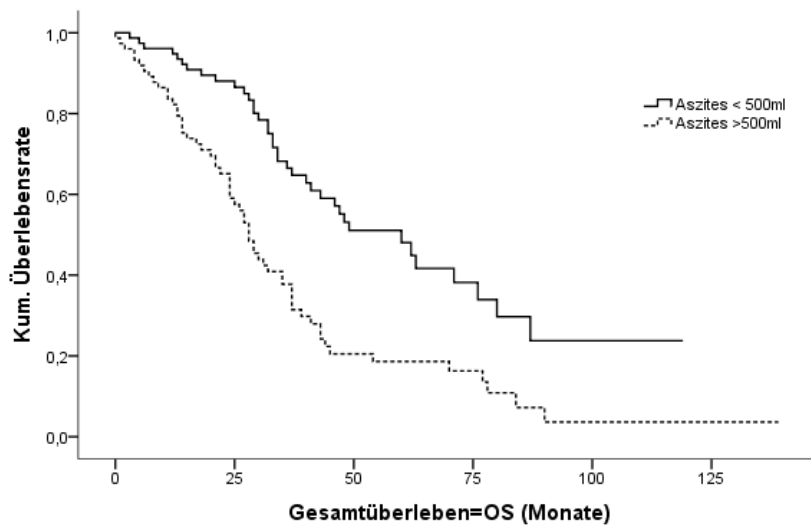


Abbildung 23: OS nach Kaplan-Meier bei Aszites (log-rank $p < 0,001$)

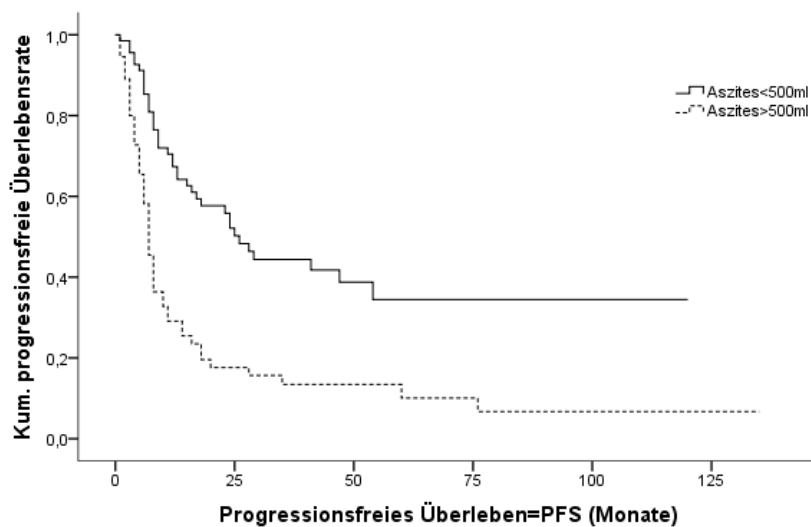


Abbildung 24: PFS nach Kaplan-Meier bei Aszites (log-rank $p < 0,001$)

4.6.6 Lymphonodektomie

30,7% (n=55) aller Patientinnen wurden lymphonodektomiert. Die Durchführung einer systematischen Lymphonodektomie korrelierte mit einem signifikant besseren Überleben: gesamt ($p=0,001$), progressionsfrei ($p<0,001$). Bei durchgeführter systematischer Lymphonodektomie erhöhte sich das mediane OS von 33 auf 60 Monate (95% KI: 28,2 – 37,8 und 46,0 – 73,9), das mediane PFS von 11 auf 32 Monate (95% KI: 9,6 – 12,4 und 21,5 – 42,5).

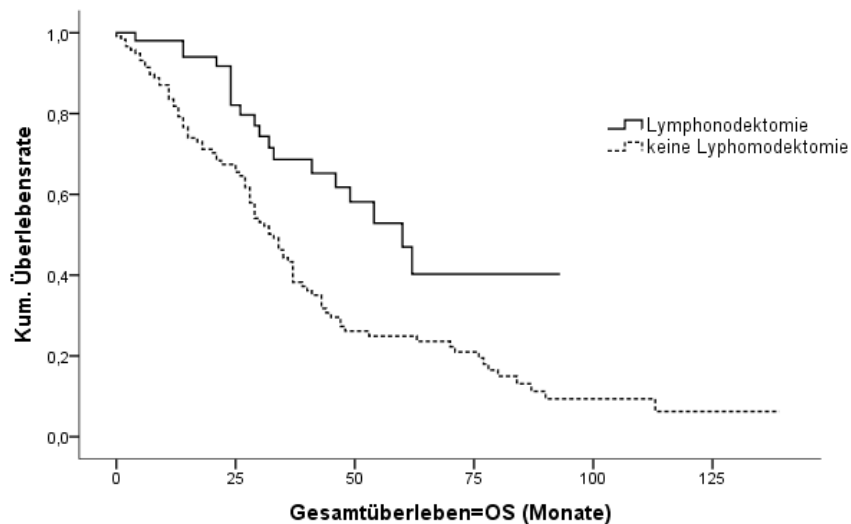


Abbildung 25: OS nach Kaplan-Meier bei Lymphonodektomie (log-rank $p=0,001$)

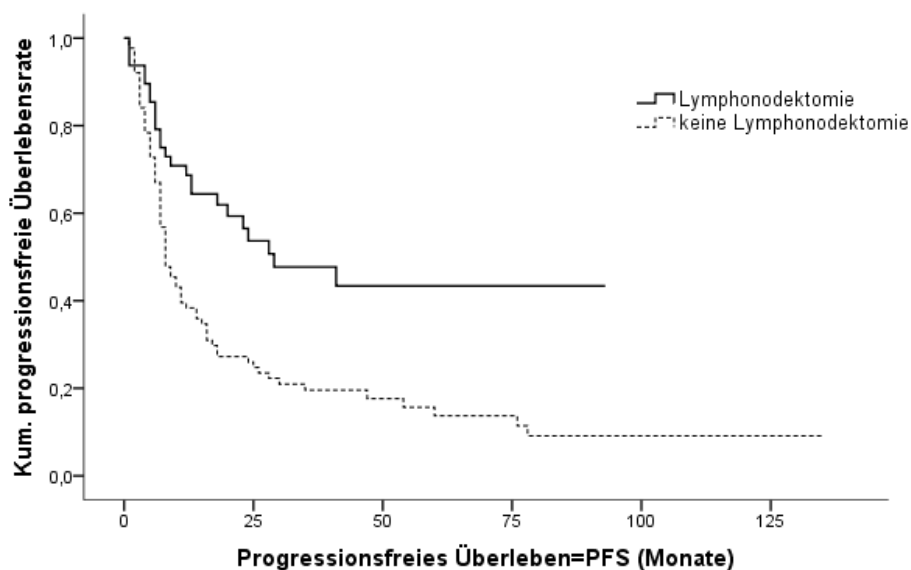


Abbildung 26: PFS nach Kaplan-Meier bei Lymphonodektomie (log-rank $p<0,001$)

4.6.7 Postoperativer Tumorrest

Ein signifikanter Zusammenhang bestand auch zwischen der Größe des postoperativ verbliebenen Tumorrestes und dem OS ($p < 0,001$) bzw. PFS ($p < 0,001$). Die optimal operierten Patientinnen (postop. Tumorrest = 0 mm) hatten mit 76 Monaten (95% KI: 58,7 – 93,3) ein mehr als doppelt so langes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu denen mit einem postoperativem Tumorrest von 1-10 mm (OS 29 Monate; 95% KI: 21,7 – 36,3) und >10 mm (OS 28 Monate; 95% KI: 24,8 – 31,2). Das mittlere progressionsfreie Überleben belief sich in der Gruppe mit einem postop. Tumorrest = 0 mm auf 71,1 Monate. Die Gruppe mit einem postop. Tumorrest von 1-10 mm hatte ein medianes PFS von 11 Monaten (95% KI: 10,1 – 11,9). Bei einem postop. Tumorrest >10 mm war das mediane PFS 9 Monate (95% KI: 6,9 – 11,0).

