

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**„Therapie, Überleben und Rezidivhäufigkeit beim primären
Ovarialkarzinom – eine populationsbezogene Untersuchung in
Ostbayern“**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sina Totzauer

2019

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**„Therapie, Überleben und Rezidivhäufigkeit beim primären
Ovarialkarzinom – eine populationsbezogene Untersuchung in
Ostbayern“**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sina Totzauer

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2019

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	8
1.1 EPIDEMIOLOGIE DES OVARIALKARZINOMS	8
1.2 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG EINES OVARIALKARZINOMS	8
1.3 SYMPTOMATIK DES OVARIALKARZINOMS	9
1.4 DIAGNOSTIK DES OVARIALKARZINOMS	10
1.5 KLASIFIZIERUNG DES OVARIALKARZINOMS	10
1.5.1 WHO-Klassifizierung der Histologie.....	10
1.5.2 FIGO-Klassifikation	15
1.5.3 TNM-Klassifikation nach UICC	16
1.5.4 Grading-Klassifikation.....	19
1.6 THERAPIE DES OVARIALKARZINOMS	19
1.7 PROGNOSE BEI AUFTRETEN EINES OVARIALKARZINOMS	21
1.8 S3-LEITLINIE „DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE MALIGNER OVARIALTUMOREN“ (AWMF- REGISTERNUMMER 032/035 OL)	22
1.9 TUMORZENTRUM REGENSBURG	25
2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER DISSERTATION	26
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 STUDIENDESIGN	27
3.2 DATENGRUNDLAGE	27
3.3 DOKUMENTATION	28
3.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN	28
3.5 STATISTISCHE METHODEN UND ANALYSEN	29
4. ERGEBNISSE	31
4.1 DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DES GRUNDKOLLEKTIVS	31
4.1.1 Betrachtungsgebiet und -zeitraum.....	31
4.1.2 Einschlusskriterien in das Studiengrundkollektiv	33
4.1.2.1 Histologie	33
4.1.2.2 Arztbriefe	35
4.1.2.3 Zweittumore.....	36
4.2 BEFUNDE BEI DIAGNOSE	37
4.2.1 Diagnosealter	37
4.2.2 Histologie.....	38
4.2.3 FIGO-Stadium	39
4.2.4 TNM-Klassifikation	41
4.2.4.1 T-Klassifikation.....	41
4.2.4.2 N-Klassifikation	45
4.2.4.3 M-Klassifikation	46
4.2.5 Grading	47
4.2.6 Zusammenfassung der Befunde.....	48

4.3 THERAPIEVERFAHREN	49
4.3.1 Operative Therapie.....	51
4.3.1.1 OP-Aufschlüsselung.....	52
4.3.1.2 Postoperativer Residualtumor	54
4.3.2 Adjuvante Chemotherapie	55
4.3.2.1 Chemotherapie unterteilt in FIGO-Stadien.....	56
4.3.2.2 Verwendete Zytostatika	56
4.4 ÜBERLEBEN.....	59
4.4.1 Gesamtüberleben.....	60
4.4.2 Überleben nach Alter	61
4.4.3 Überleben nach FIGO-Stadium.....	63
4.4.4 Überleben nach Grading	65
4.4.5 Überleben bei Vorliegen eines Zweittumors.....	67
4.4.6 Überleben nach Residualstatus	69
4.4.6.1 Überleben nach R-Status FIGO I-III.....	69
4.4.6.2 Überleben nach R-Status FIGO I, II, III	71
4.4.7 Überleben nach Lymphknotenentnahme FIGO I-III	75
4.4.7.1 Überleben nach LAD FIGO I-III.....	75
4.4.7.2 Überleben nach LAD für FIGO I, II, III.....	77
4.4.8 Überleben nach Therapieverfahren	80
4.4.8.1 FIGO I-III	82
4.4.8.2 Untergliederung in FIGO I, II, III.....	83
4.4.8.3 Überleben nach Therapie FIGO III nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen	87
4.4.8.4 Überleben nach Therapie FIGO IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC.....	89
4.4.8.5 Überleben nach Therapie FIGO IIIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen	92
4.4.9 Überleben nach Chemotherapieprotokoll	94
4.4.9.1 Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC	94
4.4.9.2 Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen.....	97
4.5 GESAMTÜBERLEBEN MITTELS MULTIVARIABLER COX-REGRESSION FIGO IIIC.....	100
4.5.1 Therapieabhängiges Überleben FIGO IIIC	100
4.5.2 Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC	104
4.6 REZIDIVRATEN	110
4.6.1 Rezidive	110
4.6.2 Rezidivrate FIGO I-III.....	111
4.6.3 Rezidivraten FIGO I, II, III	112
4.7 REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN.....	114
4.7.1 Rezidivfreies Überleben FIGO I-III	114
4.7.2 Rezidivfreies Überleben FIGO I, II, III	115
4.7.3 Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben FIGO IIIC	117
4.7.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC	120
4.8 VERGLEICH DER STUDIENERGEBNISSE MIT DER AKTUELLEN S3 LEITLINIE.....	127
4.8.1 Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie.....	127
4.8.2 Abgleich der Empfehlungen der S3-Leitlinie mit den Therapiedaten der Patientinnen des Studienkollektivs	128
4.8.2.1 Qualitätsindikator 1 „Operatives Staging des frühen Ovarialkarzinoms“.....	128
4.8.2.2 Qualitätsindikator 2 „Intraoperative Tumorruptur“	130
4.8.2.3 Qualitätsindikator 3 „Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“	130

4.8.2.4 Qualitätsindikator 4 „Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“	131
4.8.2.5 Qualitätsindikator 5 „Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“	131
4.8.2.6 Qualitätsindikator 6 „Keine adjuvante Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom“	132
4.8.2.7 Qualitätsindikator 7 „Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom“	133
4.8.2.8 Qualitätsindikator 8 „First-line-Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“	134
5. DISKUSSION	137
5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNG UND ERGEBNISSE	137
5.1.1 Patientenkollektiv.....	137
5.1.2 Verteilung der Befunde und Therapieschemata	137
5.1.2.1 Befunde	137
5.1.2.2 Therapieschemata.....	138
5.1.3 Zusammenfassung der Überlebensanalysen.....	139
5.1.3.1 Gesamtüberleben.....	140
5.1.3.2 Überleben nach Alter	140
5.1.3.3 Überleben nach FIGO-Stadium.....	140
5.1.3.4 Überleben nach Grading	140
5.1.3.5 Überleben bei Vorliegen eines Zweitumors	141
5.1.3.6 Überleben nach Residualstatus.....	141
5.1.3.7 Überleben nach Lymphknotenentnahme	141
5.1.3.8 Überleben nach Therapieverfahren	141
5.1.3.9 Überleben nach Chemotherapieprotokoll	142
5.1.3.10 Überleben mittels multivariabler Cox-Regression FIGO IIIC	142
5.1.3.11 Rezidivraten	143
5.1.3.12 Rezidivfreies Überleben.....	143
5.2 DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE MIT ANDEREN STUDIEN.....	145
5.2.1 Einfluss der vorliegenden Patienten- bzw. Stagingbefunde auf das Überleben im Vergleich mit anderen Studienergebnissen.....	145
5.2.2 Vergleich der Ergebnisse bezüglich operativer Parameter mit anderen Studien.....	147
5.2.3 Vergleich der Ergebnisse chemotherapeutischer Maßnahmen mit anderen Studien	148
5.3 KRITISCHE BEURTEILUNG DIESER DISSERTATION HINSICHTLICH METHODISCHER UND INHALTLICHER ASPEKTE	151
5.3.1 Methodische Vorteile und Limitationen	151
5.3.2 Vor- und Nachteile inhaltlicher Art	152
6. ZUSAMMENFASSUNG	154
7. QUALITY OF CANCER CARE – INTERDISZIPLINÄRER KONGRESS 2019	156
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	158
TABELLENVERZEICHNIS	160
LITERATURVERZEICHNIS.....	163
DANKSAGUNG	171

Abkürzungsverzeichnis

ACTION	Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AOC	Advanced Ovarian Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BayKRegG	Bayerisches Krebsregistergesetz
BRCA1	Breast Cancer 1 Onkogen
BRCA2	Breast Cancer 2 Onkogen
CT	Computertomographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EFS	Ereignisfreies Überleben
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOC	Early Ovarian Cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G	Grading
HER2	Human Epidermal Growth Receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
ICON	International Collaborative Ovarian Neoplasm
KI	Konfidenzintervall
LAD	Lymphadenektomie
LoE	Level of Evidence
MLH1	Homolog of MutL 1

MRT	Magnetresonanztomographie
MSH2	Homolog of MutS 2
OC	Ovarialkarzinom
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
QI	Qualitätsindikator
R	Residualstatus
RFS	Rezidivfreies Überleben
TNM	Tumorausdehnung – Nodalstatus – Metastasenstatus
TP53	Tumor protein p53
TVS	Transvaginalsonographie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization
Y	Year

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Die aktuell verfügbaren Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten geben an, dass im Jahr 2014 in Deutschland der maligne Ovarialtumor an achter Stelle der tumorspezifischen Inzidenzen bei Frauen stand. Der Ovarialtumor folgte mit 7.250 Neuerkrankungen (3,2% aller Krebsneuerkrankungen) dem Brust-, Darm-, Lungen-, Gebärmutterkrebs, dem malignem Melanom der Haut, dem Bauchspeicheldrüsenkrebs und dem Non-Hodgkin-Lymphom (RKI 2017).

Im Ranking der tumorbedingten Todesfälle rangierte der maligne Ovarialtumor 2014 mit 5.354 Verstorbenen (5,3% aller Krebssterbefälle) an fünfter Stelle hinter dem Brust-, Lungen-, Darm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs (RKI 2017).

Seit Mitte der 1990er-Jahre und über die Jahrtausendwende hinaus sind die Erkrankungsraten des malignen Ovarialkarzinoms kontinuierlich gesunken. Als Grund dieses Rückgangs wird die zunehmende Einnahme von Ovulationshemmern seit den 1960er-Jahren aufgeführt (Beral V. et al. 2008; Franco und Duarte-Franco 2008). Nicht so deutlich, aber dennoch leicht rückläufig sind neben den Inzidenzraten die altersstandardisierten Mortalitätsraten (RKI 2012, 2013, 2015).

1.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms

Eine Vielzahl von Faktoren, die im Laufe des Lebens zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, führen, sind bekannt:

Neben dem zunehmenden Alter (Kreienberg et al. 2009) ist der größte bekannte Risikofaktor eine genetische Prädisposition, welche in über 20% aller Ovarialkarzinomen nachgewiesen werden kann (Walsh et al. 2011). Eine derartige genetische Prädisposition, die zur Entstehung eines hereditären Ovarialkarzinoms führen kann, kann vor allem als Mutation der Gene BRCA1, BRCA2, aber auch beispielsweise von Mismatch-Repair-Genen wie MLH1 und MSH2 oder dem Tumorsuppressorgen TP53 vorliegen (Hunn und Rodriguez 2012; Toss et al. 2015).

Das Risiko, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln, variiert außerdem je nach Abstammung und geographischer Herkunft. In westlichen Gebieten, wie Nordamerika und -europa ist das Ovarialkarzinomrisiko weitaus höher als in östlichen Gebieten.

Analog dazu besitzen Frauen weißer Hautfarbe das höchste Erkrankungsrisiko (Daly und Obrams 1998; CDC - Ovarian Cancer Rates by Race and Ethnicity 2017).

Ebenso beeinflussen verschiedene reproduktive und endokrine Faktoren das Risiko, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln. Schwangerschaft und Stillzeit gelten als protektive Faktoren, wohingegen Infertilität, eine frühe Menarche und eine späte Menopause das Ovarialkarzinomrisiko steigern (Jordan et al. 2008; Cetin et al. 2008; Koushik et al. 2017). Das individuelle Erkrankungsrisiko kann zudem hormonell durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie beeinflusst werden. Während orale Kontrazeptiva zu einer beachtlichen Risikoreduktion führen, steigert eine Hormonersatztherapie das Erkrankungsrisiko (Beral V. et al. 2008; Shi et al. 2016; Beral 2007).

Mittels chirurgischer Eingriffe in Form einer Tubenligatur lässt sich das Risiko eines Ovarialkarzinoms drastisch senken (Cibula et al. 2011).

Außerdem konnte in umfangreichen Studien gezeigt werden, dass Adipositas mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert ist (Olsen et al. 2007; Leitzmann et al. 2009; Keum et al. 2015; Liu et al. 2015). Auch andere beeinflussbare Umweltfaktoren, wie z.B. Nikotinkonsum werden aktuell kontrovers als mögliche Risikofaktoren diskutiert (Licaj et al. 2017).

1.3 Symptomatik des Ovarialkarzinoms

Die Diagnose eines Ovarialkarzinoms wird in den meisten Fällen relativ spät in bereits fortgeschrittenen Tumorstadien gestellt, was die Prognose erheblich verschlechtert (Salehin 2007). Bei den meisten Frauen – auch in frühen Tumorstadien – treten jedoch bereits mehrere Monate, teilweise Jahre vor Diagnosestellung Symptome wie abdominelle Beschwerden, Bauchumfangszunahme, Blähungen, Völlegefühl, Verstopfung, häufiger Harndrang, vaginale oder rektale Blutungen, Appetit- und Gewichtsverlust, sowie Abgeschlagenheit und einige weitere Symptome auf (Goff 2012; Olson et al. 2001; Bankhead et al. 2005).

1.4 Diagnostik des Ovarialkarzinoms

Als erste apparative Maßnahme bei der Vermutung einer ovariellen Raumforderung soll laut S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ eine Transvaginalsonographie (TVS) durchgeführt werden (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017). Da die TVS jedoch nur eine eingeschränkte Darstellung des Beckens zulässt, kann ein weiteres bildgebendes Verfahren in Form einer CT-, PET-, PET/CT- oder MRT-Untersuchung folgen, wobei die PET/CT im direkten Vergleich die besten Resultate liefert (Nam et al. 2010). Es existiert derzeit jedoch keine apparative diagnostische Maßnahme, welche ein operatives Staging ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann (Axtell et al. 2007; Gemer et al. 2009).

1.5 Klassifizierung des Ovarialkarzinoms

1.5.1 WHO-Klassifizierung der Histologie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), welche sich als Sonderorganisation der Vereinten Nationen seit 1948 um das internationale öffentliche Gesundheitswesen bemüht, formuliert und überarbeitet unter anderem regelmäßig Klassifikationen der verschiedensten Erkrankungen (World Health Organization 2018). So existiert neben vielen weiteren Klassifizierungen ein histologisches Klassifikationsschema für Tumore des Ovars, der Tube und des Peritoneums, welches in Tabelle 1-3 wiedergegeben wird. Die Tumore des Ovars zeichnen sich durch eine außerordentliche histologische Heterogenität aus. Am häufigsten treten Epithelialtumore auf, welche weiter in seröse, muzinöse, endometrioid, klarzellige, Brennertumore, seromuzinöse und undifferenzierte bzw. unklassifizierte Epithelialtumore, sowie Mischformen unterteilt werden können (s. Tab. 1).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Tumoren des Ovars (Kurman 2014)

Epitheliale Tumoren des Ovars
Seröse Tumoren
Benigne:))) Seröses Zystadenom Seröses Adenofibrom Seröses Oberflächenpapillom
Borderline:)) Seröser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seröser Tumor Seröser Borderlinetumor – mikropapilläre Variante / Nicht-invasives low-grade seröses Karzinom
Maligne:)) Low-grade seröses Karzinom High-grade seröses Karzinom
Muzinöse Tumoren
Benigne:)) Muzinöses Zystadenom Muzinöses Adenofibrom
Borderline:) Muzinöser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer muzinöser Tumor
Maligne:) Muzinöses Karzinom
Endometrioides Tumoren
Benigne:)) Endometrioides Zystadenom Endometrioides Adenofibrom
Borderline:) Endometrioider Borderlinetumor / Atypischer proliferativer endometrioider Tumor
Maligne:) Endometrioides Karzinom

Klarzellige Tumoren

Benigne:

-) Klarzelliges Zystadenom
-) Klarzelliges Adenofibrom

Borderline:

-) Klarzelliger Borderlinetumor / Atypischer proliferativer klarzelliger Tumor

Maligne:

-) Klarzelliges Karzinom

Brennertumoren

Benigne:

-) Brennertumor

Borderline:

-) Borderline-Brennertumor / Atypischer proliferativer Brennertumor

Maligne:

-) Maligner Brennertumor

Seromuzinöse Tumoren

Benigne:

-) Seromuzinöses Zystadenom
-) Seromuzinöses Adenofibrom

Borderline:

-) Seromuzinöser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seromuzinöser Tumor

Maligne:

-) Seromuzinöses Karzinom

Undifferenziertes Karzinom

Gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren des Ovars

-) Adenosarkom
-) Karzinosarkom

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Tumoren der Tube (Kurman 2014)

Epitheliale Tumoren der Tube	
Benigne:	
)	Papillom
)	Seröses Adenofibrom
Vorläuferläsion:	
)	Seröses tubares intraepitheliales Karzinom
Borderline:	
)	Seröser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seröser Tumor
Maligne:	
)	Low-grade seröses Karzinom
)	High-grade seröses Karzinom
)	Endometrioides Karzinom
)	Undifferenziertes Karzinom
Andere:	
)	Muzinöses Karzinom
)	Transitionalzellkarzinom
)	Klarzelliges Karzinom
Gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren der Tube	
)	Adenosarkom
)	Karzinosarkom

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Tumoren des Peritoneums (Kurman 2014)

Mesotheliale Tumoren des Peritoneums	
)	Adenomatoidtumor
)	Gut-differenziertes papilläres Mesotheliom
)	Malignes Mesotheliom
Epitheliale Tumoren des Peritoneums	
	Borderline:
)	Seröser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seröser Tumor
	Maligne:
)	Low-grade seröses Karzinom
)	High-grade seröses Karzinom

1.5.2 FIGO-Klassifikation

Die FIGO-Klassifikation ist ein von der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique vorgeschlagenes Schema zur Einteilung gynäkologischer Tumore. Für die verschiedenen gynäkologischen Tumore existieren zur korrekten Stadieneinteilung jeweils präzise Kriterien bezüglich der Tumorgöße und -ausbreitung (s. Tab. 4). Die Daten zur Stadieneinteilung beruhen auf Kenntnissen des chirurgischen Stagings (Wittekind 2017, Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017).

Tabelle 4: FIGO-Klassifikation (Wittekind 2017, Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017)

FIGO	Befund
I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
IA	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
IC2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
IC3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
III A1i	Metastasen <= 10 mm
III A1II	Metastasen > 10 mm
III A2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
III B	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens <= 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen

IIIC	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens >2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
IVB	parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

1.5.3 TNM-Klassifikation nach UICC

Neben der eben beschriebenen FIGO-Klassifikation wird in der Gynäkologie die TNM-Klassifikation zur Einteilung maligner Tumore eingesetzt. Von Pierre Denoix 1943-1952 entwickelt, wird die TNM-Klassifikation bis heute von der Union Internationale Contre le Cancer empfohlen (UICC). Das TNM-System beruht auf der Beschreibung der Größe des Primärtumors (T für Tumor), des möglichen Befalls der Lymphknoten (N für englisch „node“: Knoten) und/oder entfernteren Organen (M für Metastasen) (s. Tab. 5). Die TNM-Klassifikation kann sowohl klinisch (cTNM) als auch pathologisch (pTNM) erhoben werden. Es existieren weitere Zusatzbezeichnungen der TNM-Klassifikation, wie z.B. „m“ = Vorliegen von mehreren Primärtumoren, „y“ = Stadieneinteilung nach Durchführung einer nichtoperativen Therapie (Radiotherapie oder medikamentöse Tumorthherapie) oder „r“ = Stadieneinteilung bei Rezidiv. Additive Komponenten sind außerdem „L“ als Beschreibung einer möglichen Invasion in Lymphgefäße und „V“ analog für Venen (Buser 2002).

Tabelle 5: TNM-Klassifikation nach UICC (Wittekind 2017, Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017)

Tumor	Befund
TX	Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0	kein Anhalt für einen Tumor
T1	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3	Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3 und/oder N1	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3a jedes N	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel mit ein

Regionäre Lymphknoten	Befund
N0	kein Befall der Lymphknoten
N1	Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen <= 10 mm
N1b	Metastasen > 10 mm
Fernmetastasen	Befund
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

1.5.4 Grading-Klassifikation

Ebenfalls ein von der UICC verbreitetes Klassifikationsschema zur Tumorbeschreibung ist die Grading-Einteilung (s. Tab. 6). Das Grading beschreibt mittels einer mikroskopischen Gewebsuntersuchung die Beschaffenheit des karzinogenen Gewebes im Vergleich mit dem gesunden Gewebe. Je undifferenzierter eine Tumorzelle ist, d.h. je größer die Abweichung der Tumorzelle zur ausdifferenzierten, gesunden Normalzelle, desto bösartiger ist der Tumor. Der Differenzierungsgrad wird unter anderem durch die Zahl der Mitosen sowie die Zellkerngröße und Anfärbbarkeit des Zellkerns bestimmt (Schmoll et al. 1999).

Tabelle 6: Grading-Klassifikation (Wittekind 2017)

Grading	Befund
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziertes Gewebe (low-grade), hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe
G2	Mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
G3	Schlecht differenziertes bösartiges Gewebe
G4	Undifferenziertes, anaplastisches Gewebe (high-grade), der Tumor kann nicht/nur aufgrund immunhistochemischer Untersuchung dem Ausgangsgewebe zugeordnet werden

1.6 Therapie des Ovarialkarzinoms

Tabelle 7 gibt die durch die aktuell gültige, im November 2017 veröffentlichte Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumore formulierte Therapieempfehlung zur Behandlung ovarieller Tumore wieder. Die Empfehlungen zur operativen Therapie gelten sowohl bei Vorliegen eines frühen (FIGO Stadium I-IIA), als auch beim späten (FIGO Stadium IIB-IV) Ovarialkarzinom, Ziel der Primäroperation ist die vollständige Tumorresektion (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017; Trimpos et al. 2010; Du Bois et al. 2009). In Ausnahmefällen kann nach ausführlicher Aufklärung bei Patientinnen mit Kinderwunsch und unilateralem Tumor im frühen FIGO-Stadium eine fertilitätserhaltende Operation durchgeführt werden (Ditto et al. 2015; Ayhan et al. 2003).