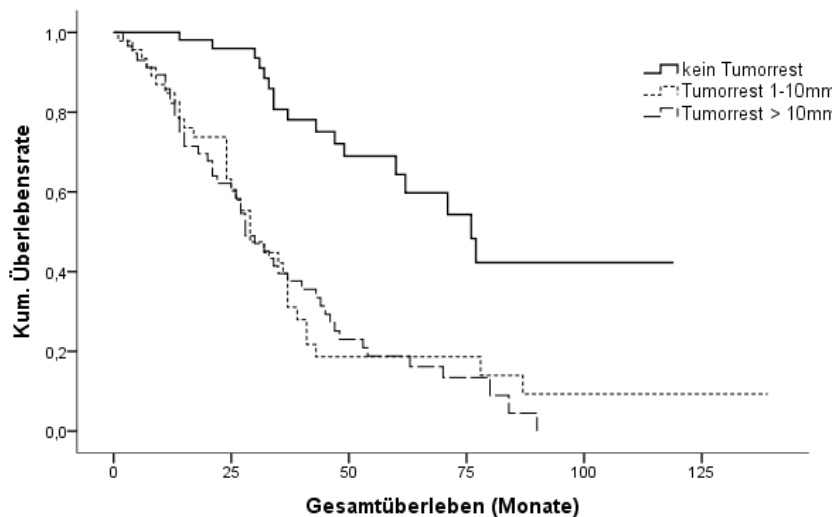


Abbildung 27: OS nach Kaplan-Meier je nach postop. Tumorrest (log-rank $p < 0,001$)

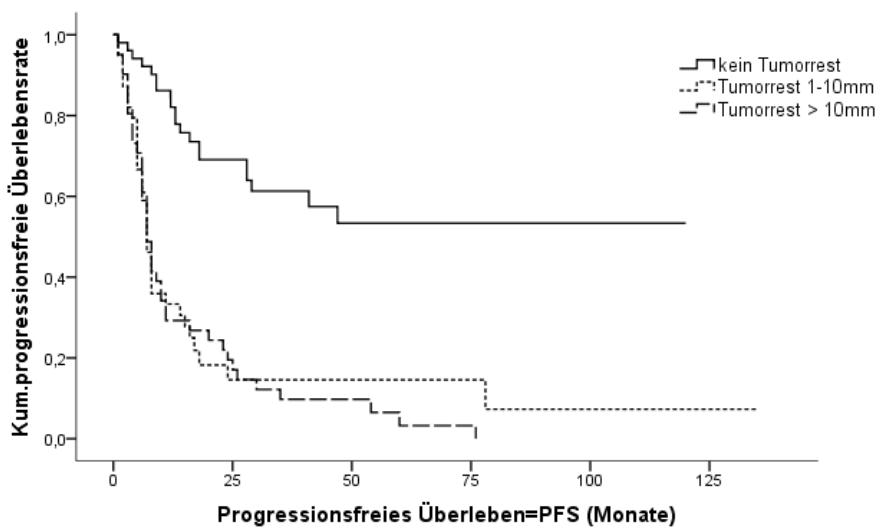


Abbildung 28: PFS nach Kaplan-Meier je nach postop. Tumorrest (log-rank $p < 0,001$)

4.6.8 Operative Therapiequalität

Untersucht wurde der Einfluss der operativen Therapiequalität (Operation nach den derzeit gültigen interdisziplinären S2k-Leitlinien der AGO Ovar) auf das Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben. Obwohl die Empfehlungen erst während der Datenerhebung verfasst, dann nach und nach umgesetzt und durchgeführt wurden (siehe 4.4), zeigt die Analyse mit dem Gesamtkollektiv ein signifikant längeres OS ($p < 0,001$) und PFS ($p < 0,001$), wenn die Patientinnen ein komplettes operatives Staging entsprechend der Leitlinie erhielten. Das mittlere OS betrug 62,6 Monate (95% KI: 50,8 – 74,4), das mittlere PFS 51,9 Monate (95% KI: 38,8 – 64,9). Fehlte nur ein Item zum kompletten Staging, war das mediane OS noch 54 Monate (95% KI: 33,6 – 74,4), das mediane PFS 18 Monate (95% KI: 0,0 – 37,6). Wurde ein inkomplettes operatives Staging durchgeführt, reduzierte sich das mediane OS auf 34 Monate (95% KI: 30,1 – 37,9), das mediane PFS auf 12 Monate (95% KI: 10,5 – 13,5). Patientinnen, die nicht primär operiert wurden, hatten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 18 Monaten (95% KI: 0,0 – 36,9).

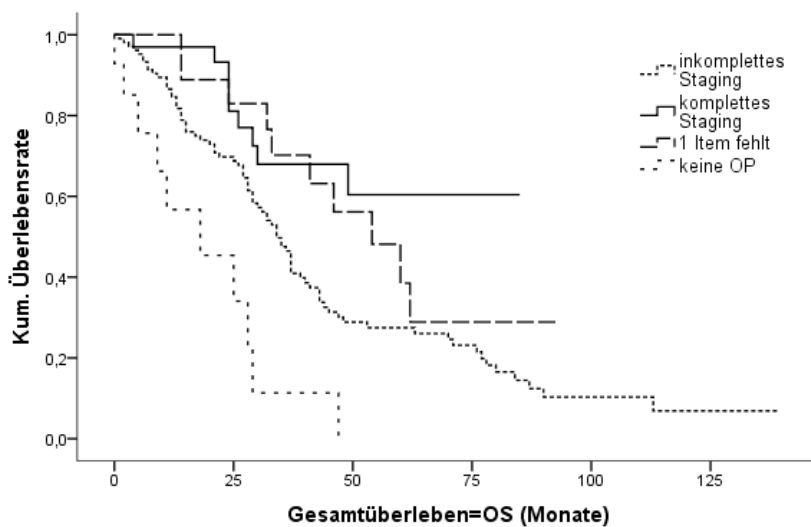


Abbildung 29: OS nach Kaplan-Meier je nach op. Therapiequalität (log-rank $p < 0,001$)

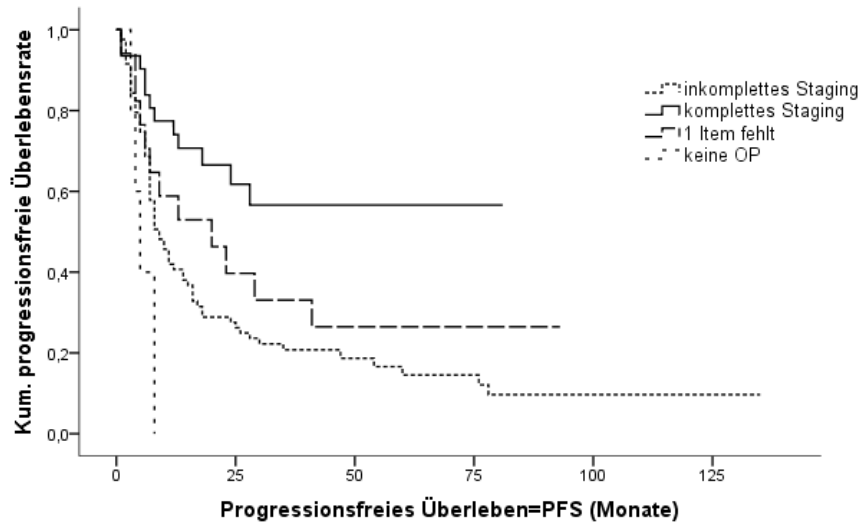


Abbildung 30: PFS nach Kaplan-Meier je nach op. Therapiequalität (log-rank $p < 0,001$)

5 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse unseres Kollektivs inhaltlich bewertet und mit den Daten der neueren Literatur verglichen und diskutiert werden. Schwerpunkt ist die Evaluation verschiedener klinischer (FIGO-Stadium, Alter), tumorbiologischer (Histologie, Grading) und operativer (Aszites, Lymphonodektomie, postoperativer Tumorstadium) Prognosefaktoren für das Überleben.

5.1 Klinische Prognosefaktoren

Ein wesentlicher prognostischer Faktor ist die Ausbreitung des Tumors bei Diagnosestellung. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate (5JÜR) im FIGO-Stadium I bei 80-90% und im Stadium II bei 67-70%. Die 5JÜR in Stadium III, in welchem der größte Anteil der Karzinome diagnostiziert wird, liegt nur noch bei 29-59%. Patientinnen mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung (Stadium IV) weisen eine 5JÜR von nur noch 17% auf [Fischer 2008]. Über 60% der Ovarialkarzinome befinden sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium III oder IV. In Stadium I werden 29,1%, in Stadium II 6,5%, in Stadium III 43,6% und in Stadium IV 20,8% diagnostiziert [Fischer 2008].

Im untersuchten Patientinnenkollektiv hatten bei Diagnosestellung 14,0% (n=25) der Patientinnen ein FIGO-Stadium I, 6,7% (n=12) ein Stadium II, 58,2% (n=104) ein Stadium III und 21,1% (n=38) ein Stadium IV. Damit waren im Vergleich deutlich häufiger Fälle im FIGO-Stadium III, das heißt mit einer mehr oder weniger ausgeprägten extrapelvinen Manifestation und Patientinnen in Stadium I sehr viel seltener. Eine Erklärung könnte die Zuweisung von vorwiegend fortgeschrittenen Stadien an eine Universitätsklinik sein.

Verschiedene Studien mit multivariaten Analysen zeigen einen Zusammenhang des Tumorstadiums mit der 5JÜR und belegen somit dessen prognostische Bedeutung [Dembo 1990, Heintz 2003, Harter 05/2005]. Bei unserem Kollektiv zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des Tumorstadiums auf das Überleben ($p < 0,001$). Die Frühstadien (FIGO IA-IIA) erreichten den Median nicht und das OS betrug im Mittel 97,8 Monate, während die fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIB-IV) im Median nur 32,0 Monate überlebten.

Ein fortgeschrittenes Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geht mit einer kürzeren 5JÜR einher und ist ein weiterer wichtiger Prognosefaktor. So liegt die 5JÜR in der Altersgruppe der 40-49-Jährigen bei 43,7%, in der Gruppe der 50-69-Jährigen bei 34,3%, bei den 70-79-Jährigen bei 27,1% und für die >80-Jährigen nur noch bei 18% [Pecorelli 1998]. Verschieden Studien haben gezeigt, dass jüngere Patientinnen eine bessere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens aufweisen. Die meisten dieser Studien beziehen sich allerdings auf fortgeschrittene Stadien und auch die Altersgrenzen werden oftmals unterschiedlich gewählt. In einer Metaanalyse von Thigpen et al. an über 2000 Patientinnen, die im Rahmen von 6 unterschiedlichen Studien der Gynecological Oncology Group (GOG) behandelt wurden, erweist sich neben dem Performance-Status und dem postoperativen Tumorrest auch das Alter als wichtiger Prognosefaktor [Thigpen 1993]. Zu diesem Ergebnis kommen auch Chan et al.: in der Studie betrug die 5JÜR für Patientinnen unter 45 Jahren mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom 48%, für die über 45-Jährigen nur noch 22% [Chan 2003]. Ein signifikant schlechteres Überleben mit steigendem Alter zeigen auch andere Autoren [Eisenkop 1998, Schildkraut 2000].

Im eigenen Kollektiv war das Alter in der univariaten Analyse ein signifikanter Prognosefaktor ($p=0,002$) mit einem medianen Gesamtüberleben von 49 Monaten für die Altersgruppe der <49-Jährigen, von 36 Monaten für die Gruppe der 50-69-Jährigen und von lediglich 27 Monaten für die Gruppe der >70-Jährigen. Das kürzere Überleben der >70-Jährigen kann auf die meist geringere Radikalität der Therapie zurückgeführt werden. So bekommen 83% der <70-Jährigen eine optimale Therapiekombination (radikale operative Therapie und postoperative Chemotherapie) im Vergleich zu nur noch 45% der >70-Jährigen [Maas 2005]. Nimmt man den postoperativen Tumorrest als Ausmaß der operativen Radikalität, so waren im eigenen Kollektiv von den 59 Patientinnen ohne Tumorrest 51 (86,4%) jünger und nur 8 (13,6%) älter als 70.

5.2 Tumorbiologische Faktoren

Der histologische Subtyp spielt für die Prognose eine Rolle, aber die Datenlage hinsichtlich dieser prognostischen Bedeutung des histologischen Typs ist sehr heterogen. Klarzellige und muzinöse Karzinome weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometrioiden Karzinome [Goodman 2007, Silverberg 1989]. Auch du Bois et al. zeigen in der aktuellen Studie von 2009 den Einfluss der Histologie auf das Überleben. Im Vergleich zu serös-papillären Typen, welche am häufigsten vorkommen, zeigen muzinöse Typen ein geringeres OS (HR 1,76, 95% KI 1,43 – 2,15), endometrioide Typen ein längeres OS (HR 0,77, 95% KI 0,64 – 0,91) [du Bois 03/2009].