Die empfohlenen chemotherapeutischen Substanzen variieren je nach vorliegendem FIGO-Stadium und Grading. Im sehr frühen Stadium IA + G1 ist nach adäquatem operativen Staging keine adjuvante Chemotherapie notwendig (Winter-Roach et al. 2012). Bei FIGO IA + G2, sowie FIGO IB + G1/2 kann optional eine platinhaltige Substanz verabreicht werden, bei FIGO IA/B + G3, sowie jedem FIGO IC und IIA wird dies dringend empfohlen (Trimbos et al. 2003a). Ab Stadium IIB sollte als Zytostatikum der ersten Wahl Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel angewendet werden (ICON 2002; Du Bois et al. 2003; Neijt et al. 2000). Der monoklonale Antikörper Bevacizumab kann im fortgeschrittenen Stadium ab FIGO IIIB zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel zur Anwendung kommen (Burger et al. 2011; Oza et al. 2015).

Tabelle 7: Therapieempfehlungen Ovarialkarzinom (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017)

Operative Therapie des Ovarialkarzinoms
<ul style="list-style-type: none">) Längsschnittlaparotomie) Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle) Peritonealzytologie) Biopsien aus allen auffälligen Stellen, Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen) Adnexextirpation beidseits) Hysterektomie) Omentektomie (mindestens infrakolisch)) Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp)) beidseits pelvine und paraaortale Lymphadenektomie
Systemische Primärtherapie des Ovarialkarzinoms
<ul style="list-style-type: none">) keine adjuvante Chemotherapie: FIGO IA + G1) optional platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen: FIGO IA + G2, FIGO IB + G1-2) platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen: FIGO IA/B + G3, FIGO IC + G1-3, FIGO IIA + G1-3) Carboplatin + Paclitaxel über 6 Zyklen: IIB-IV) zusätzlich optional Behandlung mit Bevacizumab: FIGO IIIB-IV

1.7 Prognose bei Auftreten eines Ovarialkarzinoms

Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms gelten leitliniengemäß (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017):

-) Tumorstadium
-) postoperativer Tumorrest
-) Alter
-) Allgemeinzustand
-) histologischer Typ
-) Grading
-) leitliniengerechte Therapie

Das Tumorstadium, sowie Grading sind prognostisch relevante Faktoren, sowohl für das Gesamt- als auch für das rezidivfreie Überleben von an Ovarialkarzinomen erkrankten Frauen. Betroffene mit niedrigem FIGO- und TNM-Stadium, sowie Gradingeinstufung haben im Vergleich zu Frauen in fortgeschrittenen Stadien eine bessere Prognose (Arikan et al. 2014; Kosary 1994). Angesichts dieses Wissens ist es unabdingbar, sich auch zukünftig weiter um eine Verbesserung der frühzeitigen Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms zu bemühen.

Daneben hat sich als therapeutisch beeinflussbarer Prognosefaktor der postoperativ verbliebene Tumorrest als der entscheidendste prognostische Parameter erwiesen. Damit stellt die operative Entfernung aller erkennbaren Tumormanifestationen den bedeutendsten Schritt im Therapiekonzept des Ovarialkarzinoms dar. Patientinnen, die R0-reseziert werden können, leben signifikant länger als Patientinnen mit Residualtumoren (Kaban et al. 2017; Du Bois et al. 2009). Neben der operativen Therapie sollte je nach vorliegendem Stadium eine leitliniengerechte adjuvante Therapie, welche ebenso eine signifikante Auswirkung auf das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit sich bringt, angestrebt werden (Trimbos et al. 2003a; Trimbos et al. 2003b; Kitchener 2005; Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017)

Neben dem operativen Erfolg ist die Histologie des Tumors von Signifikanz: zu nennen ist hier beispielsweise der muzinöse Typ, der eine ungünstigere Prognose als der seröse Typ mit sich bringt (Du Bois et al. 2009).

Das Erkrankungsalter und der Allgemeinzustand der Patientinnen sind weitere unabhängige Prognosefaktoren (Sabatier et al. 2015; Stålberg et al. 2014).

Andere Untersuchungen weisen auf die prognostische Relevanz von immunhistochemisch nachweisbaren Faktoren hin, wie z.B. CA 125. In mehreren Studien war der postoperativ ermittelte CA 125-Serumspiegel ein wichtiger Prognosefaktor für den weiteren Krankheitsverlauf (Kim et al. 2008; Kang et al. 2010). Neben CA 125 gibt es Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung, unter anderem von Genmutationen wie BRCA1/2 (Biglia et al. 2016; Hyman et al. 2012), p53 (Green et al. 2006), EGFR (P syrri et al. 2005) oder HER2 (Luo et al. 2018).

1.8 S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035 OL)

Seit 1995 koordiniert die AWMF die Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie durch die jeweiligen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Die AWMF selbst definierte 1975 ihre Aufgaben und Ziele wie folgt:

„Die AWMF ist eine freiwillige Vereinigung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der sich der weitaus größte Teil dieser Gesellschaften angeschlossen hat. Sie sieht ihr Wirkungsfeld im Bereich der Wissenschaftspolitik, soweit die Medizin betroffen ist, und hat keine Ziele auf berufspolitischem Gebiet. Sie verfolgt und fördert die wissenschaftliche Entwicklung der Medizin einschließlich der Zusammenhänge mit der ärztlichen Praxis.

Sie sieht es daher auch als ihre vordringliche Aufgabe an, in allen wissenschaftlichen Fragen der Forschung, der Ausbildung, der Weiterbildung und Fortbildung gemeinsam mit anderen zuständigen Institutionen eng zusammen zu arbeiten.

Sie regt ihre Mitgliedsgesellschaften zur gemeinsamen Bearbeitung wichtiger interdisziplinärer Fragestellungen von medizinischer und gesundheitspolitischer Bedeutung an.

Die AWMF wird sich bei gegebenen Anlässen mit Verlautbarungen an die Öffentlichkeit wenden und bei der Vorbereitung wissenschafts- und gesundheitspolitischer Entscheidungen in Abstimmung mit den Landesorganisationen die Verbindung zu politischen Instanzen aufnehmen.

Die AWMF verfolgt ständig alle Vorgänge und Entwicklungen, die die wissenschaftlichen Leistungen der Medizin fördern oder beeinträchtigen, und wird hierzu gegebenenfalls Stellung nehmen. Sie sieht weiterhin ihre Aufgabe in der gegenseitigen Information, Koordination und gemeinsamen Aktion der zusammengeschlossenen Fachgesellschaften.“

1978 wurde eine weitere Grundsatzklärung verabschiedet, in der es heißt:

„Die AWMF berät über grundsätzliche und fachübergreifende Angelegenheiten und Aufgaben, erarbeitet Empfehlungen und Resolutionen und vertritt diese gegenüber den damit befassten Institutionen, insbesondere auch im politischen Raum. Neben den – angesichts der zunehmenden Spezialisierung immer dringenderen – Aufgaben der inneren Zusammenarbeit, will sie damit die Interessen der medizinischen Wissenschaft verstärkt nach außen zur Geltung bringen.

Die AWMF wird durch direkten Auftrag der Mitgliedsgesellschaften oder durch deren Delegierte tätig. Greift die AWMF einschlägige Probleme in eigener Initiative auf, so sucht sie Übereinstimmung mit den Mitgliedsgesellschaften.“ (zitiert aus AWMF: Geschichte der AWMF)

Die Erstellung von Leitlinien stellt eines der eben beschriebenen Ziele der AWMF dar. Eine Leitlinie soll als eine systematisch entwickelte Hilfe für Ärzte zur Entscheidungsfindung in speziellen Situationen dienen. Die erarbeiteten Empfehlungen der Leitlinie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und bewährten Verfahren und sorgen für Sicherheit in der Medizin, berücksichtigen aber auch ökonomische Aspekte. Die Leitlinien sind Behandlungsempfehlungen und für den behandelnden Arzt rechtlich nicht bindend, ein Abweichen muss jedoch begründet werden (AWMF: Leitlinien).

Um Leitlinien speziell für die Onkologie zu entwickeln, wurde 2008 das Leitlinienprogramm Onkologie von der AWMF, der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe ins Leben gerufen (Leitlinienprogramm Onkologie).

Im November 2017 erschien vom Leitlinienprogramm Onkologie initiiert und unter der federführenden Fachgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) die Version 2.1 der „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“. Hierin werden den behandelnden Ärzten unter anderem Kenntnisse und Empfehlungen zu Epidemiologie, Screening, Diagnostik, Patientenaufklärung, Genetik, Prävention, Risikofaktoren, pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren, operative Therapie, systemische Primärtherapie, Rezidivtherapie, sowie zu Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie und

Palliativmedizin gegeben. Außerdem werden die histologischen Typen Borderlinetumore, Keimstrangstromatumore und Keimzelltumore gesondert besprochen. Abschließend werden Qualitätsindikatoren aufgelistet.

Im Kapitel 4.8 „Vergleich der Studienergebnisse mit der aktuellen S3-Leitlinie“ werden die innerhalb der Dissertation gewonnenen Ergebnisse mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie in Zusammenhang gebracht.

1.9 Tumorzentrum Regensburg

Bereits 1978 schlossen sich bestehende Tumorzentren Deutschlands zur „Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.“ (ADT) zusammen, die eine qualitativ hochwertige Versorgung von Krebspatienten innerhalb Deutschlands anstrebt.

Das 1991 gegründete Tumorzentrum Regensburg gehört heute zusammen mit 49 weiteren Institutionen auch der ADT an und setzt sich für eine umfassende regionale, qualitativ hochwertige onkologische Versorgung ein. Hierfür arbeiten aktuell ca. 1500 niedergelassene Ärzte, mehr als 50 Krankenhäuser und das Universitätsklinikum Regensburg mit dem Tumorzentrum Regensburg zusammen. Zu den Hauptaufgaben eines Tumorzentrums zählen folgende Leistungen: das Produzieren und Propagieren von Wissen, sowie Prüfung der Umsetzung des aktuellen Wissens bezogen auf die onkologische Versorgung der Region. Konkret soll eine Weiterentwicklung der Vernetzung aller onkologischen Einrichtungen der Region (Krankenhäuser, Vertragsärzte, ambulante onkologische Pflegedienste, Rehabilitationseinrichtungen, palliativmedizinische Einrichtungen, Hospizdienste, psychosoziale Beratungsstellen, Selbsthilfeorganisationen) erfolgen. Außerdem sollen alle Tumorerkrankungen sowohl für das epidemiologische Krebsregister, als auch für das klinische Krebsregister dokumentiert und ausgewertet werden. Es erfolgt die Dokumentation von der Diagnostik, über die Therapie, das Follow Up bis hin zum Tod der Betroffenen. Durch Initiierung interdisziplinärer Projektgruppen werden Kenntnisse gewonnen, die Ärzten durch Fortbildung in regionalen Qualitätszirkeln und Tumorkonferenzen nähergebracht werden. Zudem zertifiziert das Tumorzentrum Regensburg regional onkologische Organkrebszentren (ADT Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. 2016; Tumorzentrum Regensburg).

2. Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Qualitätssicherung, sowie Qualitätsverbesserung der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom liefern. Hierzu wurden in einer retrospektiven, bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie die Daten von 824 Patientinnen mit Wohnort innerhalb der Oberpfalz, bösartigen Neubildungen des Ovars (ICD-O-Code C56.9) und Diagnosezeitraum 2006-2013 erfasst, anhand vorhandener Arztbriefe ergänzt und analysiert.

Zunächst wurden im Ergebnisteil der Dissertation Fragen bezüglich des Studienkollektivs beantwortet: welche Frauen entwickeln ein Ovarialkarzinom? In welchem Alter wurde die Diagnose Ovarialkarzinom gestellt, welche Histologie, welches FIGO-Stadium, welche TNM-Klassifikation und welches Grading lag vor? Für welche Therapieoption entschied man sich und welche Zytostatika wurden gewählt, falls eine adjuvante Chemotherapie stattfand? Wie unterschied sich die Therapiewahl bei Betrachtung der einzelnen FIGO-Stadien?

Wie wirkten sich die eben beschriebenen Parameter (Alter, FIGO-Stadium, TNM-Klassifikation, Grading, Therapieoption, gewähltes Zytostatikum etc.) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben und die Rezidivraten aus?

Im dritten Teil der Studie wurden die erarbeiteten und dargestellten Ergebnisse mit den Aussagen, Behandlungsempfehlungen und Qualitätsindikatoren der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ abgeglichen. Wurden die Patientinnen des vorliegenden Kollektivs leitliniengerecht behandelt? Brachte eine leitliniengerechte Therapie im analysierten Kollektiv tatsächlich einen Überlebensbenefit mit sich? Wie sieht es neben der Leitlinie mit weiteren veröffentlichten Studien aus – decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit dessen Aussagen?

Kann mithilfe der Ergebnisse dieser Arbeit schlussendlich ein Feedback und Fazit für die Behandlung von Ovarialkarzinom-Patientinnen formuliert werden, sodass diese künftig optimiert wird?

3. Material und Methoden

In diesem Teil der Arbeit werden die Methoden der Datenerhebung und die angewandten statistischen Verfahren näher erläutert. Es erfolgt zudem eine Beschreibung des Patientenkollektivs und der Einschlusskriterien als Voraussetzung zur Teilnahme an dieser retrospektiven Studie.

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde anhand von regionalen, bevölkerungsbezogenen Daten eines klinischen Krebsregisters die Ergebnisqualität von Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialtumors in Abhängigkeit von der Therapie und unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren untersucht.

Das Patientenkollektiv umfasst 824 Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Ovars (ICD-O-Lokalisationscode C56.9) aus dem Zeitraum 01/2006 bis 12/2013 mit Wohnort innerhalb der Oberpfalz, welche im Tumorzentrum Regensburg bezüglich Diagnose, Therapie und Verlauf dokumentiert wurden. Als Endpunkte der Auswertung wurden Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben, sowie die Rezidivrate, jeweils in Abhängigkeit der angewandten Therapie und mehreren weiteren Variablen, gewählt.

3.2 Datengrundlage

Grundlage für die Dokumentation der Daten waren Arztbriefe und standardisierte Dokumentationsbögen, die von Ärzten aus niedergelassenen Praxen, sowie von Kliniken und Pathologen an das Tumorzentrum Regensburg gesandt wurden. Diese Briefe und Bögen enthielten Informationen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge. Zudem wurde mittels Totenbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern der aktuelle Lifestatus der Patientinnen im Studienkollektiv erfasst. Die Dokumentation des Tumorzentrums erfolgte innerhalb des Einzugsgebiets der Oberpfalz und Teilen Niederbayerns flächendeckend, bevölkerungsbezogen, verlaufsbegleitend und sektorenübergreifend.

Durch eigene Nachrecherche wurde die Datenbank des Tumorzentrums, die durch die Mitarbeiter des Tumorzentrums kontinuierlich gepflegt wird, ergänzt. Hierbei wurden unter anderem Stadium, Grading, sowie genaue Informationen zur Therapie und dessen Verlauf, wie beispielsweise eine detaillierte Darstellung des operativen Vorgehens und Beschreibung der adjuvanten Chemotherapie, kontrolliert und durch spezifische Rückfragen vervollständigt und nachdokumentiert.

3.3 Dokumentation

Für die statistische Auswertung standen in einem umfangreichen Datensatz verschiedenste Befunde von insgesamt 824 Patientinnen zur Verfügung.

-) Epidemiologische Daten:
Geburtsdatum, Diagnosealter, Begleiterkrankungen, Menopausenstatus, familiäre Tumorbildungen, Behandlung in einem zertifizierten Zentrum
-) Diagnosedaten:
Histologie, Grading, FIGO-Status, TNM-Status, Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralinvasion
-) Chirurgische Daten:
primäre Operationsintention, Aufschlüsselung der durchgeführten OP, Anzahl untersuchter Lymphknoten, Residualstatus des Tumors
-) Chemotherapeutische Angaben:
Intention, Zytostatikum
-) Weitere perioperative Therapien:
Hormontherapie, Immuntherapie, Radiatio
-) Ergebnisrelevante Daten:
letztes Follow-Up-Datum, Sterbedatum, Rezidivdatum und -lokalisierung

3.4 Ausschlusskriterien

Die vorliegende Arbeit beruht auf einem ursprünglichen Datensatz von 824 Patientinnen mit der Diagnose einer bösartigen Neubildung des Ovars (ICD-O-Code C56.9) aus dem Regierungsbezirk Oberpfalz im Diagnosezeitraum 01/2006 bis 12/2013, die im Tumorzentrum Regensburg registriert und dokumentiert wurden.

Dieser ursprüngliche Datensatz wurde durch einige Ausschlüsse dezimiert. Es wurden lediglich Tumore der histologischen Subgruppen seröse Karzinome, muzinöse

Karzinome, endometrioiden Karzinome, klarzellige Karzinome, sowie zusammenfassend andere Adenokarzinome und andere Karzinome untersucht. Tumore der histologischen Klassifikationen Borderline-Tumore, spezielle Gonadenneoplasien, andere maligne Neubildungen, maligne Keimzellneoplasien, Carcinoma in situ, Metastasen und Histologie ohne nähere Angaben wurden ausgeschlossen. Durch dieses Einschlusskriterium reduzierte sich der Datensatz von 824 (100%) um 190 (23,1%) auf 634 Patientinnen (76,9%).

Ein weiteres Kriterium für den Einschluss in das Studienkollektiv dieser Arbeit war das Vorhandensein von mindestens einem Arztbrief, wodurch sich der Datensatz um weitere 15 Patientinnen (1,8%) verringerte.

Somit ergab sich ein Datensatz von 619 Patientinnen (75,1%), worauf sich die in Kapitel 4 beschriebenen Ergebnisse beziehen.

Weitere Ausschlusskriterien, wie beispielsweise das frühere oder zeitgleiche Vorliegen eines Zweittumors wurden diskutiert und sind in Kapitel 4.1.2 „Einschlusskriterien in das Studienkollektiv“ genauer erläutert.

3.5 Statistische Methoden und Analysen

Zur Deskription der berechneten Variablen wurden als Lage- und Streuungsmaße stets arithmetischer Mittelwert, Median (auch Zentralwert genannt, weil dieser Wert die geordnete statistische Reihe in der Mitte teilt und damit in zwei gleichgroße Teile trennt), Minimum und Maximum berechnet. Neben der numerischen Beschreibung in Tabellen finden sich Kreis- und Balkendiagramme zur grafischen Darstellung von Häufigkeitsverteilungen. Beim Kreisdiagramm entspricht die Anzahl der Kreissegmente der Anzahl der möglichen Ausprägungen der dargestellten Variable. Im Unterschied zum Kreisdiagramm können beim Balkendiagramm die Häufigkeitswerte direkt abgelesen und durch Höhenvergleich der Balken sofort miteinander verglichen werden (Spriestersbach et al. 2009).

In dem vorliegenden, unverbundenen Studiendesign, d.h. für jeden Patienten liegen Ergebnisse unter einer einzigen Versuchsbedingung vor, wurde als statistischer Test Pearsons Chi-Quadrat-Test, welcher Variablen gegeneinander auf Unabhängigkeit testet, verwendet. Bei kleiner Stichprobengröße (Fallzahl etwa < 60, Anzahl in jeder

Gruppe < 5) empfiehlt sich anstelle des Chi-Quadrat-Tests für binäre Daten in unverbundenen Gruppen der exakte Test nach Fischer (Du Prel et al. 2010).

Als weiterer statistischer Test kann bei normalverteilten Daten die Studentsche t-Verteilung berechnet werden. Die errechnete t-Verteilung gibt die Differenz vom Mittelwert zweier Stichproben an. Ist die interessierende Variable nicht normalverteilt, kann der Mann-Whitney U-Test (Wilcoxon-Rangsummentest) eingesetzt werden. Hierbei wird nicht direkt mit beobachteten Werten gerechnet, es werden stattdessen abgeleitete Rangzahlen generiert (Du Prel et al. 2010).

Die Überlebensanalysen wurden mithilfe Kaplan-Meier-Berechnungen durchgeführt und im Anschluss mittels Log-rank-Test überprüft. Der Log-rank Test nach Mantel-Cox schätzt das Signifikanzniveau, mit dem sich die Ergebnisse zweier Kaplan-Meier-Kurven voneinander unterscheiden und wird als p-Wert dargestellt (Zwiener et al. 2011).

In zusätzlich angefertigten multivariablen Cox-Regressionsmodellen erfolgte eine Überlebensanalyse nach Adjustierung für die Variablen Therapieoption, gewähltes Zytostatikum, Alter, Grading, FIGO und LAD. Auf diese Weise wird der Einfluss eben dieser Variablen auf das Überleben untersucht. Ebenso wird die Hazard Ratio, ein Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Gruppen, berechnet und angegeben (Zwiener et al. 2011).

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Darstellung des Grundkollektivs

4.1.1 Betrachtungsgebiet und -zeitraum

In das Grundkollektiv dieser Arbeit wurden Patientinnen mit Wohnsitz innerhalb der Oberpfalz, in welcher eine vorbildliche Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen Ärzten und dem Tumorzentrum Regensburg stattfindet, aufgenommen. Neben Diagnose und Therapie wird auch das Follow-Up umfassend dokumentiert.

Der Zeitraum von 01.01.2006 bis 31.12.2013 wurde als Betrachtungszeitraum definiert, innerhalb welchem 824 Neuerkrankungen mit dem onkologischen Lokalisations-Code ICD-O C56.9 dokumentiert wurden. Innerhalb des ICD-10-Codierungsschemas konnten 730 (88,6%) der 824 Patientinnen dem ICD-10-Code C56 (Bösartige Neubildung des Ovars) und 94 Patientinnen (11,4%) dem ICD10-Code D39.1 (Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens des Ovars) zugewiesen werden (s. Tab. 8).

Tabelle 8: ICD-10-Diagnose-Code

ICD-10-Diagnose-Code	Anzahl	%
C56	730	88,6%
D39.1	94	11,4%
Gesamt	824	100,0%

Genannte 824 Neuerkrankungen in den Jahren 2006 bis 2013 ergaben eine durchschnittliche Neuerkrankungsrate von 103 Fällen jährlich. Die höchste Anzahl fand sich im Jahr 2010 mit 111 Neuerkrankungen, das Minimum im Jahr 2009 mit 85 Diagnosen (s. Tab. 9, Abb. 1).