Im eigenen Kollektiv kamen mit 63,1% (n=113) serös-papilläre Typen am häufigsten vor und hatten in unserer Analyse die schlechteste Prognose mit einem medianen OS von 33 Monaten. Zu bedenken ist dabei, dass 106 dieser Fälle in fortgeschrittenen Stadien auftraten, was die schlechtere Prognose durch die sehr ungleich verteilten Fälle erklären kann. Die endometrioiden Typen (n=23) zeigten, ähnlich der Literatur, ein längeres Gesamtüberleben (OS = 77 Monaten) als die serös-papillären Typen. Eine Sonderstellung nehmen im eigenen Kollektiv die muzinösen Typen ein, da 4 der 7 Fälle im Frühstadium auftraten und somit, im Vergleich zur Literatur, ein deutlich längeres Gesamtüberleben (OS = 102,9 Monaten) aufwiesen. Die klarzelligen Typen wurden nicht gesondert untersucht, da die Subklasse nur zweimal vorkam und somit zu der Gruppe „sonstige“ gezählt wurde.

Auch hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Gradings ist die Datenlage uneinheitlich. Mögliche Gründe hierfür sind uneinheitliche Klassifizierungssysteme für die Einstufung des Gradings oder die subjektive Einschätzung der Pathologen. Manche Untersuchungen schreiben dem Grading vor allem in den Frühstadien eine prognostische Bedeutung zu, andere wiederum konnten den Unterschied nicht bestätigen [Dembo 1990, Mayr 2000].

Im eigenen Kollektiv erwies sich das Grading sowohl für das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben als statistisch signifikant (p=0,005).

5.3 Operative Prognosefaktoren

Der Nachweis von Aszites bedeutet in der Regel eine Verschlechterung der Prognose [Harter 05/2005]. Tumorbilologisch führt unter anderem die peritoneale Aussaat (Peritonealkarzinose) zur Bildung von Aszites. Das Auftreten von Aszites ist in den fortgeschrittenen Stadien sehr viel häufiger und Studien zeigen, dass damit auch ein schlechteres Operationsergebnis einhergeht [Eisenkop 1998]. Allerdings werden die Grenzen, oberhalb derer sich Aszites als ungünstig erweist, sehr unterschiedlich gesteckt. Manche Arbeiten nehmen ≥ 2000 ml [Rahaman 2002], manche 1000 ml [Eisenkop 1998] und manche sogar nur 100 ml [Chi 2001] als Grenzen und zeigen jeweils den günstigen prognostischen Wert, je weniger Aszites vorhanden ist. 1996 zeigen Puls et al., dass die 5-JÜR bei Patientinnen in Stadium III und IV ohne Aszites 45% beträgt, mit Aszites nur 5% [Puls 1996].

Auch in unserer Analyse konnte Aszites als signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden. Die Grenze wurde bei 500 ml gewählt. War mehr als 500 ml vorhanden, verkürzte sich sowohl das OS (von 60 auf 28 Monate) als auch das PFS (von 28 auf 11 Monate).

Der therapeutische Effekt der systematischen paraaortalen und pelvinen Lymphonodektomie (LNE) ist immer noch unklar und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Neben der längeren Operationsdauer (300 vs. 210 Minuten), dem höheren Blutverlust (1000 vs. 650 ml) und somit höheren Transfusionsbedarf (71,7 vs. 59,2%) ist auch das Risiko, postoperativ ein Lymphödem zu entwickeln, zu nennen [Panici 2005].

Vor allem in den Frühstadien scheint die systematische LNE einen positiven Einfluss hinsichtlich der Prognose zu haben. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass durch die systematische LNE ein „Understaging“ und somit eine zu wenig aggressive Therapie vermieden wird. Die Inzidenz okkulten Metastasen schwankt je nach Lokalisation und FIGO-Stadium zwischen 10 und 50%, wobei hier der Peritonealzytologie und den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten ein besonderer Stellenwert zukommt [Morice 2003]. Er empfiehlt immer eine systematische LNE durchzuführen, Ausnahmen können seiner Meinung nach bei FIGO IA G1 und muzinösen Tumoren in Stadium I gemacht werden. Auch andere Autoren

unterstreichen die bedeutende Rolle der systematischen LNE, um eventuell vorhandene Mikrometastasen rechtzeitig mit zu entfernen und somit die Prognose zu verbessern. Nach aktuellem Kenntnisstand ist eine Einschränkung der operativen Radikalität bei vermeintlichen Frühstadien unbedingt zu vermeiden, da nur so die endgültige Einteilung als frühes Ovarialkarzinom möglich ist [Hilpert 2007]. Darauf verweisen auch Chan et. al, die in einer Studie mit über 8000 Patientinnen von 2008 untersuchten, inwiefern sich die Behandlung und das Outcome von Patientinnen, die in einem Frühstadium erkrankten, über die Jahre entwickelt haben. Sie stellen fest, dass die Zahl der durchgeführten systematischen LNE kontinuierlich zugenommen hat und sich innerhalb von 14 Jahren verdoppelte. Sie vermuten, dass die bessere Prognose bei durchgeführter Lymphonodektomie damit zusammenhängt, dass nur echte Frühstadien als solche eingeteilt werden und vermeintliche Frühstadien somit durch korrektes Staging als fortgeschrittenes Stadium klassifiziert werden [Chan 2008].

Bei den fortgeschrittenen Stadien scheint dieser Einfluss abzunehmen. Vor allem bei Patientinnen, die suboptimal operiert werden, hat die systematische LNE scheinbar keine prognostische Relevanz [Saygili 2002]. Hierbei ist die Abgrenzung zum Debulking, also der Zytoreduktion durch Entfernung vergrößerter Lymphknoten, gegenüber der systematischen Entfernung klinisch/palpatorisch unauffälliger Lymphknoten wichtig. Optimal operierte Patientinnen (postoperativer Tumorrest ≤ 10 mm) profitieren signifikant von der systematischen pelvinen und paraaortalen LNE hinsichtlich des PFS ($p=0,01$; 29,4 vs. 22,4 Monate), nicht jedoch bezüglich des OS ($p=0,85$; 58,7 vs. 56,3 Monate) [Panici 2005]. Du Bois betont in seiner Arbeit von 2010, dass auch klinisch und palpatorisch unauffällige Lymphknoten befallen sein können und nur die systematische LNE auch beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine verlässliche Aussage zum Lymphknotenstatus zulässt [du Bois 2010]. Er zeigt in dieser Studie, dass die systematische LNE mit einem längeren medianen Gesamtüberleben vergesellschaftet ist, sofern postoperativ kein Tumorrest vorhanden ist (103 Monate mit LNE vs. 84 Monate ohne LNE). In der Gruppe ohne postoperativen Tumorrest hat die systematische LNE einen signifikanten Einfluss auf das OS ($p=0,0123$). Bei Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest ≤ 10 mm erreichte der Einfluss der systematischen LNE auf das Gesamtüberleben knapp das Signifikanzniveau ($p=0,0497$). Die systematische LNE beim fortgeschrittenen

Ovarialkarzinom mag im Wesentlichen bei Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest von Vorteil sein. In der von der AGO derzeit durchgeführten LION-Studie (Lymphadenektomie In Ovarian Neoplasma) soll die Effektivität der systematischen pelvinen und paraaortalen LNE auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium und makroskopischer Komplettresektion (postoperativer Tumorrest =0) beurteilt werden. Die Ergebnisse stehen noch aus.

Im eigenen Kollektiv erhielten in den Frühstadien lediglich 12 Patientinnen (44,4%) eine systemische pelvine und paraaortale LNE, 4 Patientinnen (14,8%) nur eine pelvine LNE. Bei 11 Patientinnen (40,7%) wurde keine LNE durchgeführt. Weder hinsichtlich des PFS noch des OS ergab sich ein signifikanter Vorteil in der Subgruppenanalyse. Erwähnt werden muss, dass sich seit Einführung der Leitlinie ab 2001 die Durchführung des komplettes Staging von 10% auf 64,7% erhöhte und somit die Rate des „Understagings“ möglicherweise reduziert werden konnte. Von den 152 Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium erhielten 22 (14,5%) eine systemische pelvine und paraaortale LNE, bei 16 (10,5%) wurden nur die pelvinen und bei einer nur die paraaortalen Lymphknoten entfernt. In der Subgruppenanalyse zeigte sich hinsichtlich des OS kein signifikanter Vorteil ($p=0,193$). Bezüglich des PFS aber war der Vorteil signifikant ($p=0,005$), wenn eine systematische LNE durchgeführt wurde. Nicht berücksichtigt wurde in der Analyse der postoperative Tumorrest. In der Gesamtanalyse, die nur mit der Variable LNE ja/nein durchgeführt wurde, war die LNE sowohl für das OS, als auch das PFS signifikant ($p=0,001$; $p<0,001$).

Der postoperative Tumorrest ist der stärkste unabhängige Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Relevanter Faktor ist dabei das metrische Ausmaß des verbliebenen Residualtumors. Bereits 1975 konnte der Zusammenhang zwischen der Größe des verbliebenen Tumorrestes und dem Überleben gezeigt werden [Griffith 1975]. Seither gibt es viele Studien, die diese Beobachtung bestätigen: auch Hunter et al. weisen 1992 in einer Metaanalyse an knapp 7000 Patientinnen diesen Einfluss nach, wobei damals der Stellenwert der platinbasierten Chemotherapie höher bewertet wurde. Dies ist mittlerweile allerdings von historischer Bedeutung, da heute eine platinbasierte Firstline-Chemotherapie zum Standard gehört und nahezu alle Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien diese erhalten. In der 2002 publizierten Metaanalyse von Bristow et al., basierend auf Daten von 81 Kohorten mit 6885

Patientinnen, stellt sich der postoperative Tumorrest als stärkster unabhängiger Prognosefaktor heraus ($p < 0,001$) [Bristow 2002]. Jede Reduktion des Tumors um 10% führt diesen Analysen zufolge zu einer Verlängerung des medianen OS um 5,5%. Die Kohorten mit einer maximalen Tumorreduktion $\leq 25\%$ haben ein medianes OS von 22,7 Monaten. Wird im Vergleich dazu eine maximale Tumorreduktion $> 75\%$ erreicht, steigt das mediane OS auf 33,9 Monate – eine Verlängerung um 50%. Der „cutoff-point“ und somit die Einteilung in optimal bzw. suboptimal operierte Patientinnen wird in Studien teilweise uneinheitlich gehandhabt. Die derzeitige Grenze für eine optimale Tumorreduktion liegt laut der Gynecological Oncology Group (GOG) bei einem Tumorrest von ≤ 1 cm. Patientinnen mit einem Tumorrest von 1-2 cm haben signifikant längere Überlebenschancen im Vergleich zu Patientinnen mit einem Rest von > 2 cm [Hoskins 1994]. Bei Chi et al. ergeben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit von der Größe des Residualtumors ≤ 1 cm vs. 1-2 cm bzw. > 2 cm [Chi 2001]. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit 1-2 cm gegenüber der mit > 2 cm Resttumor ist mit 5JÜR von 28% und 21% nicht signifikant. Der Unterschied dieser beiden Gruppen zu der mit einem Tumorrest ≤ 1 cm hingegen ist signifikant (5JÜR bei Tumorrest ≤ 1 cm: 50%). Die Arbeit von du Bois et. al aus dem Jahr 2009 an 3126 Patientinnen steckt die Grenzen enger und teilt die Gruppen wie folgt ein: Tumorrest =0 mm (Gruppe A), Tumorrest 1-10 mm (Gruppe B) und Tumorrest > 10 mm (Gruppe C) [du Bois 03/2009]. Mit einem medianen OS von 99,1 Monaten in Gruppe A gegenüber einem medianen OS von 36,2 und 29,6 Monaten für die Gruppen B und C wird der Vorteil der makroskopischen Komplettresektion deutlich ($p < 0,001$). Damit muss heute postuliert werden, dass die makroskopische Komplettresektion *das* Ziel der Primäroperation fortgeschrittener Stadien sein muss.

Im eigenen Kollektiv zeigte sich in der univariaten Analyse auch ein signifikanter Vorteil der Patientinnen ohne Tumorrest ($p < 0,001$), wobei die Überlebenszeiten geringer waren als bei du Bois et al. [du Bois 03/2009], 76 Monate für die Patientinnen ohne Tumorrest gegenüber 29 und 28 Monaten für die mit einem Tumorrest von 1-10 mm und > 10 mm. Diese Unterschiede weisen darauf hin, dass unabhängig vom postoperativen Tumorrest andere, unabhängige Prognosefaktoren eine Rolle spielen. Im kritischen Vergleich der in dieser Arbeit untersuchten Fälle mit denen aus der aktuellen Literatur ist zu berücksichtigen, dass die Daten anderer

häufig auf Studienkollektiven basieren und hier mit einem nicht zu unterschätzenden Studien-Teilnahme-Bias zu rechnen ist. Studienkollektive beinhalten durch die erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien häufig „fitte“, jüngere und weniger komorbide Patientinnen, was in einer besseren Operabilität, aber auch in einer besseren Eignung für die postoperative Systemtherapie resultiert. Harter et. al. beschreiben dies in der Arbeit von 2005: Studienpatientinnen sind jünger und haben einen besseren Allgemeinzustand, des Weiteren werden Studienpatientinnen radikaler, im Sinne einer Komplettresektion, operiert [Harter 08/2005]. Genau diese Faktoren sind wichtige Prognosefaktoren und in dieser Arbeit wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Studienergebnisse unter Umständen viel zu optimistisch gesehen und zu sehr verallgemeinert werden.