Tabelle 9: Jährliche Neuerkrankungen 2006-2013

Diagnosejahr	Oberpfalz
	Anzahl
2006	106
2007	106
2008	110
2009	85
2010	111
2011	96
2012	107
2013	103
Gesamt	824

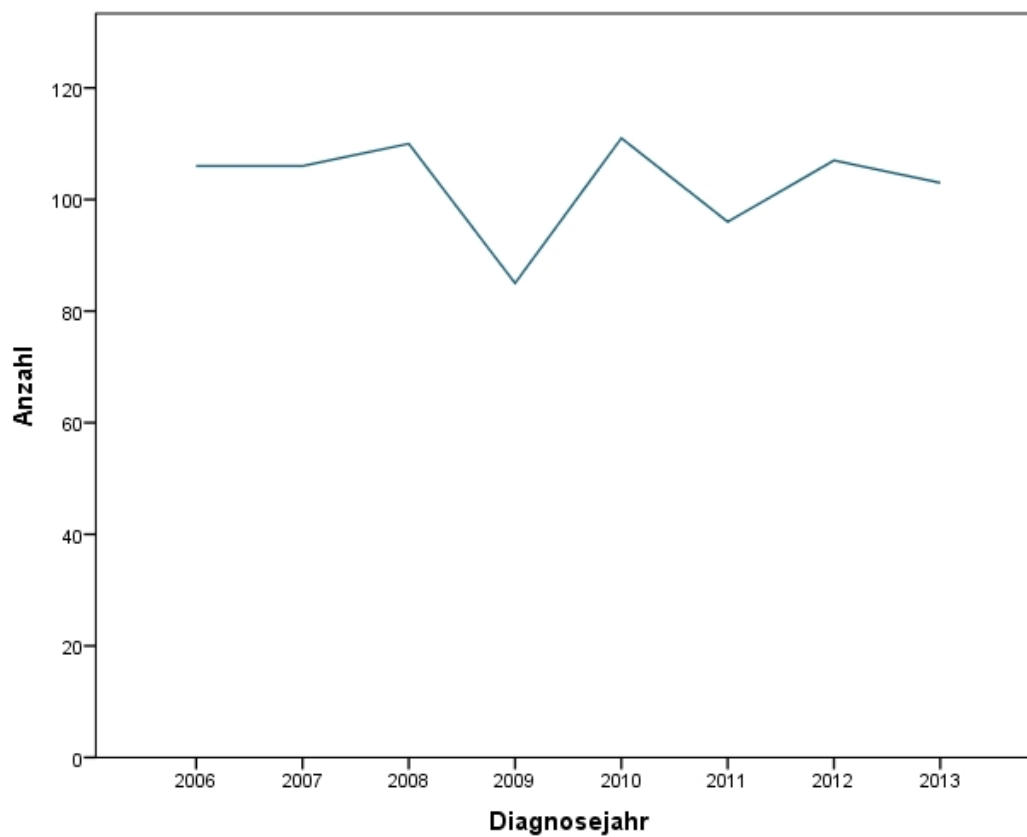


Abbildung 1: Jährliche Neuerkrankungen 2006 - 2013

4.1.2 Einschlusskriterien in das Studiengrundkollektiv

4.1.2.1 Histologie

Im zugrundeliegenden Datensatz dieser Arbeit wurden die diagnostizierten Ovarialtumore folgenden Gruppen zugeordnet: seröse Karzinome, muzinöse Karzinome, endometrioiden Karzinome, klarzellige Karzinome, andere Adenokarzinome, andere Karzinome, spezielle Gonadenneoplasien, andere maligne Neubildungen, maligne Keimzellneoplasien und Borderline-Tumore. Die prozentuale Verteilung dieser histologischen Typen ist in Tabelle 10 und Abbildung 2 „histologische Verteilung“ dargestellt. Der häufigste aufgetretene histologische Subtyp war das seröse Karzinom bei 339 Patientinnen (41,1%). Es folgten mit absteigender Anzahl die Gruppen der Borderline-Tumore (149 Patientinnen; 18,1%), andere Adenokarzinome (137 Patientinnen; 16,6%), andere Karzinome (56 Patientinnen; 6,8%), endometrioiden Karzinome (55 Patientinnen; 6,7%), muzinöse Karzinome (27 Patientinnen; 3,3%), andere maligne Neubildungen (24 Patientinnen; 2,9%), klarzellige Karzinome (20 Patientinnen; 2,4%), maligne Keimzellneoplasien (12 Patientinnen; 1,5%) und spezielle Gonadenneoplasien (5 Patientinnen; 0,6%) (s. Tab. 10, Abb. 2).

Tabelle 10: histologische Verteilung

	Anzahl	%
Histologischer Typ		
seröse Karzinome	339	41,1%
muzinöse Karzinome	27	3,3%
endometrioiden Karzinome	55	6,7%
klarzellige Karzinome	20	2,4%
andere Adenokarzinome	137	16,6%
andere Karzinome	56	6,8%
spezielle Gonadenneoplasien	5	0,6%
andere maligne Neubildungen	24	2,9%
maligne Keimzellneoplasien	12	1,5%
Borderline-Tumore	149	18,1%
Gesamt	824	100,0%

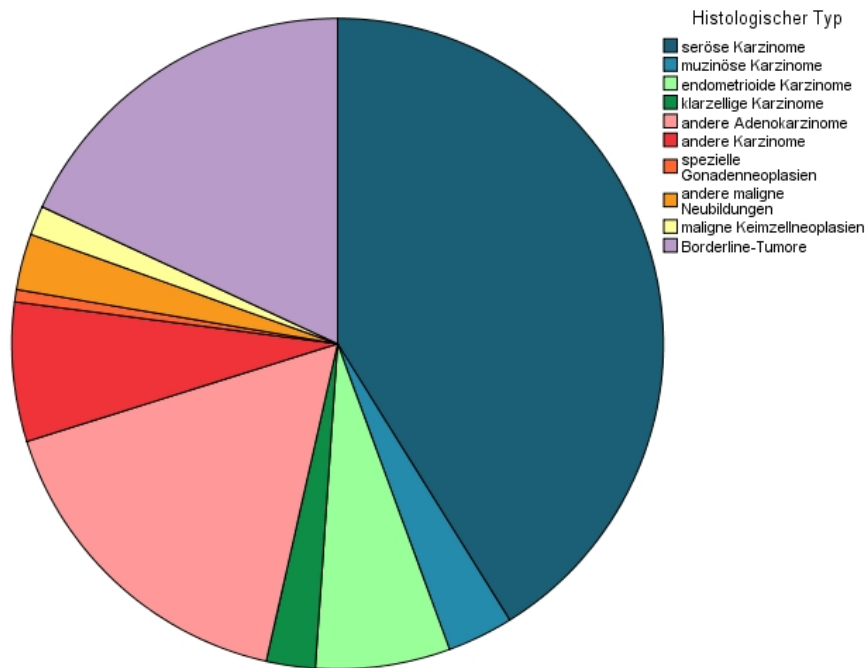


Abbildung 2: histologische Verteilung

Die histologischen Gruppen spezielle Gonadenneoplasien, andere maligne Neubildungen, maligne Keimzellneoplasien und Borderline-Tumore wurden aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen (s. Tab. 11). Das Studienkollektiv verringerte sich hiermit von 824 Patientinnen (100,0%) um 190 Patientinnen (23,1%) auf 634 Patientinnen (76,9%) (s. Tab. 12).

Tabelle 11: Einschluss nach Histologie I

Histologischer Typ	Einschluss Histologie			
	ja		nein	
	Anzahl	%	Anzahl	%
seröse Karzinome	339	53,5%		
muzinöse Karzinome	27	4,3%		
endometrioide Karzinome	55	8,7%		
klarzellige Karzinome	20	3,2%		
andere Adenokarzinome	137	21,6%		
andere Karzinome	56	8,8%		
spezielle Gonadenneoplasien			5	2,6%
andere maligne Neubildungen			24	12,6%
maligne Keimzellneoplasien			12	6,3%
Borderline-Tumore			149	78,4%
Gesamt	634	100,0%	190	100,0%

Tabelle 12: Einschluss nach Histologie II

Einschluss Histologie	Anzahl	%
Ja	634	76,9%
nein	190	23,1%
Gesamt	824	100,0%

4.1.2.2 Arztbriefe

Als weiteres Einschlusskriterium wurde das Vorhandensein von mindestens einem Arztbrief angewandt. 15 (2,4%) der nach histologischem Ausschluss vorhandenen 634 Patientinnen wurden wegen fehlendem Arztbrief ausgeschlossen, 619 Patientinnen (97,6%) verblieben im Studienkollektiv. Bezogen auf die ursprünglich 824 Patientinnen des Grundkollektivs stellen die 15 zusätzlich ausgeschlossenen Patientinnen 1,8%, die verbleibenden 619 Patientinnen 75,1% dar (s. Tab. 13, Abb. 3).

Tabelle 13: Einschluss nach Vorliegen eines Arztbriefes

Einschluss Arztbrief	Anzahl	%
Ja	619	97,6%
nein	15	2,4%
Gesamt	634	100,0%

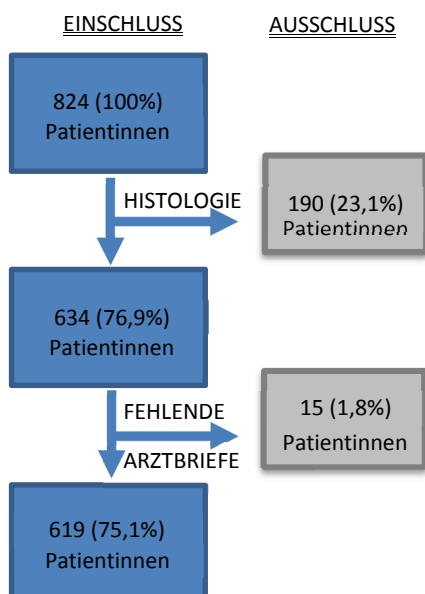


Abbildung 3: Studienkollektiv nach Ausschluss nach Histologie und fehlendem Arztbrief

4.1.2.3 Zweittumore

Auch das Vorliegen eines früheren oder zeitgleichen Zweittumors wurde als Ausschlussvariable diskutiert und der Einfluss eines solchen Zweittumors auf das Überleben hin untersucht. Die Ergebnisse der Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Test berichten keine signifikanten Überlebensvorteile für Patientinnen ohne Zweittumor, die Kurven der Überlebensfunktionen für Patientinnen mit und ohne Zweittumor kreuzen sich sogar im Diagramm (s. Kap. 4.4.5 „Überleben nach Vorliegen eines Zweittumors“). Aus diesem Grund wurde beschlossen, Frauen mit früherem oder zeitgleichem Zweittumor (86 Patientinnen; 13,9% der 619 im Kollektiv enthaltenen Frauen) nicht auszuschließen.

4.2 Befunde bei Diagnose

4.2.1 Diagnosealter

Das Diagnosealter der 619 im Kollektiv befindlichen Frauen war im Mittel 66,2 und im Median 68,3 Jahre. Die jüngste Patientin bekam im Alter von 18,5 Jahren die Diagnose Ovarialkarzinom (im Folgenden auch „OC“ für „ovarian cancer“) gestellt, die älteste Patientin war bereits 97,3 Jahre (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Alter bei Diagnosestellung I

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Diagnosealter	66,2	68,3	18,5	97,3	12,8

Aus Tabelle 15, sowie Abbildung 4 geht hervor, dass im Studienkollektiv von 619 Patientinnen mit OC bei 108 Patientinnen (17,4%) die Diagnose im Alter von 70-74 Jahren gestellt wurde. Es folgten die Altersgruppen der 65-69-Jährigen mit 91 Patientinnen (14,7%), sowie die 75-79-Jährigen mit 83 Fällen (13,4%). Insgesamt kann man einen Anstieg der OC-Diagnosen ab dem 45. Lebensjahr erkennen, hier findet sich ein Sprung von 18 Patientinnen (2,9%) bei den 40-44-Jährigen auf 44 Patientinnen (7,1%) bei den 45-49-Jährigen. Lediglich 17 (2,7%) der insgesamt 619 Diagnosen wurde bei < 40-Jährigen Patientinnen gestellt (s. Tab. 15, Abb. 4).

Tabelle 15: Alter bei Diagnosestellung II

Diagnosealter	Anzahl	%
15 - 19	1	0,2%
20 - 24	1	0,2%
25 - 29	3	0,5%
30 - 34	3	0,5%
35 - 39	9	1,5%
40 - 44	18	2,9%
45 - 49	44	7,1%
50 - 54	42	6,8%
55 - 59	74	12,0%
60 - 64	61	9,9%
65 - 69	91	14,7%
70 - 74	108	17,4%
75 - 79	83	13,4%
80 - 84	52	8,4%
85 - 89	24	3,9%
90 - 94	4	0,6%
95+	1	0,2%
Gesamt	619	100,0%

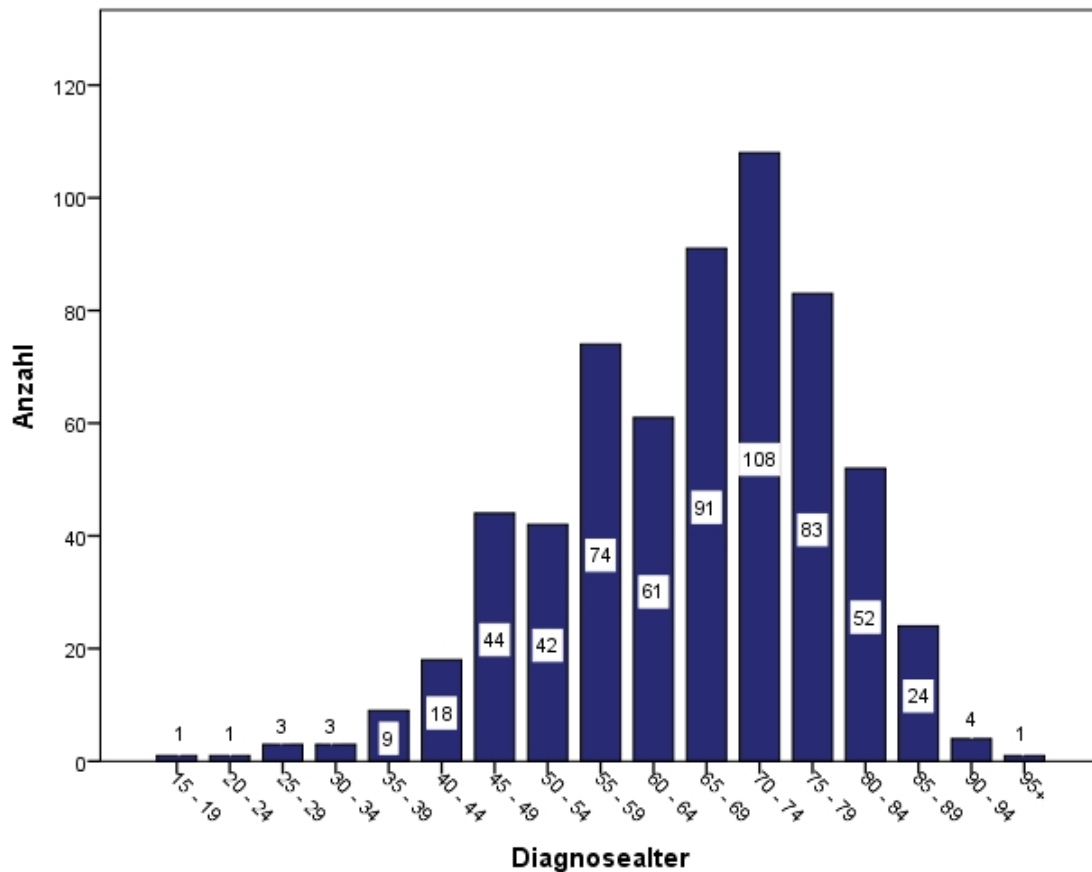


Abbildung 4: Alter bei Diagnosestellung

4.2.2 Histologie

Die häufigsten histologischen Typen waren seröse Karzinome mit 334 Fällen (54,0%) und andere Adenokarzinome mit 135 Fällen (21,8%). Alle anderen histologischen Typen lagen bei < 10% (s. Tab. 16, Abb. 5).

Tabelle 16: Histologie

Histologischer Typ	Anzahl	%
seröse Karzinome	334	54,0%
muzinöse Karzinome	25	4,0%
endometrioid Karzinome	54	8,7%
klarzellige Karzinome	17	2,7%
andere Adenokarzinome	135	21,8%
andere Karzinome	54	8,7%
Gesamt	619	100,0%

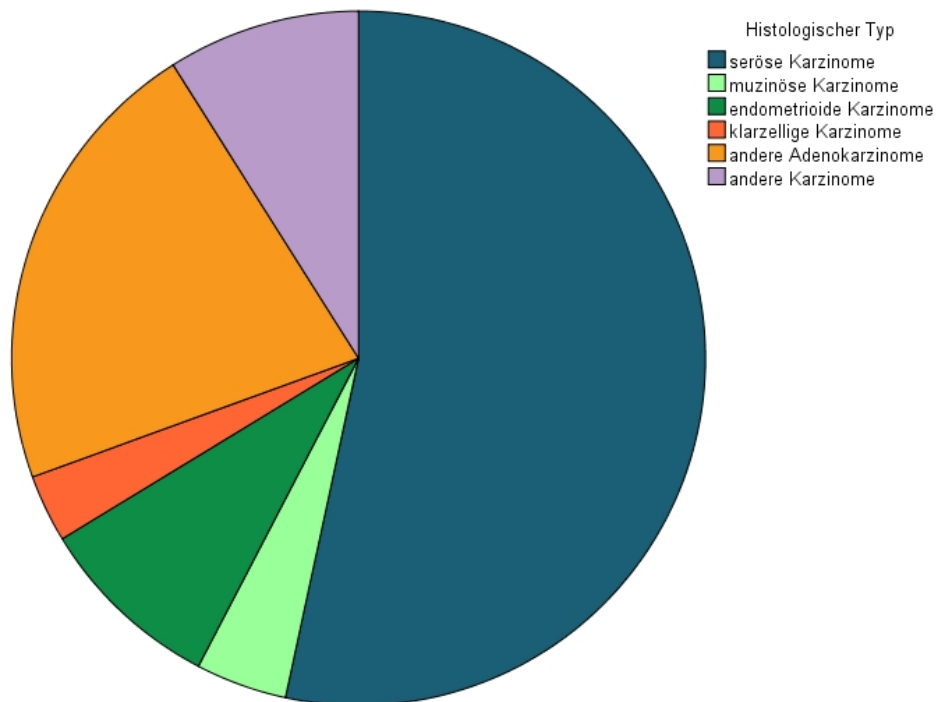


Abbildung 5: Histologie

4.2.3 FIGO-Stadium

In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Diagnose bei fortgeschrittener Erkrankung im Stadium FIGO III (221 Patientinnen; 35,7%) und Stadium FIGO IV (187 Patientinnen; 30,2%). Bei 128 Patientinnen (20,7%) fand die Diagnose im Stadium FIGO I und lediglich bei 39 Patientinnen (6,3%) im Stadium FIGO II statt. Bei 44 Patientinnen (7,1%) war kein FIGO-Stadium angegeben (FIGO X, FIGO kA) (s. Tab. 17, Tab. 18, Abb. 6, Abb. 7).

Tabelle 17: FIGO-Stadium I – IV

FIGO	Anzahl	%	Kumulierte %
I	128	20,7%	20,7%
II	39	6,3%	27,0%
III	221	35,7%	62,7%
IV	187	30,2%	92,9%
X/kA	44	7,1%	100,0%
Gesamt	619	100,0%	

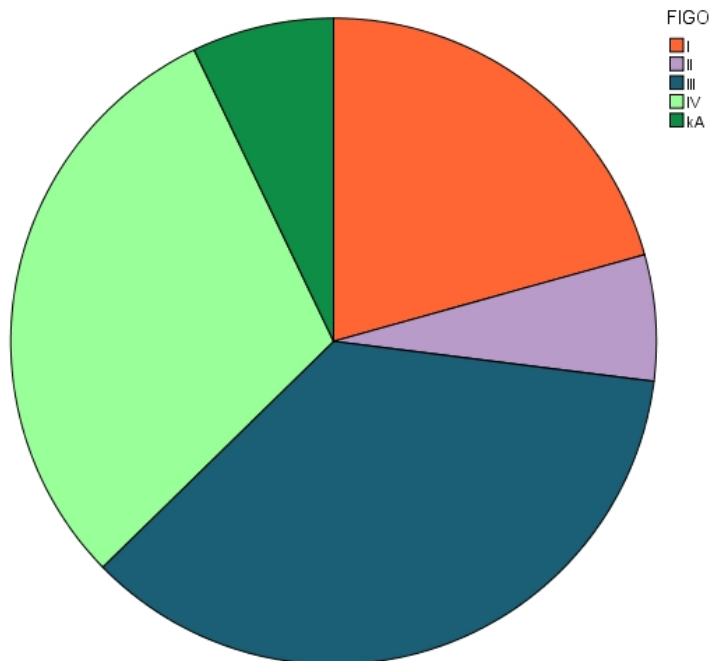


Abbildung 6: FIGO-Stadium I – IV

Tabelle 18 und Abbildung 7 geben die FIGO-Befunde noch detaillierter mit Einteilung in die Untergruppen A, B und C wieder. Die größten Gruppen stellen hier FIGO IV mit 187 Patientinnen (30,2%) und FIGO IIIIC mit 184 Patientinnen (29,7%) dar. Aufgrund der Größe der FIGO-Gruppe IIIIC wird diese Gruppe bei den Überlebensanalysen speziell betrachtet (s. Tab. 18, Abb. 7).