5.4 Einfluss der Qualität der operativen Therapie

Wie bereits in den oben dargestellten Einzelpunkten erläutert, hängt die Wahrscheinlichkeit, ein Ovarialkarzinom zu überleben nicht nur von Patientinnen- und Tumormerkmalen ab, sondern zu einem Großteil auch von der Qualität der Behandlung (operative und Chemotherapie). Das im Jahr 2000 von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Ovar ins Leben gerufene Aktionsprogramm hat sich die Verbesserung der Versorgungsqualität beim Ovarialkarzinom zum Ziel gesetzt. Seit 2000 werden unter anderem Leitlinien zur Behandlung des Ovarialkarzinoms herausgegeben und regelmäßig aktualisiert. Eine erste landesweite Untersuchung zur Versorgungsstruktur und Therapiequalität aus dem Jahr 2001 hat ergeben, dass nur etwa 60% aller Patientinnen eine dem damaligen aktuellen Standard entsprechende Operation und Chemotherapie bekommen haben. Außerdem wurde festgestellt, dass eine Versorgung in einer Universitätsklinik oder in einem Krankenhaus der Zentralversorgung signifikant häufiger dem Standard entsprach [du Bois 2001]. Diese Zentren nahmen allerdings deutlich häufiger teil als Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung. Weitgehend analog zu dieser Untersuchung wurde mit Daten aus dem Jahr 2004 erneut eine Analyse durchgeführt [du Bois 09/2009]. 2004 nahmen insgesamt deutlich mehr Kliniken an der Umfrage teil, vor allem Kliniken mit kleineren Fallzahlen. Möglicherweise ist das ein erster Effekt des Aktionsprogramms

leitliniengerecht zu handeln und somit die Qualität in der Versorgung zu sichern. Für das frühe Ovarialkarzinom wurde festgestellt, dass die Chance leitliniengetreu behandelt zu werden 2004 dreifach höher war als noch 2001, weiterhin erhielt aber nur ein Drittel eine Therapie nach Standard. Frühe Ovarialkarzinome treten selten auf und verteilen sich somit auf viele Kliniken, deshalb ist es umso wichtiger, diese Leitlinien nach dem aktuellsten Stand als Therapiestandard in den Klinikalltag zu integrieren. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist die Zahl der Patientinnen mit einem Residualtumor von ≤ 1 cm nahezu konstant geblieben, der Anteil an Komplettresektionen ist von 33% auf 37% leicht gestiegen. Auch wenn diese Steigerung nicht signifikant ist, wird es von du Bois et al. als positives Zeichen gewertet und deutet auf die zunehmende Wahrnehmung des postoperativen Tumorrestes als Prognosefaktor hin [du Bois 09/2009].

Im eigenen Kollektiv wurden 71 Patientinnen zwischen 1996 und 2000, 93 Patientinnen von 2001 bis Januar 2006 operiert. Die Zahl der Patientinnen, die ein optimales operatives Staging erhielten, erhöhte sich von zwei (2,8%) (1996-2000) auf 32 (34,4%) (2001-2006). In den Frühstadien erhielt vor 2001 nur eine (10%) von 10 Patientinnen ein komplettes Staging, ab 2001 waren es bereits 11 (64,7%) von 17. In unserer Klinik wurden somit im Vergleich zur Studie etwas mehr als zwei Drittel der Patientinnen nach Standard behandelt, auch wenn man die Zahlen nicht direkt vergleichen darf, da aufgrund der geringen Fallzahlen im eigenen Kollektiv keine Einzelanalyse für die Jahre 2001 und 2004 analog zur Studie gemacht werden können. Dennoch ist die Einführung der Leitlinien ein naheliegender Grund für die bessere Versorgungsqualität in den Frühstadien. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom konnte vor 2001 bei 13 (9,8%), ab 2001 bei 19 (14,3%) Patientinnen eine Komplettresektion erreicht werden. Die Zahl derer mit einem sogenannten „optimalen Debulking“ (postoperativer Tumorrest ≤ 10 mm) verdoppelte sich im Zeitraum ab 2001 nahezu (30 (22,6%) vs. 16 (12%)). Die Zahl derer mit einem Tumorrest >10 mm blieb vor bzw. ab 2001 nahezu konstant. Das mag wiederum daran liegen, dass häufiger kränkere und ältere Patientinnen in schlechtem Allgemeinzustand und mit ausgedehntem Tumorleiden an ein Zentrum wie die Universitätsklinik überwiesen werden.

Ziel sollte es in Zukunft sein, die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, bei denen ein „optimales Debulking“ erreicht wurde, wenn möglich, makroskopisch komplett zu reseziieren, um die Überlebenschancen zu erhöhen. Die Überlebensanalyse bezogen auf das Gesamtkollektiv zeigte, dass sich die Qualität der operativen Therapie signifikant auf das PFS ($p < 0,01$) und das OS ($p < 0,01$) auswirkte.

2009 hat die European Organization for Treatment and Research Cooperative Group (EORTC) Qualitätskriterien für die operative Therapie des Ovarialkarzinoms veröffentlicht [Verleye 2009]. Darin fordert sie eine Komplettresektion beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom bei mindestens 50% der Patientinnen. Dies wird deutschlandweit und auch in unserem Zentrum nicht erreicht und ist ein sehr ehrgeiziges Ziel.

Die Studie der AGO Kommission Ovar zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Ovarialkarzinom zu überleben, maßgeblich von der Qualität der Therapie abhängig ist und eine mangelhafte Durchführung in einem der Bereiche nicht durch eine optimale Therapie in einem anderen Bereich ausgeglichen werden kann [du Bois 09/2009].

Ein Vorgehen entsprechend der aktuellen Handlungsempfehlung sollte immer das oberste Ziel sein. Dennoch darf die Patientin als Individuum mit dem Recht auf eine individuell an die Leitlinien angepasste Therapie, nicht vergessen werden.

6 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die klinischen Daten von 179 Patientinnen analysiert, welche in den Jahren von Anfang 1996 bis Anfang 2006 an einem Ovarialkarzinom erkrankten und in der Universitätsfrauenklinik Kiel behandelt wurden. Schwerpunkt war die Evaluation verschiedener klinischer (FIGO-Stadium, Alter), tumorbiologischer (Histologie, Grading) und operativer (Aszites, Lymphonodektomie, postoperativer Tumorrest) Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben und die Analyse der Qualität der operativen Therapie.

Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug im Median 61 Jahre. Je älter die Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose war, desto geringer war das Gesamtüberleben (<49.LJ: 49 Monate, 50-69.LJ: 36 Monate, >70.LJ: 27 Monate).

Fehlende Screeningverfahren und Früherkennungsmöglichkeiten tragen dazu bei, dass zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium besteht. 85% (n=152) der Patientinnen wiesen ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf und hatten mit einer Gesamtüberlebenszeit von 32 Monaten ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben verglichen mit den Frühstadien (98 Monate).