Tabelle 18: FIGO-Stadium I – IV mit Subgruppen A, B, C

FIGO	Anzahl	%	Kumulierte %
I	1	0,2%	0,2%
IA	60	9,7%	9,9%
IB	9	1,5%	11,3%
IC	58	9,4%	20,7%
II	2	0,3%	21,0%
IIA	17	2,7%	23,7%
IIB	11	1,8%	25,5%
IIC	9	1,5%	27,0%
III	2	0,3%	27,3%
IIIA	11	1,8%	29,1%
IIIB	24	3,9%	33,0%
IIIIC	184	29,7%	62,7%
IV	187	30,2%	92,9%
kA	42	6,8%	99,7%
X	2	0,3%	100,0%
Gesamt	619	100,0%	

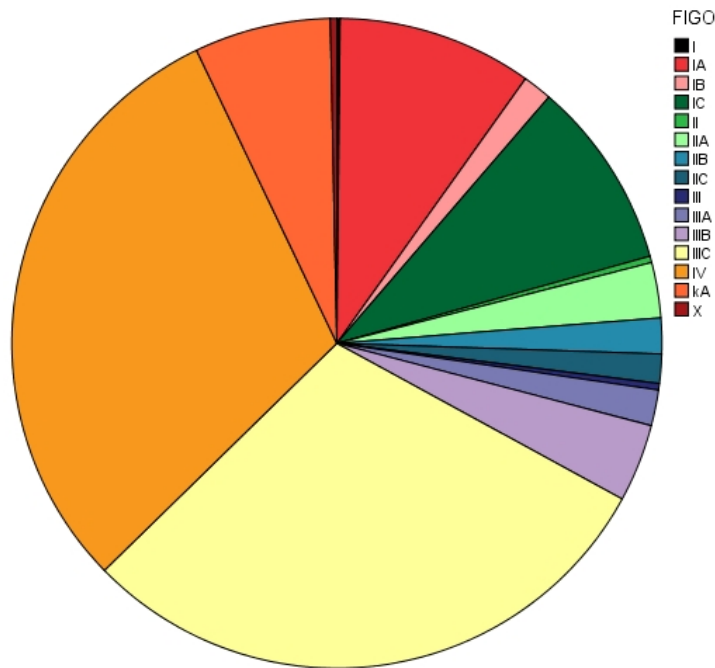


Abbildung 7: FIGO-Stadium I – IV mit Subgruppen A, B, C

4.2.4 TNM-Klassifikation

4.2.4.1 T-Klassifikation

Die Verteilung der Tumorgrößen unter den 619 Patientinnen des Studienkollektivs setzt sich wie folgt zusammen: T0 4 (0,6%), T1 144 (23,3%), T2 56 (9,0%), T3 317 (51,3%) und T4 2 Patientinnen (0,3%). Bei 96 Patientinnen (15,5%) lag keine T-Angabe vor. Die absolute Mehrheit befand sich also im T3-Stadium bei Diagnosestellung (s. Tab. 19, Abb.8).

4 Patientinnen mit T0- und 2 Patientinnen mit T4 wurden hinsichtlich der T-Einstufung kontrolliert. Bei 3 der 4 T0-Patientinnen fand eine neoadjuvante Chemotherapie statt, sodass ein T0-Status erreicht werden konnte. Bei der 4. als T0-eingestuften Patientin erfolgte das Staging postoperativ nach einer Radikaloperation. Ebenso wurden beide T4-Patientinnen überprüft. Im Tumorstaging wurde bei beiden Patientinnen folgende Angaben gemacht: T4, N1, M1, FIGO IV.

Tabelle 19: T-Status T 0 – 4

T	Anzahl	%	Kumulierte %
0	4	0,6%	0,6%
1	144	23,3%	23,9%
2	56	9,0%	32,9%
3	317	51,3%	84,2%
4	2	0,3%	84,5%
kA	94	15,2%	99,7%
X	2	0,3%	100,0%
Gesamt	619	100,0%	

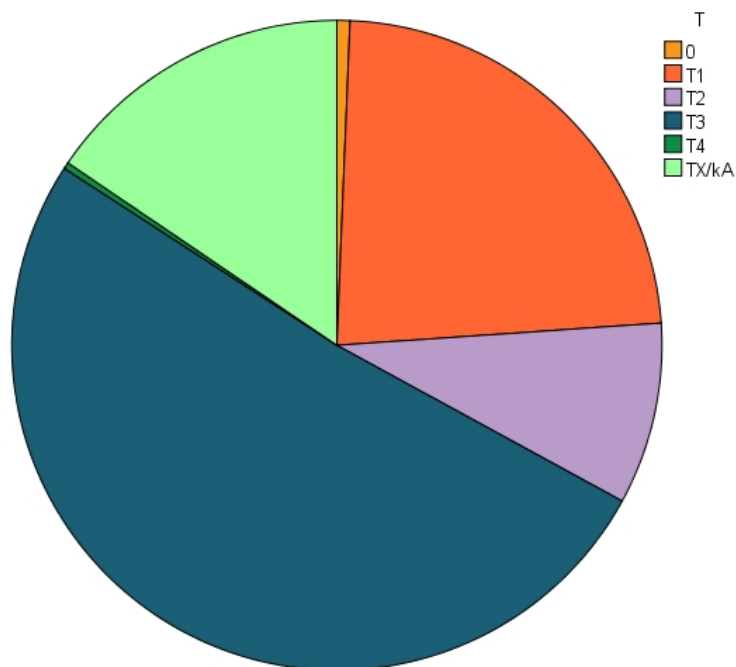


Abbildung 8: T-Status T 0 – 4

Wie bei der Beschreibung des FIGO-Stadiums erfolgte auch für die T-Klassifikation eine weitere, noch genauere Untergliederung in die jeweiligen Subgruppen A, B und C (s. Tab. 20, Abb. 9).

Tabelle 20: T-Status T 0 - 4 mit Subgruppen A, B, C

T	Anzahl	%	Kumulierte %
0	4	0,6%	0,6%
1	3	0,5%	1,1%
1a	65	10,5%	11,6%
1b	9	1,5%	13,1%
1c	67	10,8%	23,9%
2	3	0,5%	24,4%
2a	20	3,2%	27,6%
2b	17	2,7%	30,3%
2c	16	2,6%	32,9%
3	11	1,8%	34,7%
3a	17	2,7%	37,4%
3b	53	8,6%	46,0%
3bm	1	0,2%	46,2%
3c	235	38,0%	84,2%
4	2	0,3%	84,5%
kA	94	15,2%	99,7%
X	2	0,3%	100,0%
Gesamt	619	100,0%	

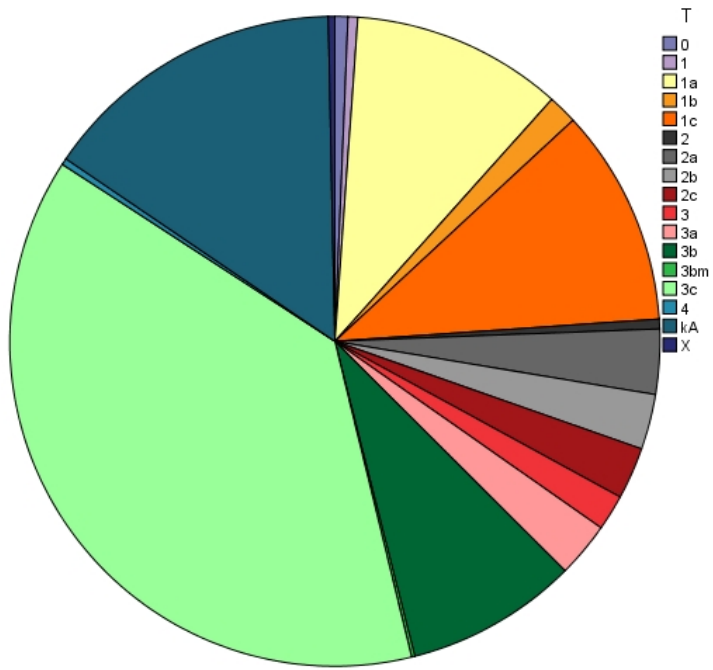


Abbildung 9: T-Status T 0 - 4 mit Subgruppen A, B, C

4.2.4.2 N-Klassifikation

Bei Betrachtung des Nodalstatus zeigten 245 Patientinnen (39,6%) den Status N0 und 182 Patientinnen (29,4%) N1. Außerdem konnten bei 27 Patientinnen (4,4%) die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden (NX) und bei 165 (26,7%) lagen keine Angaben vor (NkA) (s. Tab. 21, Abb. 10).

Tabelle 21: N-Status

N	Anzahl	%	Kumulierte %
0	245	39,6%	39,6%
1	182	29,4%	68,9%
kA	165	26,7%	95,6%
X	27	4,4%	100,0%
Gesamt	619	100,0%	

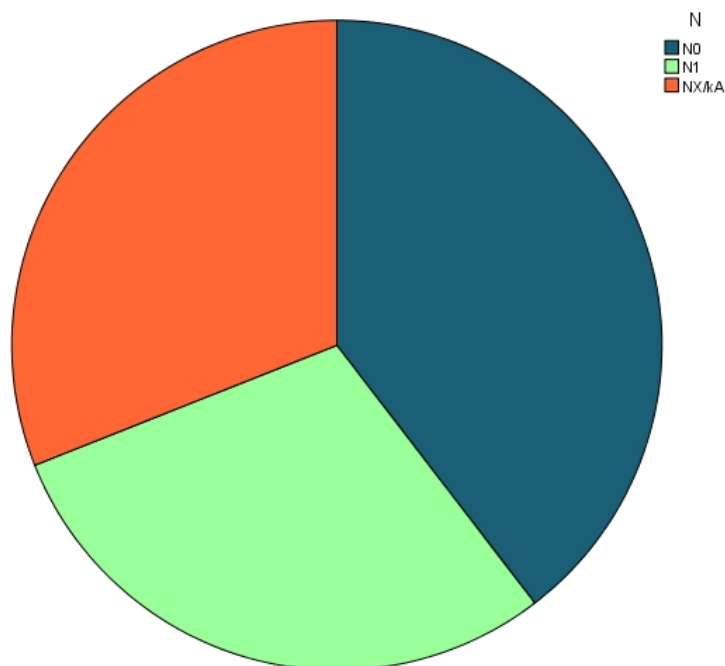


Abbildung 10: N-Status

4.2.4.3 M-Klassifikation

Im Kollektiv zeigten sich 349 Patientinnen (56,4%) fernmetastasenfrei (M0), 187 (30,2%) mit nachgewiesenen Fernmetastasen (M1) und 10 Patientinnen (1,6%) waren nicht beurteilbar (MX). Bei 73 Patientinnen (11,8%) lagen keine Angaben vor (MkA) (s. Tab. 22, Abb. 11).

Tabelle 22: M-Status

M	Anzahl	%	Kumulierte %
0	349	56,4%	56,4%
1	187	30,2%	86,6%
kA	73	11,8%	98,4%
X	10	1,6%	100,0%
Gesamt	619	100,0%	

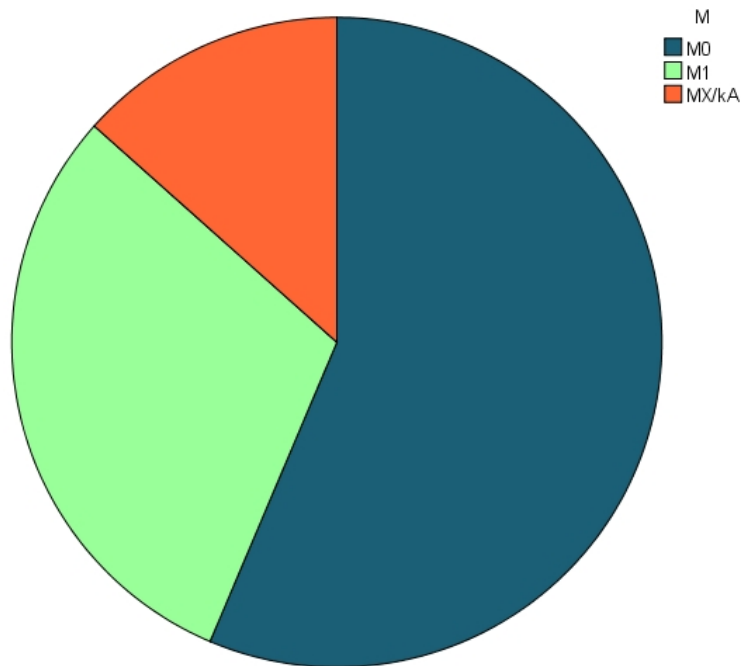


Abbildung 11: M-Status

4.2.5 Grading

Die meisten Patientinnen (350; 56,5%) wiesen ein Grading von 3/4, d.h. ein schlecht- bzw. undifferenziertes Ovarialkarzinom auf. Einen mäßigen Differenzierungsgrad G2 fand man bei 176 Patientinnen (28,4%) und lediglich 29 Patientinnen (4,7%) wurden als G1, gut differenziert, eingestuft. Bei 64 Patientinnen (10,3%) war kein Differenzierungsgrad angegeben (GkA) (s. Tab. 23, Abb. 12).

Tabelle 23: Grading

G	Anzahl	%	Kumulierte %
1	29	4,7%	4,7%
2	176	28,4%	33,1%
3/4	350	56,5%	89,7%
kA	64	10,3%	100,0%
Gesamt	619	100,0%	

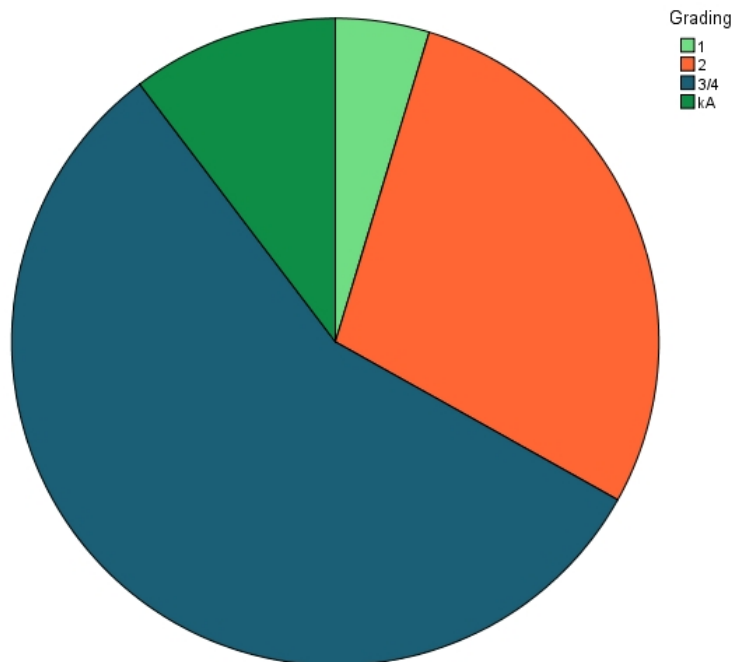


Abbildung 12: Grading

4.2.6 Zusammenfassung der Befunde

Abschließend werden die in Kapitel 4.2 detailliert beschriebenen Patientenbefunde Diagnosealter, Histologie, FIGO-, TNM-Status und Grading in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Befunde

		Anzahl	%
Diagnosealter	< 50	79	12,8%
	50-59	116	18,7%
	60-69	152	24,6%
	70-79	191	30,9%
	80+	81	13,1%
Histologischer Typ	Seröse Karzinom	334	54,0%
	Muzinöse Karzinome	25	4,0%
	Endometrioides Karzinome	54	8,7%
	Klarzellige Karzinome	17	2,7%
	andere Adenokarzinome	135	21,8%
	andere Karzinome	54	8,7%
FIGO	I	128	20,7%
	II	39	6,3%
	III	221	35,7%
	IV	187	30,2%
	X/kA	44	7,1%
Tumorgroße	T0	4	0,6%
	T1	144	23,3%
	T2	56	9,0%
	T3	317	51,2%
	T4	2	0,3%
	TX/kA	96	15,5%
Nodalstatus	N0	245	39,6%
	N1	182	29,4%
	NX/kA	192	31,0%
Fernmetastasen	M0	349	56,4%
	M1	187	30,2%
	MX/kA	83	13,4%
Grading	1	29	4,7%
	2	176	28,4%
	3/4	350	56,5%
	kA	64	10,3%
	Gesamt	619	100,0%

4.3 Therapieverfahren

448 Patientinnen (72,4%) und damit der überwiegende Anteil wurde operiert und bekam eine adjuvante, in Einzelfällen eine neoadjuvante Chemotherapie. 89 Patientinnen (14,4%) erhielten ausschließlich eine Operation, bei jeweils 41 (6,6%) wurde eine alleinige Chemotherapie angewandt bzw. keine Therapie durchgeführt und ausschließlich supportiv behandelt (s. Tab. 25, Abb. 13).

Tabelle 25: gewähltes Therapieverfahren

Therapie	Anzahl	%
OP+Chemo	448	72,4%
OP	89	14,4%
Chemo	41	6,6%
keine/supportiv	41	6,6%
Gesamt	619	100,0%

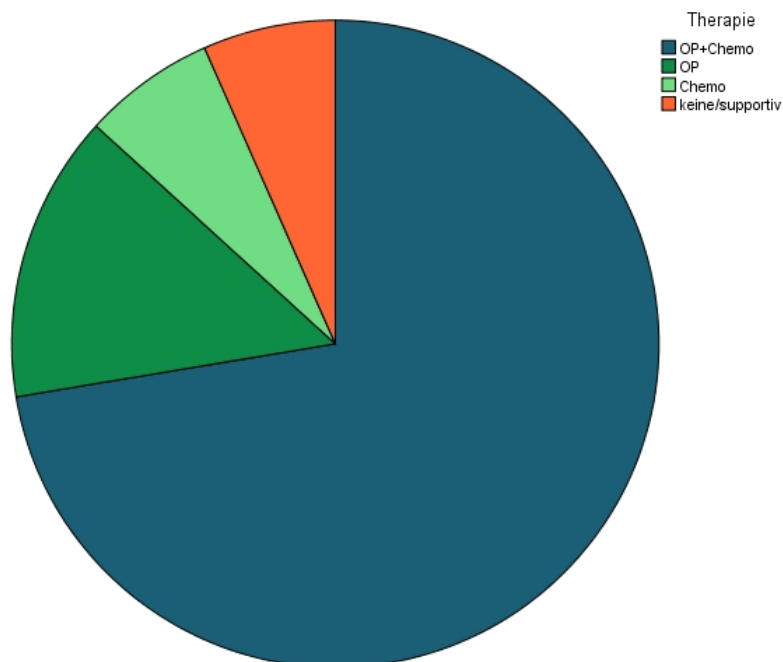


Abbildung 13: gewähltes Therapieverfahren

Abhängig vom FIGO-Stadium findet man eine unterschiedliche Verteilung des gewählten Therapieverfahrens. Bei FIGO I und II erhielten die Patientinnen eine „OP+Chemo“ bzw. „OP“. Die alleinige Chemotherapie bzw. keine/supportive Therapieform fand sich erst bei den bereits weiter fortgeschrittenen Stadien III und IV (s. Tab. 26).

Tabelle 26: Therapie in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

FIGO	Therapie									
	OP+Chemo		OP		Chemo		keine/supportiv		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
I	91	20,3%	37	41,6%	0	0,0%	0	0,0%	128	20,7%
II	32	7,1%	7	7,9%	0	0,0%	0	0,0%	39	6,3%
III	192	42,9%	18	20,2%	7	17,1%	4	9,8%	221	35,7%
IV	124	27,7%	17	19,1%	29	70,7%	17	41,5%	187	30,2%
X/kA	9	2,0%	10	11,2%	5	12,2%	20	48,8%	44	7,1%
Gesamt	448	100,0%	89	100,0%	41	100,0%	41	100,0%	619	100,0%

4.3.1 Operative Therapie

Insgesamt wurden von den im Kollektiv betrachteten 619 Patientinnen 537 (86,8%) operiert (s. Tab. 27). Bei 515 Patientinnen (83,2%) lag dem Tumorzentrum ein detaillierter OP-Bericht vor. Diese Frauen werden als Patientinnen mit „OP im Uterus-/Adnex-/Viszeralbereich“ gelistet, mit Angaben zu folgenden Operationen: Uterusexstirpation, Salpingoovariektomie, Ovariektomie, Exenteration, Kolonresektion, Rektumresektion, Appendektomie, Darmresektion, Omentektomie, Peritonektomie, OP Peritoneum/Omentum (s. Tab. 29). Bei 22 operierten Patientinnen (3,6%) lag keine konkrete OP-Angabe vor. Bei den verbleibenden 82 Patientinnen (13,2%) fand keine Operation statt: 14 Patientinnen (2,3%) mit Angabe „OP nein“ und 68 Patientinnen (11,0%) ohne Angabe und Anhaltspunkt für eine stattgefundene Operation (s. Tab. 28).

Tabelle 27: Operation ja/nein I

Operation	Anzahl	%
ja	537	86,8%
nein	82	13,2%
Gesamt	619	100,0%

Tabelle 28: Operation ja/nein II

Operation	Anzahl	%
OP Uterus/Adnexe/Viszeralbereich	515	83,2%
OP ohne Angabe	22	3,6%
OP nein	14	2,3%
kA	68	11,0%
Gesamt	619	100,0%

4.3.1.1 OP-Aufschlüsselung

Tabelle 29 gibt eine ausführliche Aufgliederung der durchgeführten Operationen wieder. Operative Maßnahmen wie die Uterusexstirpation (367; 68,3%) und Salpingoovariektomie (472; 87,9%) wurden verständlicherweise wesentlich häufiger durchgeführt als Resektionen entfernt liegender Gewebe, wie bspw. des Kolons (124; 23,1%) oder Rektums (83; 15,5%). Sieht man sich die Verteilung innerhalb der verschiedenen FIGO-Stadien an, wird deutlich, dass Resektionen des Kolons, Rektums, Darms und Peritoneums mit steigendem FIGO-Stadium zunehmen (s. Tab. 29).

Tabelle 29: OP-Aufschlüsselung

	FIGO												
	I		II		III		IV		X/kA		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Uterusexstirpation	ja	86	67,2%	30	76,9%	150	71,4%	93	66,0%	8	42,1%	367	68,3%
	nein	42	32,8%	9	23,1%	60	28,6%	48	34,0%	11	57,9%	170	31,7%
Salpingo- ovariektomie	ja	120	93,8%	36	92,3%	185	88,1%	118	83,7%	13	68,4%	472	87,9%
	nein	8	6,3%	3	7,7%	25	11,9%	23	16,3%	6	31,6%	65	12,1%
Ovariektomie	ja	3	2,3%	0	0,0%	4	1,9%	8	5,7%	3	15,8%	18	3,4%
	nein	125	97,7%	39	100,0%	206	98,1%	133	94,3%	16	84,2%	519	96,6%
Exenteration	ja	0	0,0%	2	5,1%	2	1,0%	5	3,5%	0	0,0%	9	1,7%
	nein	128	100,0%	37	94,9%	208	99,0%	136	96,5%	19	100,0%	528	98,3%
Kolonresektion	ja	3	2,3%	3	7,7%	54	25,7%	63	44,7%	1	5,3%	124	23,1%
	nein	125	97,7%	36	92,3%	156	74,3%	78	55,3%	18	94,7%	413	76,9%
Rektumresektion	ja	0	0,0%	3	7,7%	40	19,0%	39	27,7%	1	5,3%	83	15,5%
	nein	128	100,0%	36	92,3%	170	81,0%	102	72,3%	18	94,7%	454	84,5%
Appendektomie	ja	36	28,1%	7	17,9%	63	30,0%	36	25,5%	2	10,5%	144	26,8%
	nein	92	71,9%	32	82,1%	147	70,0%	105	74,5%	17	89,5%	393	73,2%
Darmresektion	ja	37	28,9%	12	30,8%	119	56,7%	94	66,7%	4	21,1%	266	49,5%
	nein	91	71,1%	27	69,2%	91	43,3%	47	33,3%	15	78,9%	271	50,5%
Omentektomie	ja	99	77,3%	27	69,2%	175	83,3%	103	73,0%	10	52,6%	414	77,1%
	nein	29	22,7%	12	30,8%	35	16,7%	38	27,0%	9	47,4%	123	22,9%
Peritonektomie	ja	8	6,3%	3	7,7%	54	25,7%	44	31,2%	2	10,5%	111	20,7%
	andere OP	16	12,5%	3	7,7%	30	14,3%	24	17,0%	2	10,5%	75	14,0%
	Peritoneum	104	81,3%	33	84,6%	126	60,0%	73	51,8%	15	78,9%	351	65,4%
OP Peritoneum/ Omentum	ja	103	80,5%	28	71,8%	182	86,7%	116	82,3%	12	63,2%	441	82,1%
	nein	25	19,5%	11	28,2%	28	13,3%	25	17,7%	7	36,8%	96	17,9%
Gesamt		128	100,0%	39	100,0%	210	100,0%	141	100,0%	19	100,0%	537	100,0%

Bei 384 Patientinnen (71,5%) wurde im Rahmen der Operation eine Lymphadenektomie durchgeführt, über deren Entnahmelokalisationen Tabelle 30 genaue Informationen gibt. Am häufigsten wurde eine paraaortale Lymphadenektomie vorgenommen (273; 50,8%), gefolgt von der pelvinen Lymphadenektomie (258; 48,0%). Seltener wurden Lymphknoten iliakal (78; 14,5%), parakaval (27; 5,0%) und inguinal (16; 3,0%) entnommen (s. Tab. 30). Die Bezeichnungen für die jeweilige Lokalisation der entnommenen Lymphknoten in Tabelle 30 entsprechen der Klassifikation des Krebsregisters, welches z.B. pelvin und iliakal separat aufführt.

Tabelle 30: Aufschlüsselung Lymphadenektomie gesamt und unterteilt in FIGO-Stadien

Lymphadenektomie		FIGO											
		I		II		III		IV		X/kA		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
paraaortal	ja	88	68,8%	24	61,5%	121	57,6%	37	26,2%	3	15,8%	273	50,8%
	nein	40	31,3%	15	38,5%	89	42,4%	104	73,8%	16	84,2%	264	49,2%
iliakal	ja	33	25,8%	4	10,3%	26	12,4%	12	8,5%	3	15,8%	78	14,5%
	nein	95	74,2%	35	89,7%	184	87,6%	129	91,5%	16	84,2%	459	85,5%
pelvin	ja	79	61,7%	25	64,1%	115	54,8%	37	26,2%	2	10,5%	258	48,0%
	nein	49	38,3%	14	25,9%	95	45,2%	104	73,8%	17	89,5%	279	52,0%
inguinal	ja	6	4,7%	0	0,0%	4	1,9%	5	3,5%	1	5,3%	16	3,0%
	nein	122	95,3%	39	100,0%	206	98,1%	136	96,5%	18	94,7%	521	97,0%
parakaval	ja	11	8,6%	1	2,6%	12	5,7%	2	1,4%	1	5,3%	27	5,0%
	nein	117	91,4%	38	97,4%	198	94,3%	139	98,6%	18	94,7%	510	95,0%
sonstige	ja	13	10,2%	4	10,3%	18	8,6%	22	15,6%	4	21,1%	61	11,4%
	nein	115	89,8%	35	89,7%	192	91,4%	119	84,4%	15	78,9%	476	88,6%
gesamt	ja	107	83,6%	30	76,9%	158	75,2%	82	58,2%	7	36,8%	384	71,5%
	nein	21	16,4%	9	23,1%	52	24,8%	59	41,8%	12	63,2%	153	28,5%
Gesamt		128	100,0%	39	100,0%	210	100,0%	141	100,0%	19	100,0%	537	100,0%

4.3.1.2 Postoperativer Residualtumor

Tabelle 31 beschreibt die Einteilung der Residualtumors nach der R-Klassifikation. Bei vorliegendem Status „RX“ kann der Residualtumor nicht bestimmt werden, bei „R0“ liegt kein Residualtumor vor, bei „R1“ ein mikroskopischer, „R2“ ein makroskopischer Tumorrest.

Tabelle 31: R-Klassifikation des Ovarialkarzinoms (Wittekind 2017)

Residualtumor	Befund
RX	Residualtumor kann nicht bestimmt werden
R0	Kein Residualtumor vorhanden
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Bei knapp der Hälfte der operierten Patientinnen, genauer bei 239 Patientinnen (44,5%) konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Mit zunehmendem FIGO-Stadium verringerten sich die erzielten R0-Resultate. Bei FIGO I konnten die Tumore von 110 Patientinnen (85,9%) R0-reseziert werden, bei FIGO IV waren es nur mehr 23 Patientinnen (16,3%). Entgegengesetzt dazu verhalten sich die Zahlen für R1- und R2-Resektionen: mit steigendem FIGO-Stadium erhöhen sich die Werte. Eine R2-Resektion trat bei keiner FIGO I-Patientin (0,0%) auf, jedoch bei 60 (42,6%) aller FIGO IV-Patientinnen (s. Tab. 32).

Tabelle 32: postoperativer Residualtumor

R-Status	FIGO											
	I		II		III		IV		X/kA		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R0	110	85,9%	29	74,4%	69	32,9%	23	16,3%	8	42,1%	239	44,5%
R1	1	0,8%	1	2,6%	38	18,1%	25	17,7%	1	5,3%	66	12,3%
R2	0	0,0%	2	5,1%	40	19,0%	60	42,6%	6	31,6%	108	20,1%
RX	2	1,6%	1	2,6%	15	7,1%	2	1,4%	0	0,0%	20	3,7%
RkA	15	11,7%	6	15,4%	48	22,9%	31	22,0%	4	21,1%	104	19,4%
Gesamt	128	100,0%	39	100,0%	210	100,0%	141	100,0%	19	100,0%	537	100,0%

4.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Von den 619 im Studienkollektiv befindlichen Patientinnen erhielten 489 (79,0%) eine Chemotherapie (s. Tab. 33).

Tabelle 33: Chemotherapie ja/nein

Chemotherapie	Anzahl	%
ja	489	79,0%
nein	130	21,0%
Gesamt	619	100,0%

10 der 619 Patientinnen (1,6%) bekamen eine neoadjuvante Chemotherapie. Bei circa einem Drittel der Patientinnen (194; 31,3%) wurde die Chemotherapie als adjuvant eingestuft, bei 106 (17,1%) als kurativ. Bei 179 Patientinnen (28,9%) sah man nur mehr einen palliativen Therapieansatz.

Die Summe der Patientinnen ohne Chemotherapie setzt sich zusammen aus der alleinstehenden Angabe „nein“ (76; 12,3%), Ablehnung (30; 4,8%), vorliegender Kontraindikation (2; 0,3%) und vorzeitigen Todesfällen (22; 3,6%) (s. Tab. 34).

Tabelle 34: Chemotherapie (Intention)

Intention	Anzahl	%
adjuvant	194	31,3%
palliativ	179	28,9%
kurativ	106	17,1%
neoadjuvant	10	1,6%
nein	76	12,3%
abgelehnt	30	4,8%
Kontraindikation	2	0,3%
nein - verstorben	22	3,6%
Gesamt	619	100,0%

4.3.2.1 Chemotherapie unterteilt in FIGO-Stadien

Bei diagnostiziertem FIGO-Stadium I wurde bei 91 Patientinnen (71,1%) eine Chemotherapie durchgeführt. Mit steigendem FIGO-Stadium erhöht sich dieser Wert über 32 Patientinnen (82,1%) bei Stadium II auf 199 Patientinnen (90,0%) bei Stadium III. Stadium IV gibt hingegen einen erneut sinkenden Wert von 153 Patientinnen (81,8%) an durchgeführten Chemotherapien an (s. Tab. 35).

Tabelle 35: Chemotherapie unterteilt in FIGO-Stadien

FIGO	Chemotherapie			
	ja		nein	
	Anzahl	%	Anzahl	%
I	91	71,1%	37	28,9%
II	32	82,1%	7	17,9%
III	199	90,0%	22	10,0%
IV	153	81,8%	34	18,2%
kA	14	31,8%	30	68,2%
Gesamt	489	79,0%	130	21,0%

4.3.2.2 Verwendete Zytostatika

Bei der Mehrheit der Patientinnen fand in der First-Line-Chemotherapie die Zytostatikakombination Platin und Taxan Anwendung (316; 51,1%). Platin als Monopräparat wurde als zweithäufigste Substanz in 109 Fällen (17,6%) verwendet, Taxan als Einzelmedikament hingegen nur in 2 Fällen (0,3%). Bei 24 weiteren Patientinnen (3,9%) wurden andere Substanzen wie beispielsweise Doxorubicin, Bisphosphonate oder Gemcitabin verwendet, bei 38 Patientinnen (6,1%) wurde die verwendete Chemotherapiesubstanz im Arztbrief nicht explizit genannt und wie bereits beschrieben erhielten 130 Patientinnen (21,0%) aus diversen Gründen keine Chemotherapie (s. Tab. 36, Abb. 14).

Tabelle 36: Adjuvante Chemotherapie ja/nein und Verteilung der verwendeten Zytostatika innerhalb des gesamten Kollektivs

Zytostatikum	Anzahl	%
Cis/Carboplatin+Taxan	316	51,1%
Cis/Carboplatin	109	17,6%
Taxan	2	0,3%
andere Substanz	24	3,9%
unbekannte Substanz	38	6,1%
keine syst. Chemo	130	21,0%
Gesamt	619	100,0%

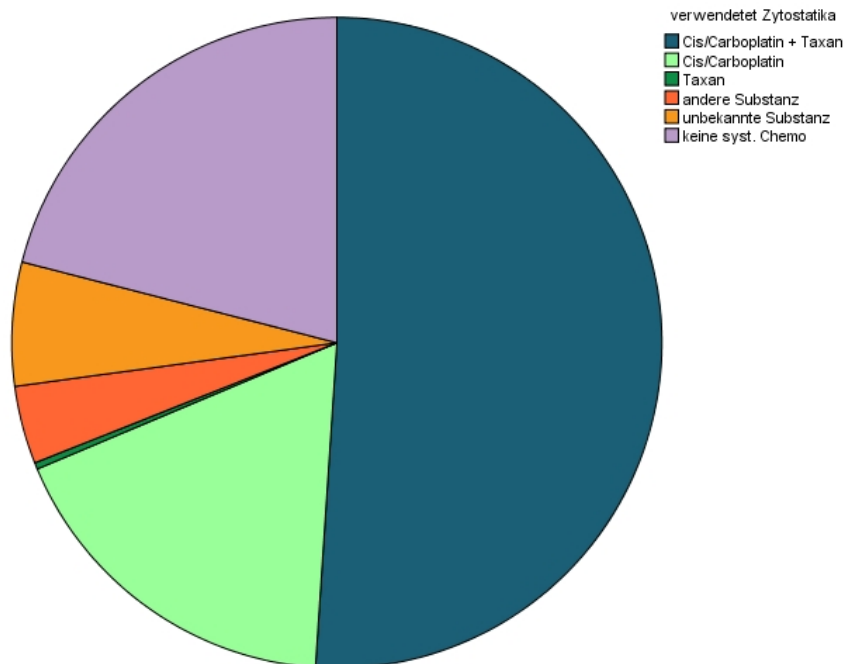


Abbildung 14: Adjuvante Chemotherapie ja/nein und Verteilung der verwendeten Zytostatika innerhalb des gesamten Kollektivs

In Tabelle 37 wird ersichtlich, wie sich die Verteilung der verschiedenen Zytostatikagaben abhängig vom FIGO-Stadium verändert. Der Anteil der Patientinnen mit der Kombinationsgabe von Platin und Taxan steigt von FIGO I bis FIGO III, sinkt jedoch bei FIGO IV. Die Durchführung einer Platinmonotherapie sinkt kontinuierlich von FIGO I auf FIGO IV, und die Zahl derer Patientinnen, die mit anderen bzw. unbekannt Substanzen behandelt werden erhöht sich jeweils mit steigendem FIGO-Stadium. Auf die Gabe von Taxan als Monotherapie wird aufgrund der geringen Fallzahl weder hier noch in der folgenden Arbeit näher eingegangen (s. Tab. 37).

Tabelle 37: verwendete Zytostatika unterteilt nach FIGO-Stadien

Zytostatikum	FIGO											
	I		II		III		IV		X/kA		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Platin+Taxan	52	40,6%	22	56,4%	138	62,4%	96	51,3%	8	18,2%	316	51,1%
Platin	32	25,0%	8	20,5%	38	17,2%	29	15,5%	2	4,5%	109	17,6%
Taxan	0	0,0%	0	0,0%	1	0,5%	1	0,5%	0	0,0%	2	0,3%
andere Substanz	1	0,8%	0	0,0%	7	3,2%	13	7,0%	3	6,8%	24	3,9%
unbek. Substanz	6	4,7%	2	5,1%	15	6,8%	14	7,5%	1	2,3%	38	6,1%
keine Chemo	37	28,9%	7	17,9%	22	10,0%	34	18,2%	30	68,2%	130	21,0%
Gesamt	128	100,0%	39	100,0%	221	100,0%	187	100,0%	44	100,0%	619	100,0%

Neben der Verteilung der verwendeten Zytostatika im Hinblick auf das vorliegende FIGO-Stadium wurde die Verteilung auch bei den unterschiedlichen Residualstatus untersucht. Hier ergaben sich zwischen R0 und R1/2 keine bedeutenden Unterschiede (s. Tab. 38).

Tabelle 38: verwendete Zytostatika unterteilt nach R-Status

Zytostatikum	R0		R1/2		RX/kA		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Platin+Taxan	132	55,2%	102	58,6%	73	58,9%	307	57,2%
Platin	43	18,0%	33	19,0%	18	14,5%	94	17,5%
Taxan	1	0,4%	1	0,6%	0	0,0%	2	0,4%
andere Substanz	1	0,4%	6	3,4%	5	4,0%	12	2,2%
unbek. Substanz	11	4,6%	7	4,0%	15	12,1%	33	6,1%
keine Chemo	51	21,3%	25	14,4%	13	10,5%	89	16,6%
Gesamt	239	100,0%	174	100,0%	124	100,0%	537	100,0%

4.4 Überleben

Am 01.12.2016 wurde abschließend noch einmal der aktuelle Lifestatus der im Studienkollektiv befindlichen Personen ermittelt. Zu diesem Zeitpunkt waren von den 619 an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen 420 (67,9%) verstorben, 199 (32,1%) am Leben. In den Gliederungspunkten 4.4.1 bis einschließlich 4.4.7 wurden die statistischen Berechnungen ohne Ausschluss der Frühverstorbenen (Tod innerhalb 90 Tagen nach Diagnosestellung) durchgeführt. In den Gliederungspunkten 4.4.8 und 4.4.9, welche die Frage nach dem Einfluss der Therapie und des Chemotherapieprotokolls auf das Überleben von FIGO III- und speziell FIGO-IIIC-Patientinnen beinhalten, wurden Berechnungen sowohl mit, als auch ohne Einschluss jener Frühverstorbenen durchgeführt.

4.4.1 Gesamtüberleben

Die mittlere Überlebenszeit betrug 4,6 Jahre, die mediane Überlebenszeit 2,8 Jahre. Das 2-Jahres- (2Y-OS), sowie das 5-Jahres-Überleben (5Y-OS) lag bei 60,1% bzw. 36,4% (s. Tab. 39, Tab. 40, Abb. 15).

Tabelle 39: Lifestatus

Lifestatus	Anzahl	%
lebt	199	32,1%
verstorben	420	67,9%
Gesamt	619	100,0%

Tabelle 40: Gesamtüberleben über alle Stadien (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
60,1%	36,4%	4,6 Jahre	2,8 Jahre

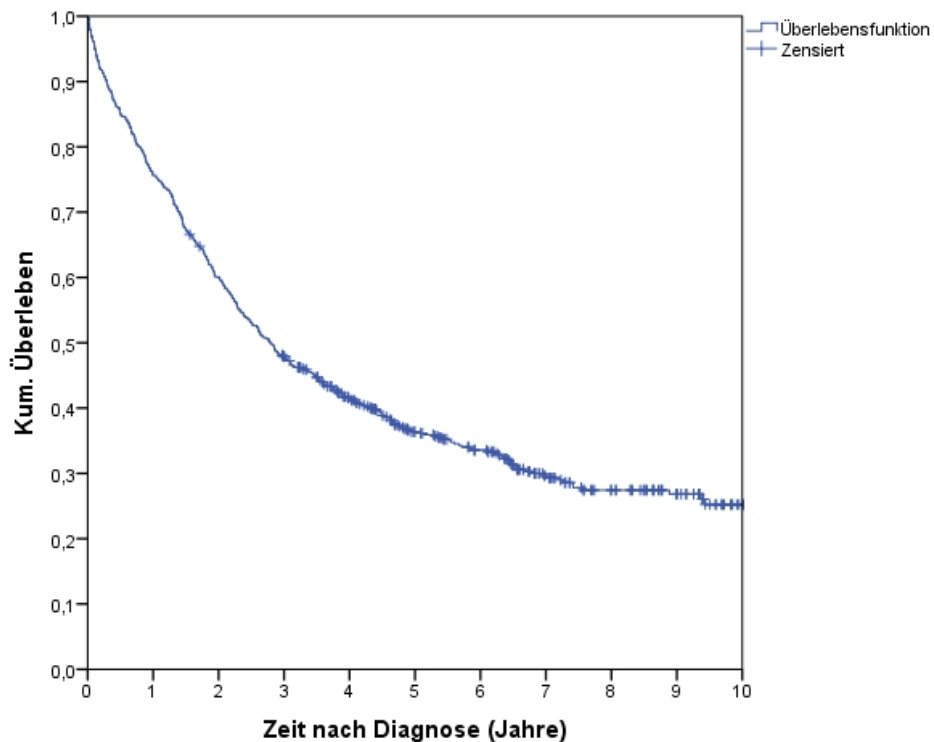


Abbildung 15: Gesamtüberleben über alle Stadien (Überlebensfunktion)

4.4.2 Überleben nach Alter

Untersucht wurde das Überleben in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung. Das Gesamtkollektiv (619 Patientinnen) fasste man in folgende Gruppen zusammen: die < 50-Jährigen bildeten eine kleine Gruppe mit 79 Patientinnen (12,8%). 116 Patientinnen (18,7%) waren 50-59 Jahre, 152 (24,6%) 60-69 Jahre, 191 (30,9%) 70-79 Jahre und die Gruppe der > 80-Jährigen fasste ähnlich wie die < 50-Jährigen 81 Patientinnen (13,1%) (s. Tab. 41).

Tabelle 41: Überleben nach Diagnosealter (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Diagnosealter	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
< 50	79	36
50-59	116	59
60-69	152	105
70-79	191	146
80+	81	74
Gesamt	619	420

Bei univariabler Betrachtung der Variable Diagnosealter fand sich mit zunehmendem Alter der Patientinnen ein schlechteres Überleben. Während die < 50-Jährigen ein mittleres Überleben von 6,9 Jahren und ein medianes Überleben von 7,4 Jahren, sowie ein 2Y-OS von 80,9% bzw. 5Y-OS von 58,1% aufwiesen, lag die Überlebenszeit bei den > 80-Jährigen im Mittel bei 1,6 Jahren, im Median bei 0,6 Jahren und das 2Y- und 5Y-OS betrug 23,5% sowie 6,2%. Bei den Altersgruppen zwischen 50 und 80 Jahren ließ sich ein sich kontinuierlich verschlechterndes Überleben in allen Kategorien (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben) feststellen (s. Tab. 42, Abb. 16).

Der Log Rank-Test weist im paarweisen Vergleich größtenteils hochsignifikante ($p < 0,001$) und signifikante ($p = 0,009$ für 60-69 verglichen mit 70-79 und $p = 0,024$ für 50-59 verglichen mit 60-69) Ergebnisse auf. Lediglich der paarweise Vergleich im Überleben der Altersgruppen < 50 mit 50-59 ist nicht mehr signifikant ($p = 0,214$) (s. Tab. 43).

Tabelle 42: Überleben nach Diagnosealter (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Alter bei Diagnosestellung	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
< 50	80,9%	58,1%	6,9 Jahre	7,4 Jahre
50 – 59	71,6%	52,8%	6,1 Jahre	6,3 Jahre
60 – 69	66,4%	39,7%	4,9 Jahre	3,6 Jahre
70 – 79	55,0%	27,1%	3,8 Jahre	2,2 Jahre
80 +	23,5%	6,2%	1,6 Jahre	0,6 Jahre

Tabelle 43: Überleben nach Diagnosealter (Paarweise Vergleiche)

Diagnosealter		< 50	50-59	60-69	70-79	80+
		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	< 50		,214	,001	< 0,001	< 0,001
	50-59	,214		,024	< 0,001	< 0,001
	60-69	,001	,024		,009	< 0,001
	70-79	< 0,001	< 0,001	,009		< 0,001
	80+	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

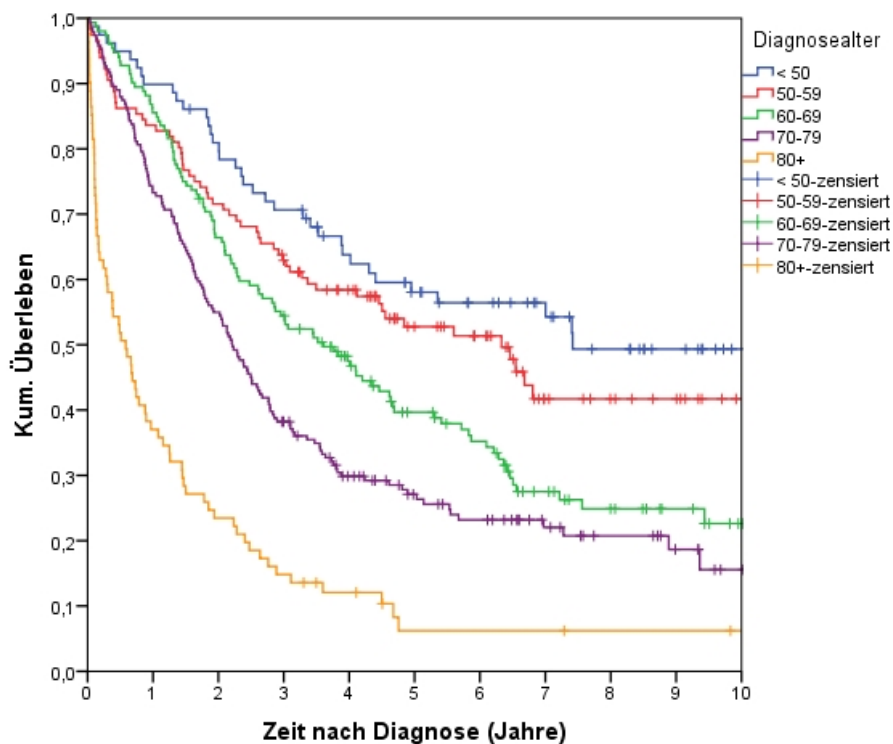


Abbildung 16: Überleben nach Diagnosealter (Überlebensfunktion)

4.4.3 Überleben nach FIGO-Stadium

Das Kollektiv von insgesamt 619 Patientinnen wurde zur weiteren Auswertung des statistischen Gesamtüberlebens nach jeweiligem FIGO-Stadium unterteilt. 128 Patientinnen (20,8%) erhielten eine FIGO I-Diagnose, 39 Patientinnen (6,3%) FIGO II, 221 (35,7%) FIGO III und 187 (30,2%) FIGO IV (s. Tab. 44).

Tabelle 44: Überleben nach FIGO (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

FIGO	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	128	34
II	39	17
III	221	162
IV	187	167
X/kA	44	40
Gesamt	619	420

Vergleicht man die FIGO-Stadien I, II, III und IV miteinander, so ergeben sich folgende in Tabelle 45 aufgeführten Werte für das 2Y-OS, das 5Y-OS, das mittlere und das mediane Überleben: mit fortschreitendem FIGO-Stadium verschlechtert sich in allen genannten Kategorien die Überlebenschance. Das 2Y-OS und 5Y-OS sinkt kontinuierlich von Stadium I (92,2% / 80,2%) über Stadium II (82,1% / 65,1%) und Stadium III (60,2% / 31,4%) auf die Werte von Stadium IV (41,1% / 12,3%). Auch das mittlere und mediane Überleben sinkt FIGO-abhängig. Während in Stadium I das mittlere Überleben bei 8,6 Jahren liegt und das mediane Überleben statistisch noch nicht berechnet werden kann, fallen die Werte auf 6,8 (mittleres Überleben) und 6,5 Jahre (medianes Überleben) im Stadium II. Im Stadium III reduzieren sich die Werte bereits auf 4,2 (mittleres Überleben) und 2,5 Jahre (medianes Überleben), um im Stadium IV nur noch 2,4 (mittleres Überleben) und 1,5 Jahre (medianes Überleben) zu betragen (s. Tab. 45, Abb. 17).

Im paarweisen Vergleich ergeben sich mit Ausnahme des Vergleichs FIGO I – II und IV – X/kA ausschließlich hochsignifikante ($p < 0,001$) Ergebnisse. Beim Überlebensvergleich FIGO I mit FIGO II ist das Überleben bei FIGO I immer noch signifikant höher als bei FIGO II ($p = 0,011$). Lediglich der Vergleich FIGO IV mit FIGO X/kA bringt kein signifikantes Ergebnis mit sich ($p = 0,091$) (s. Tab. 46).

Tabelle 45: Überleben nach FIGO (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

FIGO	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
I	92,2%	80,2%	8,6 Jahre	*
II	82,1%	65,1%	6,8 Jahre	6,5 Jahre
III	60,2%	31,4%	4,2 Jahre	2,5 Jahre
IV	41,1%	12,3%	2,4 Jahre	1,5 Jahre
X/kA	27,3%	11,4%	1,9 Jahre	0,5 Jahre

*Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

Tabelle 46: Überleben nach FIGO (Paarweise Vergleiche)

FIGO		I	II	III	IV	X/kA
		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	I		,011	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	II	,011		,001	< 0,001	< 0,001
	III	< 0,001	,001		< 0,001	< 0,001
	IV	< 0,001	< 0,001	< 0,001		,091
	X/kA	< 0,001	< 0,001	< 0,001	,091	

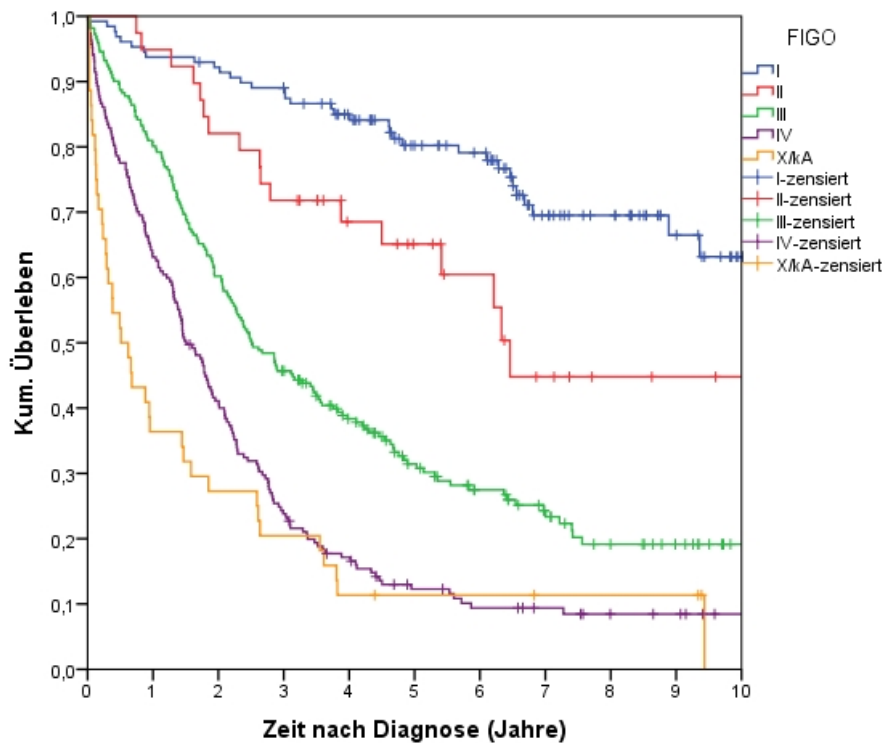


Abbildung 17: Überleben nach FIGO (Überlebensfunktion)

4.4.4 Überleben nach Grading

Das Grading verteilt sich auf das Patientenkollektiv von 619 Patientinnen wie folgt: 29 Frauen (4,7%) wurden als G1, d.h. gut differenziert, eingestuft. G2, einen mäßigen Differenzierungsgrad fand man bei 176 Patientinnen (28,4%) und 350 Patientinnen (56,5%) wiesen G3/4, ein schlecht-bzw. undifferenziertes Karzinom auf (s. Tab. 47).

Tabelle 47: Überleben nach Grading (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Grading	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
1	29	8
2	176	105
3/4	350	255
kA	64	52
Gesamt	619	420

Mit zunehmender Grading-Stufe sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit. Das mittlere, sowie das mediane Überleben ist bei G3/4 im Vergleich zu G1 und G2 deutlich reduziert. Bei G1 liegt das mittlere Überleben bei 8,3 Jahren, das mediane Überleben kann wegen fehlenden Ereignissen noch nicht berechnet werden. G2 weist im Vergleich zu G1 bereits ungünstigere Prognosen von 5,6 Jahren beim mittleren Überleben und 4,8 Jahre beim medianen Überleben auf und bei G3/4 finden sich nurmehr Werte von 4,1 Jahren beim mittleren und 2,4 Jahren beim medianen Überleben. Ähnlich verhalten sich die Zahlen beim 2Y-OS und 5Y-OS. Das 2Y- und 5Y-OS sinkt von 89,7% / 71,4% bei G1 auf 69,9% / 48,5% bei G2 und weiter auf 57,7% / 29,8% bei G3/4 (s. Tab. 48, Abb. 18).

Die paarweisen Vergleiche im Log Rank-Test zeigen, dass G1 im Vergleich mit G2, sowie G3/4 verglichen mit GkA ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,010$ bei G1 verglichen mit G2 und $p = 0,002$ bei G3/4 verglichen mit GkA) mit sich bringt. G1 verglichen mit G3/4, sowie G2 verglichen mit G3/4 weisen sogar ein hochsignifikant besseres Überleben auf ($p < 0,001$) (s. Tab. 49).

Tabelle 48: Überleben nach Grading (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Grading	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
1	89,7%	71,4%	8,3 Jahre	*
2	69,9%	48,5%	5,6 Jahre	4,8 Jahre
3/4	57,7%	29,8%	4,1 Jahre	2,4 Jahre
kA	32,8%	23,4%	2,9 Jahre	0,6 Jahre

*Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

Tabelle 49: Überleben nach Grading (Paarweise Vergleiche)

		G1	G2	G3/4	GkA
Grading		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	1		,010	< 0,001	< 0,001
	2	,010		< 0,001	< 0,001
	3/4	< 0,001	< 0,001		,002
	kA	< 0,001	< 0,001	,002	

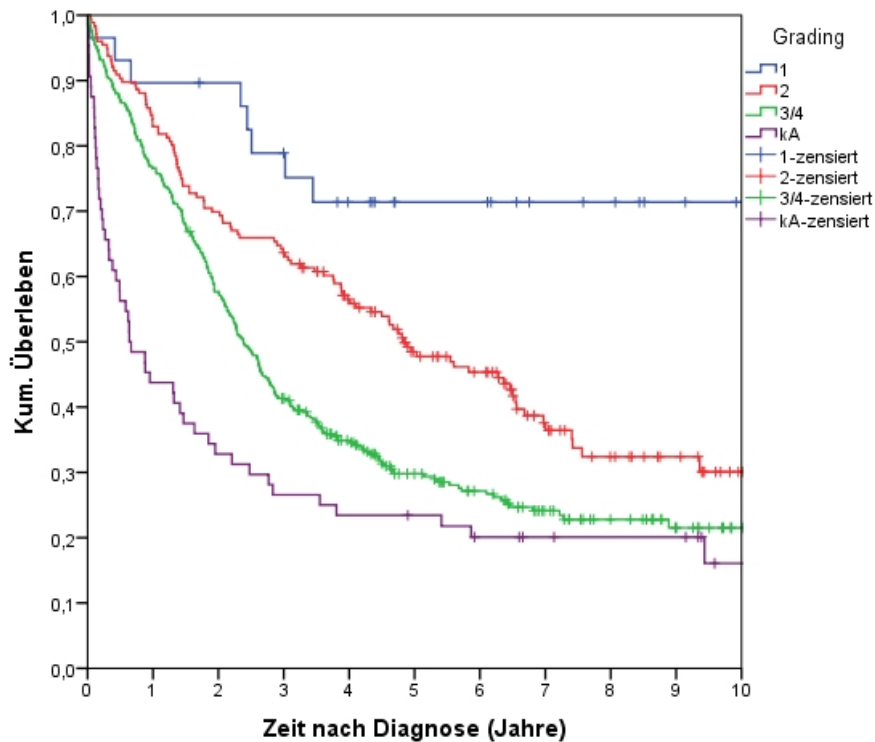


Abbildung 18: Überleben nach Grading (Überlebensfunktion)

4.4.5 Überleben bei Vorliegen eines Zweittumors

Wie bereits in Gliederungspunkt 4.1.2 „Einschlusskriterien in das Studienkollektiv“ erwähnt, wurde ebenfalls der Einfluss eines früheren oder zeitgleich bestehenden Zweittumors auf das Überleben untersucht. Im Studienkollektiv existierten bei 86 der 619 Patientinnen (13,9%) Zweittumore, bei den verbleibenden 533 Patientinnen (86,1%) gab es keinen Anhalt für ein weiteres tumoröses Geschehen (s. Tab. 50).

Tabelle 50: Überleben bei bestehendem Zweittumor (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Zweittumor	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
ja	86	62
nein	533	358
Gesamt	619	420

Überraschenderweise differieren die Werte der Überlebensanalyse für Frauen mit und ohne Zweittumore nur geringfügig, die Kurven der beiden Überlebensfunktionen kreuzen sich sogar im Diagramm (s. Abb. 19).

Das 2Y- und 5Y-OS liegt bei den Patientinnen mit Zweittumoren bei 65,1% und 32,4%, bei Frauen ohne Zweittumore bei 59,3% und 37,1%. Für das mittlere und mediane Überleben wurden 4,2 und 3,0 Jahre bei Vorliegen eines Zweittumors und 4,6 und 2,8 Jahre ohne Zweittumor errechnet (s. Tab. 51, Abb. 19).

Beim paarweisen Vergleich wird für diese Aussage jedoch keine Signifikanz erreicht ($p = 0,789$) (s. Tab. 51).

Tabelle 51: Überleben und Signifikanz bei bestehendem Zweittumor (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Zweittumor	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
Ja	65,1%	32,4%	4,2 Jahre	3,0 Jahre	,789
Nein	59,3%	37,1%	4,6 Jahre	2,8 Jahre	

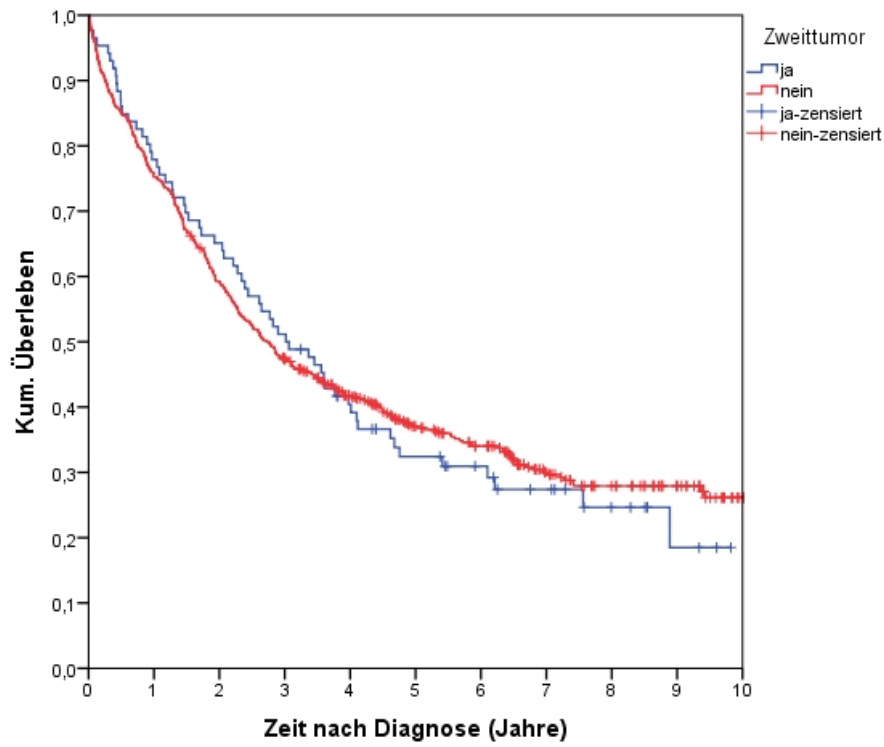


Abbildung 19: Überleben bei bestehendem Zweittumor (Überlebensfunktion)

4.4.6 Überleben nach Residualstatus

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des Residualstatus auf das Überleben untersucht. Zuerst wurden alle operierten Patientinnen der FIGO-Stadien I-III gesammelt untersucht, im zweiten Schritt wurde dann nach FIGO I, II und III aufgegliedert.

4.4.6.1 Überleben nach R-Status FIGO I-III

Insgesamt befanden sich in den FIGO Stadien I-III 377 operierte Patientinnen. Davon hatten 208 Frauen (55,2%) eine R0-Resektion, 82 Frauen (21,8%) eine R1/2-Resektion und bei 87 Patientinnen (23,1%) konnte der Residualstatus nicht ermittelt werden bzw. es lag keine Angabe vor (s. Tab. 52).

Tabelle 52: Überleben nach R-Status FIGO I-III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Residualtumor	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
R0	208	80
R1/2	82	70
RX/kA	87	52
Gesamt	377	202

Mit ausschließlich hochsignifikanten Ergebnissen ($p < 0,001$) weist eine R0-Resektion bessere Werte für das Überleben auf als eine R1/2-Resektion. Das 2Y- und 5Y-OS liegt bei 87,5% und 68,4%, das mittlere Überleben liegt bei 7,5 und das mediane Überleben bei 9,4 Jahre. Für die R1/2-Resezierten verringern sich die Werte beim 2Y- und 5Y-OS auf 50,0% und 23,3% und auf 3,1 für das mittlere und 1,9 Jahre für das mediane Überleben. Die Werte für Patientinnen mit RX/kA liegen zwischen den Werten für R0- und R1/2-Resezierte (s. Tab. 53, Tab. 54, Abb.20).

Tabelle 53: Überleben nach R-Status FIGO I-III (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Residualstatus	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
R0	87,5%	68,4%	7,5 Jahre	9,4 Jahre
R1/2	50,0%	23,3%	3,1 Jahre	1,9 Jahre
RX/kA	69,0%	42,3%	5,5 Jahre	3,5 Jahre

Tabelle 54: Überleben nach R-Status FIGO I-III (Paarweise Vergleiche)

		R0	R1/2	RX/kA
		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	R0		< 0,001	< 0,001
	R1/2	< 0,001		< 0,001
	RX/kA	< 0,001	< 0,001	

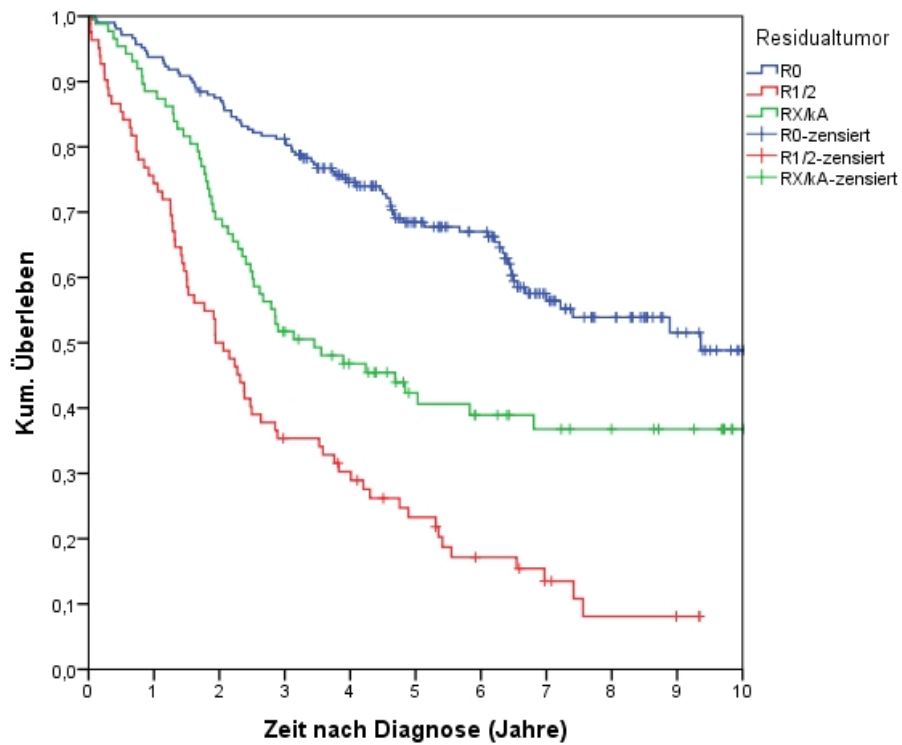


Abbildung 20: Überleben nach R-Status FIGO I-III (Überlebensfunktion)

4.4.6.2 Überleben nach R-Status FIGO I, II, III

Zur genaueren Analyse wurden die 377 operierten Patientinnen im FIGO-Stadium I - III in ihre FIGO-Stadien unterteilt. 128 Frauen wurden FIGO I, 39 Frauen FIGO II und 210 Frauen FIGO III zugeordnet. In FIGO I konnten 110 der 128 Patientinnen (85,9%) R0-reseziert werden, bei einer Patientin (0,8%) lag ein R1/2-Status vor und bei 17 Patientinnen (13,3%) konnte keine Zuordnung zum Residualstatus getroffen werden. Bei den FIGO-II-Patientinnen wiesen noch 29 Patientinnen (74,4%) einen R0-Status auf, 3 (7,7%) einen R1/2-Status und 7 (17,9%) RX/kA. Im FIGO-Stadium III sank die R0-Rate auf 69 Patientinnen (32,9%). 78 Patientinnen (37,1%) hatten hier einen gesicherten R1/2-Status und 63 Patientinnen (30,0%) RX/kA (s. Tab. 55).

Tabelle 55: Überleben nach R-Status FIGO I, II, III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

FIGO	Residualtumor	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	R0	110	28
	R1/2	1	1
	RX/kA	17	5
	Gesamt	128	34
II	R0	29	8
	R1/2	3	3
	RX/kA	7	6
	Gesamt	39	17
III	R0	69	44
	R1/2	78	66
	RX/kA	63	41
	Gesamt	210	151
Gesamt	Gesamt	377	202

In allen drei FIGO-Stufen I, II, III bringt der Residualstatus R0 die besten Werte sowohl für das 2Y-OS, 5Y-OS, das mittlere und das mediane Überleben gefolgt von RX/kA und nachfolgend R1/2. Da sich in den FIGO-Stadien I und II Untergruppen mit sehr geringer Fallzahl befinden, wird hier in der Beschreibung der Überlebensraten nur näher auf FIGO-Stadium III eingegangen. Bei den Patientinnen des FIGO-Stadiums III lässt sich ein 2Y- und ein 5Y-OS von 73,9% und 42,3%, sowie ein mittleres Überleben von 5,3 Jahren und ein medianes Überleben von 4,1 Jahren errechnen. Die Werte von RX/kA liegen bei 69,8% für das 2Y-OS, bei 35,5% für das 5Y-OS und bei 5,0 Jahren

für das mittlere und 2,9 Jahren für das mediane Überleben. Die negativsten Ergebnisse weist R1/2 mit 48,7% für das 2Y-OS, 23,2% für das 5Y-OS, sowie 3,1 Jahre für das mittlere und 1,9 Jahre für das mediane Überleben auf (s. Tab. 56, Abb. 21, Abb. 22, Abb. 23).