Neben dem FIGO-Stadium ist als stärkster unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der postoperative Tumorrest zu nennen. Daher ist die operative Therapie von entscheidender Bedeutung für die Behandlung des Ovarialkarzinoms. 92% der Patientinnen wurden primär operiert. Eine makroskopische Komplettresektion (Tumorrest =0) konnte im fortgeschrittenen Stadium in 32 Fällen (23,4%) erreicht werden. Der Einfluss des postoperativen Tumorrestes war für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben signifikant. Mit 76 Monaten (Tumorrest =0) vs. 29 Monaten (Tumorrest 1-10 mm) bzw. 28 Monaten (Tumorrest >10 mm) bedeutet dies mehr als eine Verdopplung der Gesamtüberlebenszeit.

Der Stellenwert der systematischen paraaortalen und pelvinen Lymphadenektomie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die durchgeführte systematische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie hatte in unserem Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,001$) und das rezidivfreie Überleben ($p<0,001$).

Zur Verbesserung der operativen Therapiequalität trägt die von der AGO verfasste S2k-Leitlinie bei. Durch das standardisierte Vorgehen wird möglicherweise in den Frühstadien ein „Understaging“ vermieden und seit Einführung der Leitlinie ließ sich die Versorgungsqualität der Frühstadien verbessern. Erhielt vor 2001 lediglich eine von 10 (10%) Patientinnen ein „komplettes Staging“, waren es ab 2001 11 von 17 (65%). Auch die Rate der Komplettresektionen (postoperativer Tumorrest =0) in den fortgeschrittenen Stadien erhöhte sich von 13 (9,8%) vor 2001 auf 19 (14,3%) ab 2001. Ein sogenanntes „optimales Debulking“ (postoperativer Tumorrest ≤ 10 mm) wurde im Zeitraum ab 2001 nahezu doppelt so oft erreicht (30 (22,6%) vs. 16 (12%)). Die Qualität der operativen Versorgung ergab in der Analyse sowohl auf das Gesamtüberleben ($p < 0,01$) als auch das rezidivfreie Überleben ($p < 0,01$) einen signifikanten Einfluss.

Insgesamt hat sich seit Einführung der Leitlinie die Qualität der operativen Therapie verbessert, was sich in den längeren Überlebenszeiten widerspiegelt. Ein ehrgeiziges Ziel sollte die weitere Verbesserung der operativen Therapiequalität durch das Erarbeiten von Standards auf dem Boden der Leitlinie sein. Wichtig ist sicherlich auch die regelmäßige Evaluation der operativen Therapiequalität innerklinisch und deutschlandweit.

Zur Optimierung der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms muss der Einfluss der systematischen paraaortalen und pelvinen Lymphonodektomie auf das Gesamtüberleben weiter abgesichert werden.

Eine der größten Herausforderungen in der Behandlung des Ovarialkarzinoms ist es, die Patientinnen in den Frühstadien zu erkennen und vielleicht eines Tages eine effektive Präventionsmaßnahme zu etablieren.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung in Jahren	Seite 18
Abbildung 2:	Altersgruppen	Seite 19
Abbildung 3:	Tumorentität	Seite 19
Abbildung 4:	Histologische Subtypen	Seite 20
Abbildung 5:	Grading	Seite 20
Abbildung 6:	Grading, vereinfachte FIGO-Stadien	Seite 21
Abbildung 7:	Häufigkeiten, vereinfachte FIGO-Stadien	Seite 22
Abbildung 8:	Tumorentität, vereinfachte FIGO-Stadien	Seite 23
Abbildung 9:	Altersverteilung, vereinfachte FIGO-Stadien	Seite 24
Abbildung 10:	Anzahl der Erstoperationen je Kalenderjahr	Seite 25
Abbildung 11:	Postoperativer Tumorrest	Seite 29
Abbildung 12:	OP „nach Standard“ vor/nach 2001	Seite 30
Abbildung 13:	FIGO IA-IIA; Entwicklung vor/nach 2001	Seite 31
Abbildung 14:	FIGO IIB-IV; Entwicklung vor/nach 2001	Seite 32
Abbildung 15:	OS nach Kaplan-Meier je FIGO-Stadium	Seite 36
Abbildung 16:	PFS nach Kaplan-Meier je FIGO-Stadium	Seite 36
Abbildung 17:	OS nach Kaplan-Meier je Altersgruppe	Seite 37
Abbildung 18:	PFS nach Kaplan-Meier je Altersgruppe	Seite 37
Abbildung 19:	OS nach Kaplan-Meier je histolog. Subtyp	Seite 38
Abbildung 20:	PFS nach Kaplan-Meier je histolog. Subtyp	Seite 38
Abbildung 21:	OS nach Kaplan-Meier je Grading	Seite 39
Abbildung 22:	PFS nach Kaplan-Meier je Grading	Seite 39
Abbildung 23:	OS nach Kaplan-Meier bei Aszites	Seite 40
Abbildung 24:	PFS nach Kaplan-Meier bei Aszites	Seite 40
Abbildung 25:	OS nach Kaplan-Meier bei Lymphonodektomie	Seite 41
Abbildung 26:	PFS nach Kaplan-Meier bei Lymphonodektomie	Seite 41

Abbildung 27:	OS nach Kaplan-Meier je postop. Tumorrest	Seite 42
Abbildung 28:	PFS nach Kaplan-Meier je postop. Tumorrest	Seite 42
Abbildung 29:	OS nach Kaplan-Meier je operat. Therapiequalität	Seite 43
Abbildung 30:	PFS nach Kaplan-Meier je operat. Therapiequalität	Seite 44

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM und FIGO Klassifikation	Seite 8
Tabelle 2:	Patientinnencharakteristika	Seite 17
Tabelle 3:	FIGO-Stadien, genau	Seite 21
Tabelle 4:	FIGO-Stadien, vereinfacht	Seite 22
Tabelle 5:	Altersverteilung bezogen auf vereinfachte FIGO-Stadien	Seite 24
Tabelle 6:	Operative Prozeduren	Seite 26
Tabelle 7:	Intraoperative Befunde	Seite 28
Tabelle 8:	postoperativer Tumorrest	Seite 33
Tabelle 9:	Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse	Seite 34

9 Literaturverzeichnis

- [AGO 2007] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Kommission Ovar: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren, Zuckschwerdt Verlag GmbH 2007
- [du Bois 2001] du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L: Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland, Gynäkologe 2001, 34: 1029-1040
- [du Bois, 03/2009] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials, Cancer 2009, 115: 1234-1244
- [du Bois, 09/2009] du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J: Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland, Frauenarzt 2009, 9: 742-751
- [du Bois 2010] du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J: Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials, J Clin Oncol 2010, 28: 1733-1739
- [Böcker 2004] Böcker W, Denk H, Heitz PU: Pathologie, Urban & Fischer 2004, 3. Auflage: 991
- [Bristow 2002] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis, J Clin Oncol 2002, 20: 1248-1259
- [Bühling 2004] Bühling KJ, Lepenies J, Witt K: Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie, Urban & Fischer 2004, 3. Auflage: 392-394
- [Chan 2003] Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ: Stage III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important, Obstet Gynecol 2003, 102: 156-161
- [Chan 2008] Chan JK, Fuh K, Shin JY, Cheung MK, Powell CB, Chen L-m, Kapp DS, Osann K: The treatment and outcomes of early-stage epithelial ovarian cancer: have we made any progress?, Brit J Cancer 2008, 98: 1191-1196
- [Chi 2001] Chi DS, Liao JB, Leon LF et al.: Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma, Gynecol Oncol 2001, 82: 532-537
- [Dembo 1990] Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer, Obstet Gynecol 1990, 75 (2): 263-273
- [Eisenkop 1998] Eisenkop SM, Friedman RL et al: Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced ovarian cancer: a prospective study, Gynecol Oncol 1998, 69: 103-108
- [Fathalla 1971] Fathalla MF: Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia?, Lancet 1971, 2: 163
- [Fischer 2008] Fischer D, Thill M, Diedrich K, Friedrich M: Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms, Frauenarzt 2008, 2: 116-122