Die p-Werte dieser Berechnungen verhalten sich wie folgt: im Stadium I ist der Vergleich R0 vs. R1/2 mit einem p-Wert von 0,034 signifikant, die beiden Vergleiche R0 vs. RX/kA und R1/2 vs. RX/kA sind allerdings nicht signifikant ($p = 0,998$ und $p = 0,207$). Im Stadium FIGO II sind beide Vergleiche von R0 (R0 vs. R1/2 und R0 vs. RX/kA) sogar hochsignifikant ($p < 0,001$), der paarweise Vergleich zwischen R1/2 und RX/kA liefert hingegen wieder einen p-Wert von 0,522. Schlussendlich finden sich in Stadium FIGO III signifikante bzw. hochsignifikante p-Werte für die Vergleiche R0 vs. R1/2 ($p = 0,001$) und R1/2 vs. RX/kA ($p = 0,008$). Der Vergleich R0 vs. RX/kA bringt hier jedoch erneut einen nicht signifikanten p-Wert von 0,580 (s. Tab. 57).

Tabelle 56: Überleben nach R-Status FIGO I, II, III (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

FIGO	Residualstatus	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
I	R0	93,6%	81,5%	8,7 Jahre	*
	R1/2	**0,0%	**0,0%	4,0 Jahre	4,0 Jahre
	RX/kA	82,4%	76,5%	8,2 Jahre	*
II	R0	96,6%	80,9%	8,3 Jahre	*
	R1/2	**66,7%	**33,3%	3,1 Jahre	2,6 Jahre
	RX/kA	**28,6%	**14,3%	1,8 Jahre	1,8 Jahre
III	R0	73,9%	42,3%	5,3 Jahre	4,1 Jahre
	R1/2	48,7%	23,2%	3,1 Jahre	1,9 Jahre
	RX/kA	69,8%	35,5%	5,0 Jahre	2,9 Jahre

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

** Beachte: sehr geringe Fallzahl ($n < 10$)

Tabelle 57: Überleben nach R-Status FIGO I, II, III (Paarweise Vergleiche)

	FIGO	Residualtumor	R0	R1/2	RX/kA
			Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	I	R0		,034	,998
		R1/2	,034		,207
		RX/kA	,998	,207	
	II	R0		< 0,001	< 0,001
		R1/2	< 0,001		,522
		RX/kA	< 0,001	,522	
	III	R0		,001	,580
		R1/2	,001		,008
		RX/kA	,580	,008	

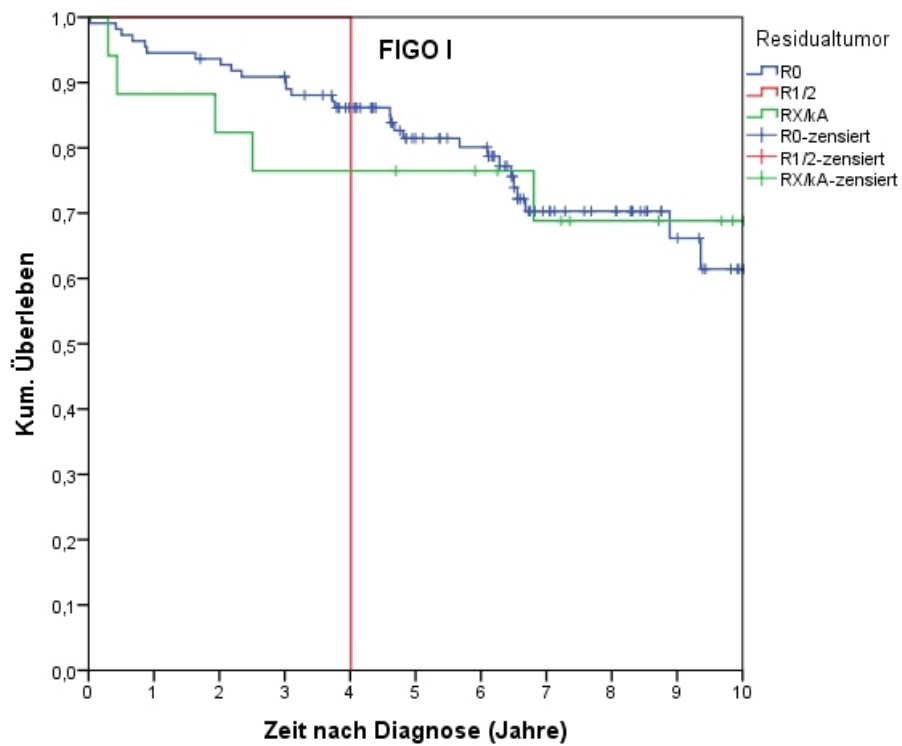


Abbildung 21: Überleben nach R-Status FIGO I (Überlebensfunktion)

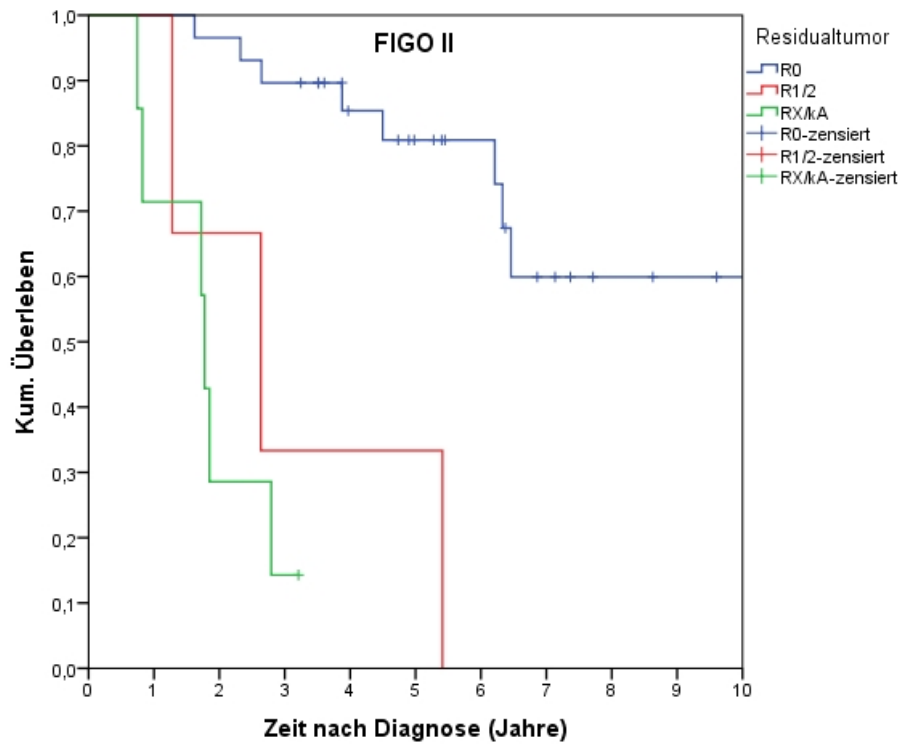


Abbildung 22: Überleben nach R-Status FIGO II (Überlebensfunktion)

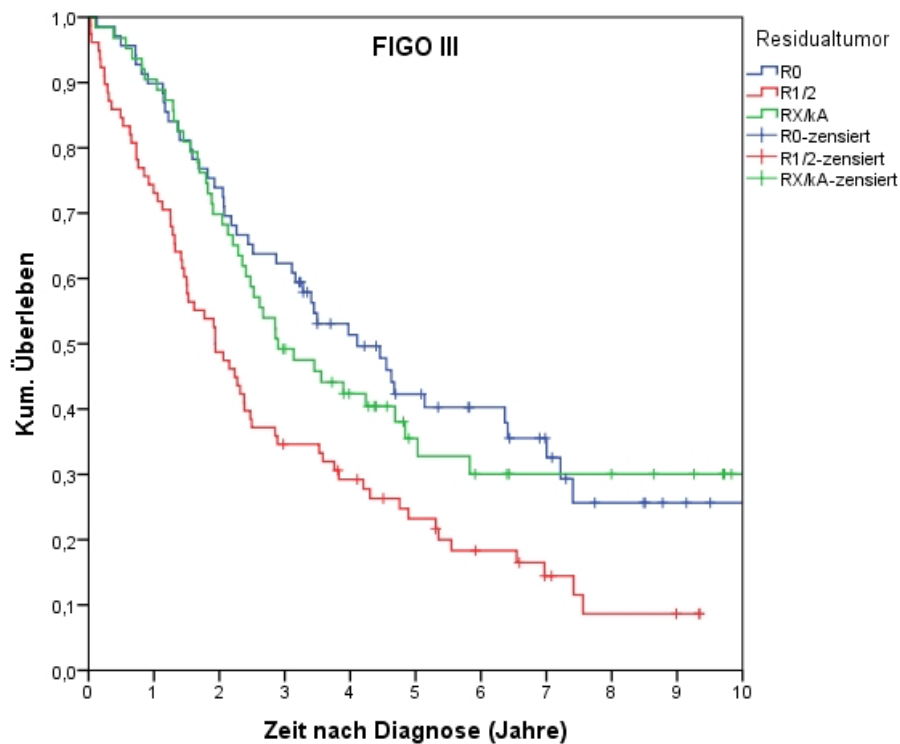


Abbildung 23: Überleben nach R-Status FIGO III (Überlebensfunktion)

4.4.7 Überleben nach Lymphknotenentnahme FIGO I-III

Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ gibt für alle Stadien als Behandlungsempfehlung die Entfernung von Lymphknoten, mindestens in paraaortalen und pelvinen Bereichen, an. Im folgenden Kapitel soll der Überlebensvorteil von Patientinnen mit erfolgter Lymphknotenentnahme dargestellt werden.

4.4.7.1 Überleben nach LAD FIGO I-III

Insgesamt wurden bei 295 der 377 operierten FIGO-I-III-Patientinnen (78,2%) Lymphknotengewebe entnommen. In den meisten Fällen wurde eine kombinierte Entnahme von paraaortalen und pelvinen Lymphknoten vorgenommen, nur selten eine isolierte Entnahme von paraaortalen bzw. pelvinen Lymphknoten. Bei 82 Patientinnen (21,8%) fand keine Lymphadenektomie statt (s. Tab. 58).

Tabelle 58: Überleben nach LAD FIGO I-III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Lymphadenektomie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
ja	295	138
nein	82	64
Gesamt	377	202

Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patientinnen mit erfolgter LAD besser. Das 2Y- und 5Y-OS liegt bei 80,7% und 59,9% nach erfolgter LAD, verglichen mit 54,8% und 25,8% ohne LAD. Auch das mittlere und mediane Überleben sinkt ohne LAD: von 6,8 Jahre auf 3,7 Jahre beim mittleren und von 6,8 Jahre auf 2,3 Jahre beim medianen Überleben (s. Tab. 59, Abb. 24).

Tabelle 59: Überleben nach LAD FIGO I-III (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Lymphadenektomie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
Ja	80,7%	59,9%	6,8 Jahre	6,8 Jahre	< 0,001
Nein	54,8%	25,8%	3,7 Jahre	2,3 Jahre	

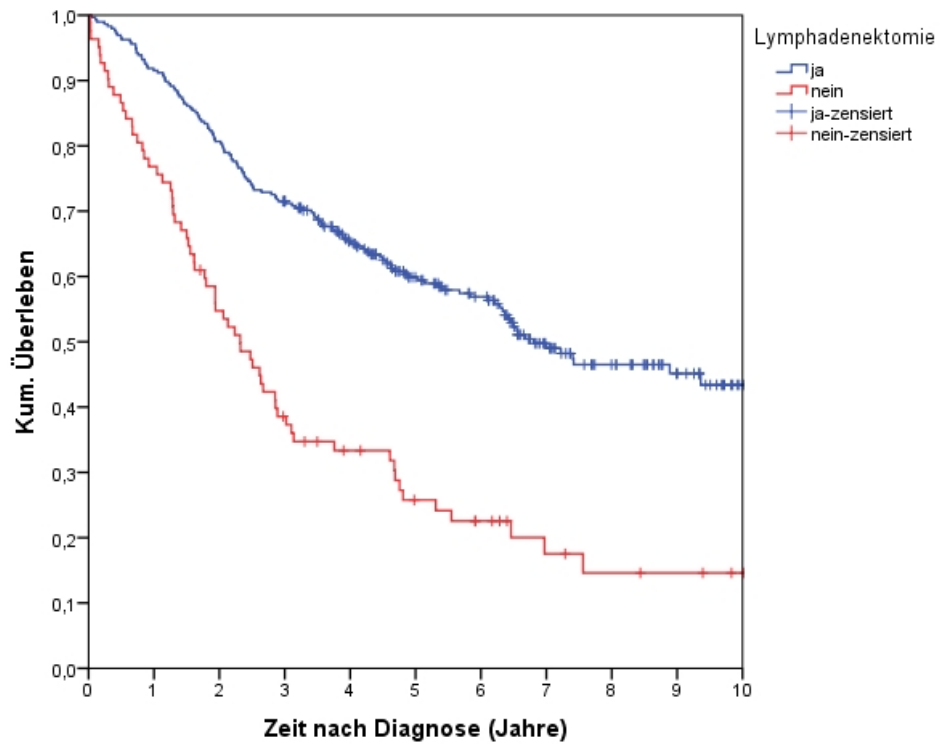


Abbildung 24: Überleben nach LAD FIGO I-III (Überlebensfunktion)

4.4.7.2 Überleben nach LAD für FIGO I, II, III

Das Kollektiv dieser Berechnungen wird wiederum unterteilt in FIGO I, II und III-Patientinnen. Bei 107 der 128 FIGO-I-Patientinnen (83,6%) wurde eine Lymphadenektomie – meist paraaortal und pelvin, siehe Kapitel 4.4.7.1 – durchgeführt. In FIGO II waren es 30 von 39 Patientinnen (76,9%) und in FIGO III nur noch 158 von 210 (75,2%) (s. Tab. 60).

Tabelle 60: Überleben nach LAD FIGO I, II, III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

FIGO	Lymphadenektomie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	ja	107	24
	nein	21	10
	Gesamt	128	34
II	ja	30	9
	nein	9	8
	Gesamt	39	17
III	ja	158	105
	nein	52	46
	Gesamt	210	151
Gesamt	Gesamt	377	202

Für FIGO I findet sich nach stattgefundener LAD ein 2Y-OS von 94,4% und ein 5Y-OS von 86,5%, sowie ein mittleres Überleben von 9,0 Jahren. Wurde die Operation ohne LAD durchgeführt, so verringern sich die Werte des 2Y-OS auf 80,7% und des 5Y-OS auf 47,7%, das mittlere Überleben liegt bei 6,6 und das mediane Überleben bei 4,8 Jahren. Für die FIGO-II-Patientinnen ist der Vorteil mit LAD sogar noch größer: das 2Y-OS wird mit 93,3% und das 5Y-OS mit 77,8% beziffert. Das mittlere Überleben liegt bei 8,1 Jahren. Im Gegensatz dazu finden sich bei den Patientinnen ohne LAD Werte von 44,4% und 22,2% für das 2Y- und 5Y-OS, 2,7 Jahre für das mittlere Überleben und 1,8 Jahre für das mediane Überleben. Ähnliche Zahlen finden sich für die FIGO-III-Patientinnen ohne LAD: hier liegt das 2Y-OS bei 46,2% und das 5Y-OS bei 17,6%. Das mittlere und mediane Überleben wird mit 2,7 und 1,8 Jahren angegeben. Besser – jedoch nicht mit so einer ausgeprägten Differenz wie bei FIGO II – sind die Überlebenschancen bei FIGO III nach durchgeführter LAD: 69,0% und

38,2% für das 2Y- und das 5Y-OS, 5,0 Jahre für das mittlere Überleben und 3,5 Jahre für das mediane Überleben (s. Tab. 61, Abb. 25, Abb. 26, Abb. 27).

Im Log Rank-Test weisen alle paarweisen Vergleiche signifikante Ergebnisse auf. Der p-Wert für den Vergleich bei FIGO I (Lymphadenektomie ja/nein) liegt bei $p = 0,004$, die Werte für FIGO II und III liegen sogar bei $p < 0,001$ (s. Tab. 61).

Tabelle 61: Überleben nach LAD FIGO I, II, III (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

FIGO	Lymphadenektomie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
I	Ja	94,4%	86,5%	9,0 Jahre	*	,004
	Nein	80,7%	47,7%	6,6 Jahre	4,8 Jahre	
II	Ja	93,3%	77,8%	8,1 Jahre	*	< 0,001
	Nein	**44,4%	**22,2%	2,7 Jahre	1,8 Jahre	
III	Ja	69,0%	38,2%	5,0 Jahre	3,5 Jahre	< 0,001
	Nein	46,2%	17,6%	2,7 Jahre	1,8 Jahre	

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

** Beachte: sehr geringe Fallzahl ($n < 10$)

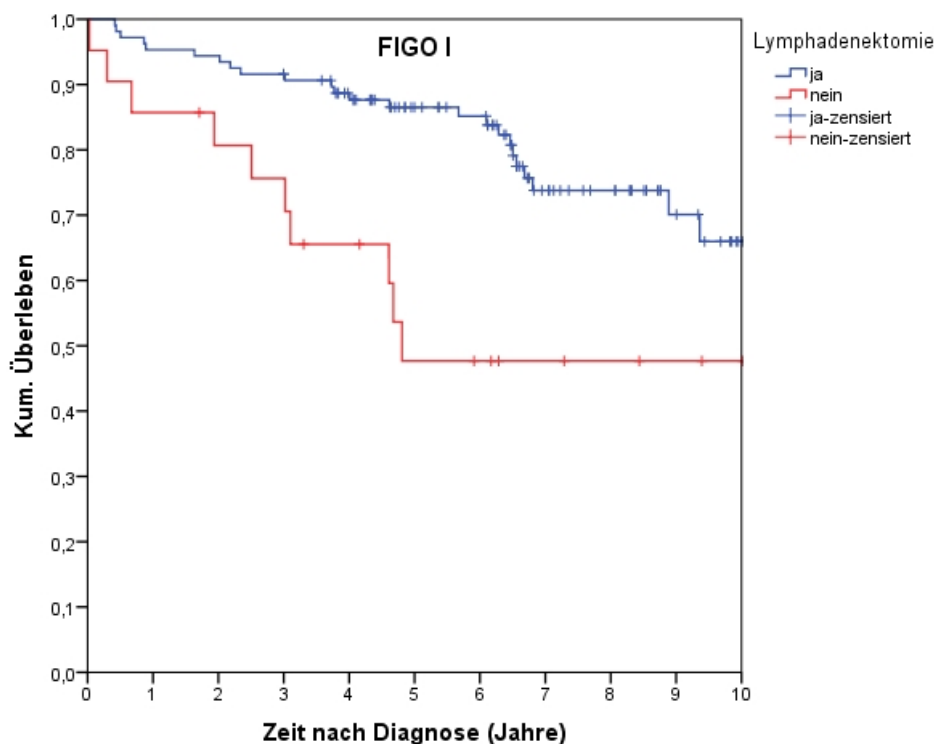


Abbildung 25: Überleben nach LAD FIGO I (Überlebensfunktion)

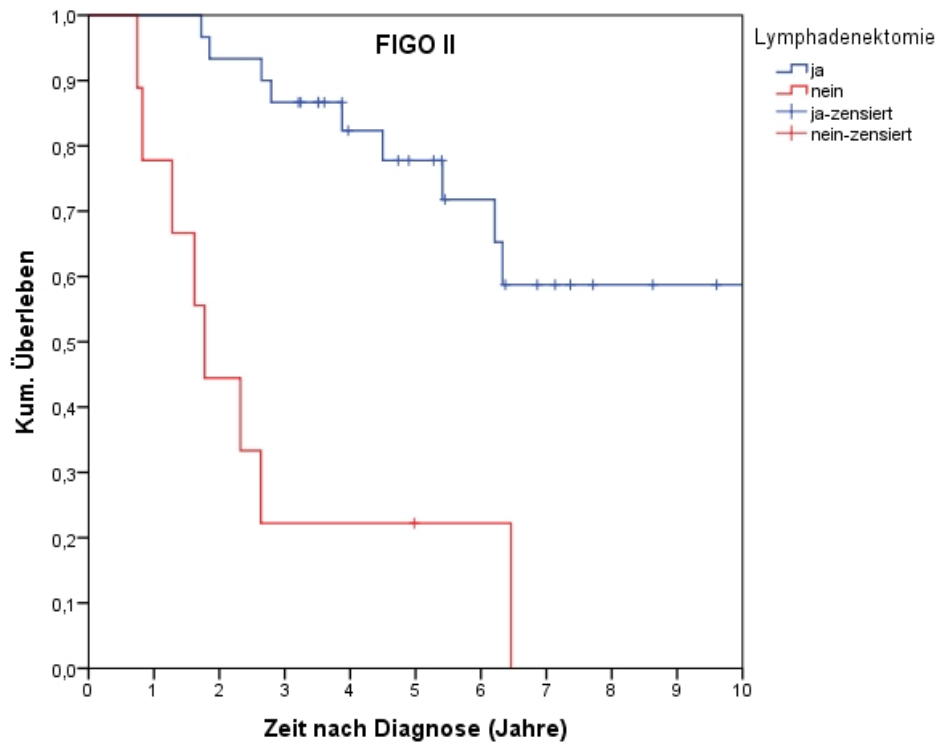


Abbildung 26: Überleben nach LAD FIGO II (Überlebensfunktion)

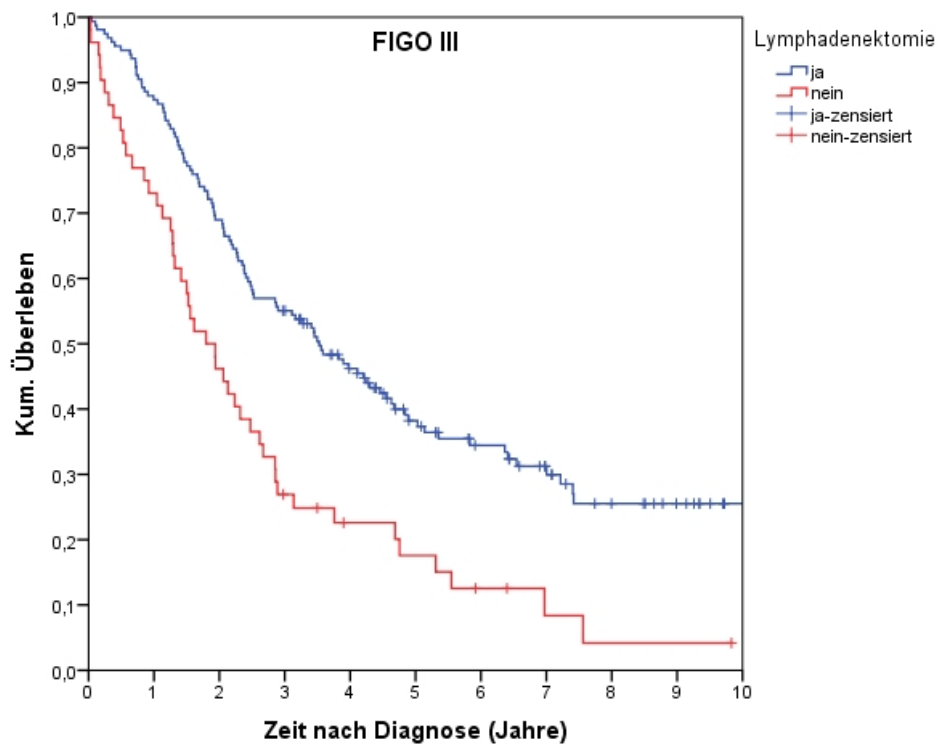


Abbildung 27: Überleben nach LAD FIGO III (Überlebensfunktion)

4.4.8 Überleben nach Therapieverfahren

Das Überleben wird nun unter genauer Betrachtung des gewählten Therapieverfahrens für die FIGO Stadien I – III untersucht, innerhalb welcher sich insgesamt 377 Patientinnen finden, die entweder ausschließlich operiert wurden oder die zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie bekamen. Der Großteil mit 315 Patientinnen (83,6%) wurde operiert und bekam zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie, bei 62 Patientinnen (16,4%) wurde operiert ohne nachfolgende Chemotherapie (s. Tab. 62).

Tabelle 62: Überleben nach Therapieverfahren FIGO I-III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
OP+Chemo	315	172
OP	62	30
Gesamt	377	202

Bei Betrachtung der Therapieverfahren OP+Chemo und OP sollte man allerdings die Verteilung einiger klinischer Parameter wie Alter, FIGO, Grading und Residualsituation berücksichtigen. Bei der klinischen Variable Alter fällt ins Auge, dass sich unter den adjuvant Chemotherapierten vermehrt jüngere Patientinnen finden: insgesamt 60 Patientinnen waren während ihrer Therapie jünger als 50 Jahre. Von genannten 60 Patientinnen bekamen 53 (88,3%) eine Chemotherapie, nur 7 (11,7%) bekamen keine zusätzliche Therapie mit Zytostatika. Dieses Verhältnis OP+Chemo vs. OP verändert sich mit zunehmendem Alter, sodass sich bei der Gruppe der > 80-Jährigen, welche mit 28 Patientinnen vertreten ist, nur noch 19 Patientinnen (67,9%) einer Chemotherapie unterzogen. 9 Patientinnen (32,1%) der > 80-Jährigen wurden operiert, es fand im Anschluss keine Chemotherapie statt (Chi-Quadrat $p = 0,139$).

Betrachtet man außerdem die FIGO-Stadien, so ergibt sich folgendes Verhältnis zwischen beiden Therapieoptionen: im FIGO-Stadium I bekamen von 128 Betroffenen 91 (71,1%) zusätzlich zur OP eine Chemo, 37 (28,9%) keine; im FIGO Stadium II befanden sich 39 Patientinnen, von welchen 32 (82,1%) chemotherapiert wurden, nur 7 (17,9%) bekamen keine Chemotherapie. Abschließend findet man für Stadium III insgesamt 210 Erkrankte, von welchen 192 (91,4%) der Variante OP+Chemo und 18

(8,6%) der Variante OP zugeordnet werden. Zusammenfassend kann man also sagen, dass der Anteil derjenigen Patientinnen, die die Therapievariante OP+Chemo bekamen, mit steigendem FIGO-Stadium wächst (Chi-Quadrat $p < 0,001$).

Die Verteilung des klinischen Parameters Grading verhält sich simultan zum FIGO-Stadium. Mit zunehmender Grading-Stufe stieg der prozentuale Anteil der zusätzlich zur OP Chemotherapierten. 15 (55,6%) der insgesamt 27 G1-Patientinnen erhielten OP+Chemo, 12 (44,4%) OP. Bei den 132 als G2-eingestuften Patientinnen erhielten immerhin 107 (81,1%) OP+Chemo und nur noch 25 (18,9%) OP, um letztlich bei den Patientinnen mit G3/4-Stadium für OP+Chemo einen Wert von 191 (88,3%) von insgesamt 205 Patientinnen zu erreichen. Hier erhielten demnach nur noch 24 Patientinnen (11,7%) eine alleinige OP (Chi-Quadrat $p < 0,001$).

Als weitere klinische Variable wurde die lokale Residualsituation begutachtet. Brachte die stattgefundenene Operation einen R0-Status mit sich (208 Patientinnen), so wurde bei 42 Frauen (20,2%) keine Chemotherapie durchgeführt, 166 (79,8%) Patientinnen bekamen eine Chemotherapie. Beim diagnostizierten Status R1 erfolgte hingegen nur noch bei 3 von 40 Frauen (7,5%) keine Chemotherapie, bei 37 (92,5%) fand eine Chemotherapie statt. Bei Status R2 bekamen 8 von 42 Betroffenen (19,0%) keine adjuvante Chemotherapie, bei 34 (81,0%) wurde eine Chemotherapie im Anschluss an die Operation durchgeführt (Chi-Quadrat $p = 0,116$) (s. Tab. 63).

Tabelle 63: Verteilung von Alter, FIGO, Grading, Residualstatus zwischen den Therapieoptionen OP+Chemo und OP, sowie Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unabhängigkeit jener Verteilungen

		Therapie						Chi- Quadrat- P
		OP+Chemo		OP		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Diagnosealter	< 50	53	16,8%	7	11,3%	60	15,9%	,139
	50-59	64	20,3%	13	21,0%	77	20,4%	
	60-69	86	27,3%	13	21,0%	99	26,3%	
	70-79	93	29,5%	20	32,3%	113	30,0%	
	80+	19	6,0%	9	14,5%	28	7,4%	
FIGO Stadium	IA	38	12,1%	23	37,1%	61	16,2%	< ,001
	IB	5	1,6%	4	6,5%	9	2,4%	
	IC	48	15,2%	10	16,1%	58	15,4%	
	IIA	17	5,4%	2	3,2%	19	5,0%	
	IIB	9	2,9%	2	3,2%	11	2,9%	
	IIC	6	1,9%	3	4,8%	9	2,4%	

FIGO Stadium	IIIA	12	3,8%			12	3,2%	
	IIIB	21	6,7%	1	1,6%	22	5,8%	
	IIIC	159	50,5%	17	27,4%	176	46,7%	
Grading	1	15	4,8%	12	19,4%	27	7,2%	< ,001
	2	107	34,0%	25	40,3%	132	35,0%	
	3/4	181	57,5%	24	38,7%	205	54,4%	
	kA	12	3,8%	1	1,6%	13	3,4%	
Residualtumor	R0	166	52,7%	42	67,7%	208	55,2%	,116
	R1	37	11,7%	3	4,8%	40	10,6%	
	R2	34	10,8%	8	12,9%	42	11,1%	
	RX	17	5,4%	1	1,6%	18	4,8%	
	RkA	61	19,4%	8	12,9%	69	18,3%	
Gesamt		315	100,0%	62	100,0%	377	100,0%	

4.4.8.1 FIGO I-III

Betrachtet man die gewählte Therapieoption (OP+Chemo oder OP) unabhängig vom vorherrschenden FIGO-Stadium (I-III zusammengefasst), ergeben sich für die Therapieoption OP+Chemo geringfügig positivere Ergebnisse hinsichtlich des 2Y-OS, 5Y-OS, des mittleren und medianen Überlebens als für die Therapieoption OP. Das 2Y- bzw. 5Y-OS liegt bei 76,8% bzw. 53,0% für OP+Chemo im Vergleich zu 66,0% bzw. 49,3% für OP. Das mittlere und mediane Überleben liegt bei 6,1 und 5,7 Jahren für OP+Chemo und bei 6,0 und 4,8 Jahren für OP (s. Tab. 64, Abb. 28).

Es ist allerdings festzustellen, dass der paarweise Vergleich zwischen OP+Chemo und OP bei fehlender Untergliederung in die verschiedenen FIGO-Stadien im Log Rank-Test nicht annähernd signifikant ist ($p = 0,832$) (s. Tab. 64).

Tabelle 64: Überleben und Signifikanz nach Therapie FIGO I-III zusammen (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Therapie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
OP+Chemo	76,8%	53,0%	6,1 Jahre	5,7 Jahre	,832
OP	66,0%	49,3%	6,0 Jahre	4,8 Jahre	

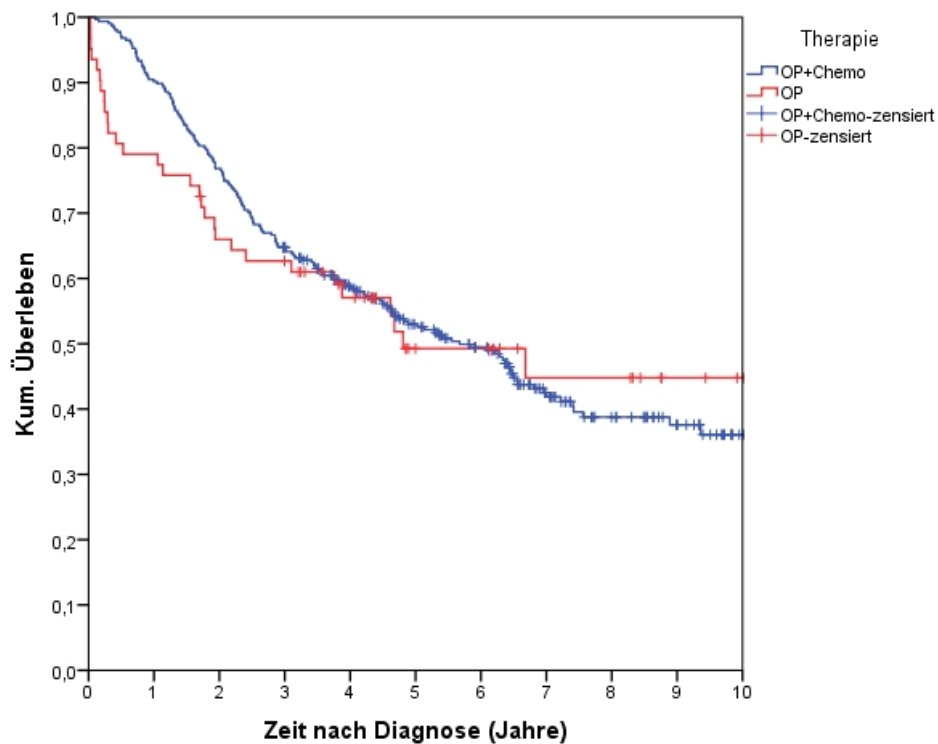


Abbildung 28: Überleben nach Therapie FIGO I-III zusammen (Überlebensfunktion)

4.4.8.2 Untergliederung in FIGO I, II, III

Wie bereits einführend unter Gliederungspunkt 4.4.8 „Überleben nach Therapieverfahren“ erwähnt, gibt Tabelle 65 wieder, dass mit steigendem FIGO-Stadium vermehrt adjuvante Chemotherapien durchgeführt wurden. Bei FIGO I bekamen 71,1% zusätzlich eine Chemotherapie zur Operation, bei FIGO II handelte es sich um 82,1% und bei FIGO III sogar um 91,4% aller Patientinnen (s. Tab. 65, Tab. 66).

Tabelle 65: gewählte Therapie FIGO I, II, III

	Therapie					
	OP+Chemo		OP		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
FIGO I	91	71,1%	37	28,9%	128	100,0%
II	32	82,1%	7	17,9%	39	100,0%
III	192	91,4%	18	8,6%	210	100,0%
Gesamt	315	83,6%	62	16,4%	377	100,0%

Tabelle 66: Überleben nach Therapie FIGO I, II, III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

FIGO	Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	OP+Chemo	91	24
	OP	37	10
	Gesamt	128	34
II	OP+Chemo	32	14
	OP	7	3
	Gesamt	39	17
III	OP+Chemo	192	134
	OP	18	17
	Gesamt	210	151
Gesamt	Gesamt	377	202

Die Therapieoption OP+Chemo zeigt in allen FIGO-Stadien (I, II, III) bei separater Betrachtung der einzelnen FIGO-Gruppen ein besseres Überleben verglichen mit der Therapievariante OP. Das 2Y- und 5Y-OS beträgt bei FIGO-Stadium I 93,4% und 83,2% für OP+Chemo im Vergleich zu 89,1% und 71,5% für OP. Die Diskrepanz in den Überlebenswahrscheinlichkeiten wächst bei FIGO-Stadium II weiter von 84,4% und 68,1% für OP+Chemo auf nurmehr 71,4% und 35,7% für OP. Im FIGO-Stadium III betragen die Werte 67,7% und 35,8% für OP+Chemo und lediglich 16,7% und 5,6% für OP. Die Werte des mittleren und auch des medianen Überlebens sinken stetig: von 8,8 Jahren bei FIGO I mit Therapieoption OP+Chemo auf 1,1 bei FIGO III mit Therapieoption OP für das mittlere Überleben und auf 0,3 Jahre bei FIGO III, OP für das mediane Überleben (s. Tab. 67, Abb. 29, Abb. 30, Abb. 31).

Allerdings ist auch hier außer im FIGO-Stadium III im Log Rank-Test beim paarweisen Vergleich keine Signifikanz gegeben (FIGO I: $p = 0,593$; FIGO II: $p = 0,480$; FIGO III: $p < 0,001$) (s. Tab. 67).

Tabelle 67: Überleben und Signifikanz nach Therapie FIGO I, II, III (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

FIGO	Therapie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
I	OP+Chemo	93,4%	83,2%	8,8 Jahre	*	,593
	OP	89,1%	71,5%	8,3 Jahre	*	
II	OP+Chemo	84,4%	68,1%	7,0 Jahre	6,5 Jahre	,480
	OP	**71,4%	**35,7%	3,6 Jahre	3,9 Jahre	
III	OP+Chemo	67,7%	35,8%	4,7 Jahre	3,2 Jahre	< 0,001
	OP	16,7%	5,6%	1,1 Jahre	0,3 Jahre	

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

** Beachte: sehr geringe Fallzahl (n < 10)

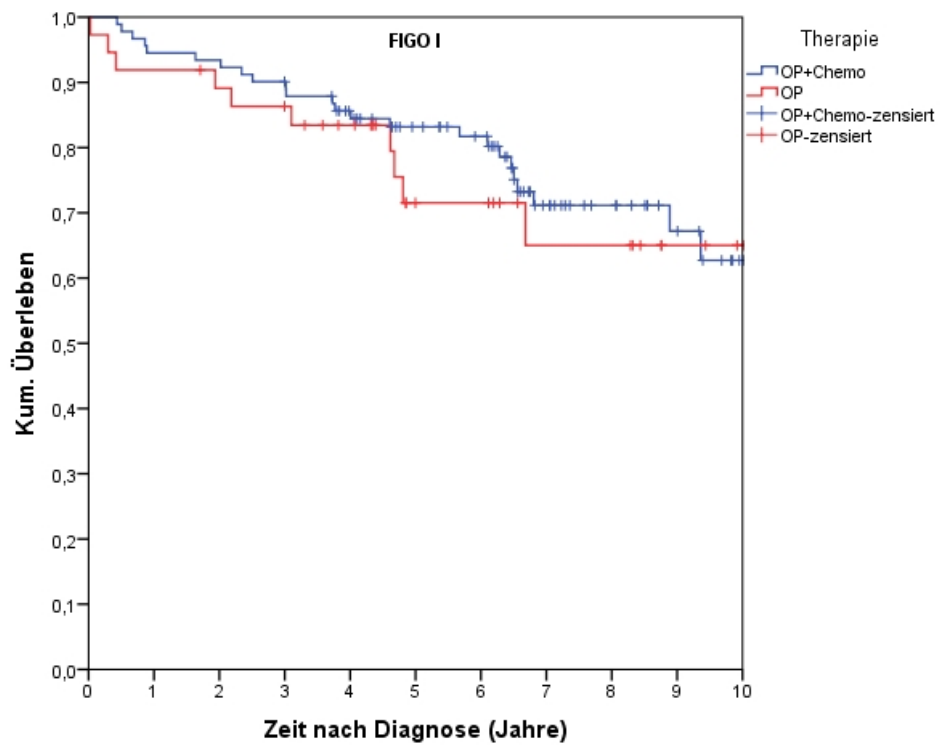


Abbildung 29: Überleben nach Therapie FIGO I (Überlebensfunktion)

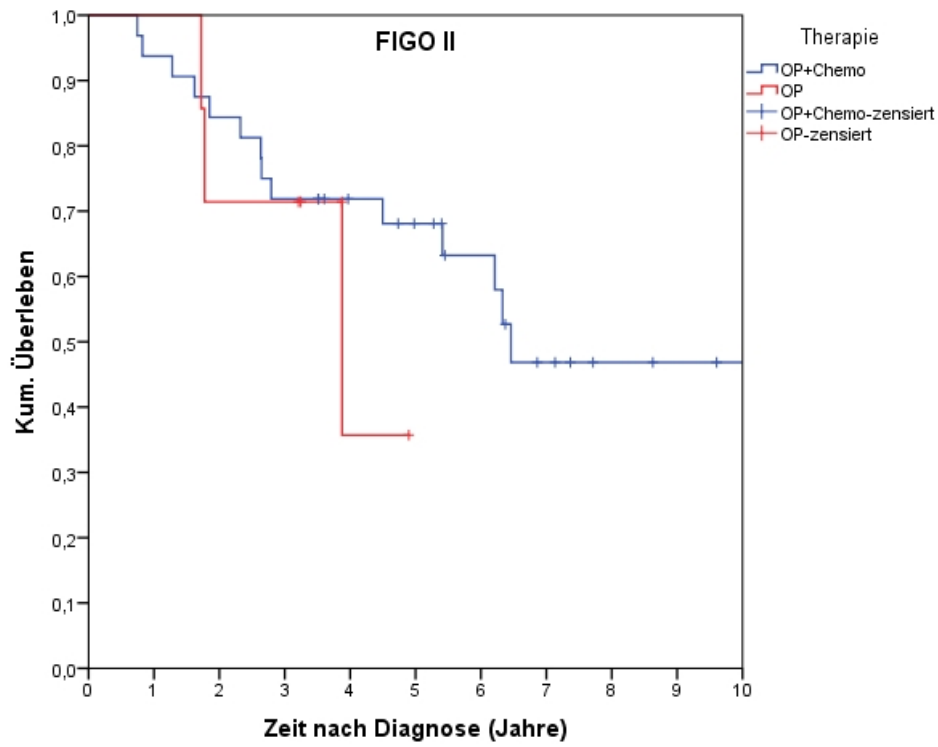


Abbildung 30: Überleben nach Therapie FIGO II (Überlebensfunktion)

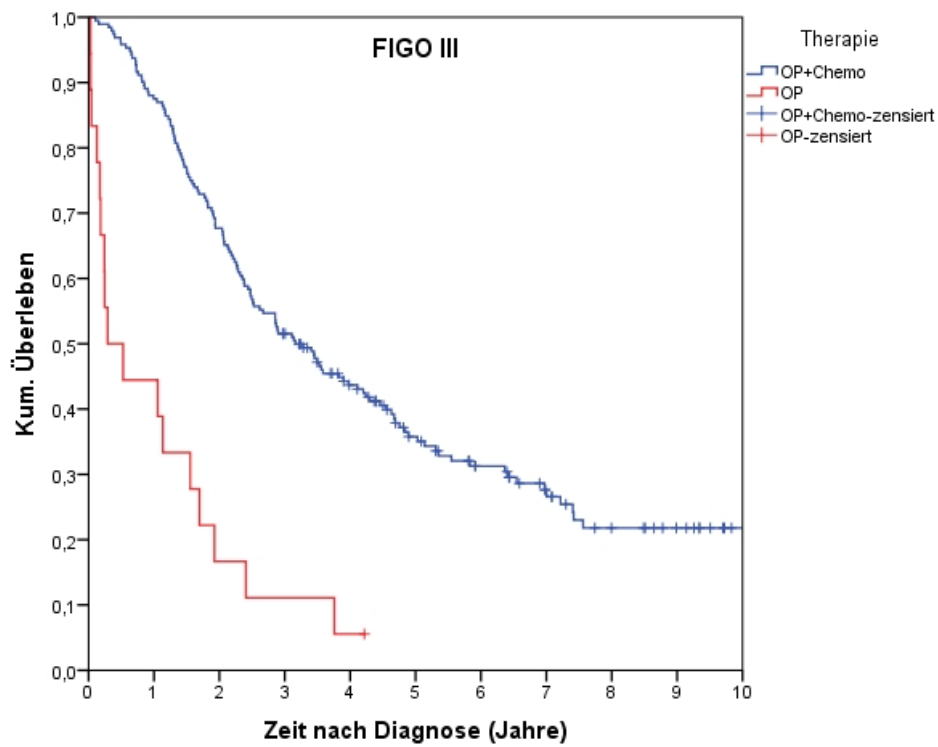


Abbildung 31: Überleben nach Therapie FIGO III (Überlebensfunktion)

4.4.8.3 Überleben nach Therapie FIGO III nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen

Für FIGO III wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse in Form des Ausschlusses frühverstorbener Patientinnen (90 Tage nach Diagnose) durchgeführt. Insgesamt 10 der 210 FIGO-III-Patientinnen verstarben 90 Tage nach Diagnose, sodass sich das Kollektiv auf 200 Patientinnen reduzierte. Von diesen 200 Patientinnen bekamen 190 (95,0%) postoperativ eine adjuvante Chemotherapie (s. Tab. 68).

Tabelle 68: Überleben nach Therapie FIGO III nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
OP+Chemo	190	132
OP	10	9
Gesamt	200	141

Auch nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen bietet die Therapievariante OP+Chemo signifikante Überlebensvorteile ($p = 