- [Goodman 2007] Goodman MT, Howe HL et al.: Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States 1992-1997, *Cancer* 2007, 97:2676-2685
- [Griffith 1975] Griffith CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma, *Nat Cancer Inst Monogr* 1975, 42: 101-104
- [Harter 05/2005] Harter P, du Bois A: The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence, *Curr Opin Oncol* 2005, 17 (5): 505-514
- [Harter 08/2005] Harter P, du Bois A, Schade-Brittinger C et al.: Non-enrolment of ovarian cancer patients in clinical trials: reasons and background, *Ann Oncol* 2005, 16: 1801-1805
- [Heintz 2003] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S: Carcinoma of the ovary, *Int J Gynaecol Obstet* 2003, 83 Suppl 1: 135-166
- [Hilpert 2003] Hilpert F, Schemm S, Arnold N, Jonat W: Klinik, Histopathologie und Molekularbiologie des Tubenkarzinoms, *Geburtsh Frauenheilk* 2003, 63: 853-859
- [Hilpert 2007] Hilpert F, Krause G, Venhoff L, Kühnle E, Schemm C, Maas N: Epithelial ovarian cancer , *Ther Umsch* 2007, 64(7): 375-380
- [Hoskins 1994] Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma, *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170: 974-980
- [Hunter 1992] Hunter WR, Alexander NDE, Soutter WP: Metaanalysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis?, *Am J Obstet Gynecol* 1992, 116: 504-511
- [Jung, Moll 2003] Jung EG, Moll I: *Dermatologie, Duale Reihe*, Thieme 2003, 5. Auflage: 89
- [Maas 2005] Maas HAAM, Kruitwagen RFPM, Lemmens VEPP, Goey SH, Janssen-Heijnen MLG: The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study, *Gynecol Oncol* 2005, 97: 104-109
- [Mayr 2000] Mayr D, Diebold J: Grading of ovarian carcinomas, *Int J Gynecol Pathol* 2000, 19: 384-353
- [Morice 2003] Morice P, Joulie F, Camatte S et al.: Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications, *J Am Coll Surg* 2003, 197: 198-205
- [Panici 2005] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E: 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* 2005, 97 (8): 560-566
- [Pecorelli 1998] Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P. et al.: Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer, *J Epidemiol Biostat* 1998, 3: 75-102

- [de Priest 1997] de Priest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR: Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer , *Gynecol Oncol* 1997, 65: 408-414
- [Puls 1996] Puls LE, Duniko T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H: The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer, *Gynecol Oncol* 1996, 61: 109-112
- [Rahaman 2002] Rahaman J, Cohen C: Impact of ascites on survival in advanced ovarian cancer, 38th Ann Meet 2002, Abstract: 837
- [RKI 2010] Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, Berlin 2010, 7. Ausgabe
- [Salet-Lizée] Salet-Lizée D, Alsary S: The place of lumbo aortic and pelvic lymph node dissection in treatment of ovarian cancer, *J Chir (Paris)* 2008, 145: 12 S 45-12 S 49
- [Saygili 2002] Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Ture S, Demir N: Does systematic lymphadenectomy have a benefit on survival of suboptimally debulked patients with stage III ovarian cancer? A DEGOG Study, *J Surg Oncol* 2002, 81:132-137
- [Schildkraut 2000] Schildkraut JM, Halabi S, Bastos E et al: Prognostic factors in early-onset epithelial ovarian cancer: a population – based study, *Obstet Gynecol* 2000, 95: 119-127
- [Silverberg 1989] Silverberg SG: Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma, *Curr Top Pathol* 1989, 78: 85-109
- [Thigpen 1993] Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, Mcguire WP, Hoskins WJ, Williams S: Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma: The gynecologic oncology group experience, *Cancer* 1993, 71: 606–614
- [Verleye 2009] Verleye L, Ottevanger PB, van der GraafW, Reed NS, Vergote I: Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery, *Eur J Cancer* 2009, 45:517-526
- [Winter 1989] Winter R, Pickel H, Lahousen M: Metastasierungswege des Ovarialkarzinoms, *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1989, 245: 1-4
- [Zanetta 1997] Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, Mangioni C: Conservative surgery for Stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1997, 104: 1030–1035

10 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. hc. Walter Jonat für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion herzlich danken.

Zu tiefstem Dank bin ich Herrn PD Dr. med. Felix Hilpert verpflichtet einerseits für das Überlassen des Themas, die fachliche Beratung und die Betreuung der Arbeit, andererseits für die große Hilfe und den Beistand während meiner Erkrankung.

Herrn Dr. phil. Lars Borgmann möchte ich für die statistische Beratung danken.

Frau Katharina Kobler und Frau Elisabeth Kreutterer danke ich ganz herzlich für die Unterstützung und Hilfe beim Erstellen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Vater, meiner Schwester und meinen Schwiegereltern für die uneingeschränkte Unterstützung und das große Interesse an dieser Arbeit und meiner beruflichen Tätigkeit.

Der größte Dank gebührt meinem Ehemann Hinnerk Harms. Ohne seine Hilfe, den kritischen Anregungen, den motivierenden Gesprächen und der täglichen liebevollen Unterstützung wäre diese Arbeit nie fertig geworden.

11 Lebenslauf

Stefanie Harms,

geb. Proschak

geboren am 09.04.1980 in Eggenfelden

Staatsangehörigkeit: deutsch

verheiratet

Schulbildung

1986 - 1990	Grundschule Tann, Landkreis Rottal-Inn
1990 - 1999	Tassilo Gymnasium, Simbach am Inn
06/99	Abitur

Berufsbildung, -tätigkeit

10/99 - 09/02	Berufsfachschule für Krankenpflege, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
09/02	Staatsexamen
06/03 - 09/06	Teilzeitbeschäftigung als Krankenschwester, Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie, UKSH-Campus Kiel

Hochschulausbildung

10/02 - 11/08	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel
08/04	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/08	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08/07 - 12/07	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin UKSH-Campus Kiel
12/07 - 04/08	Abteilung für Innere Medizin, Ostseeklinik Damp
04/08 - 07/08	Abteilung für Chirurgie, KKH Rendsburg

Facharztausbildung

03/09 - 01/13	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, DIAKO Bremen
seit 02/13	Klinik für Intensiv- und Notfallmedizin, Gesundheit Nord, Klinikum Bremen Mitte
05/12	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin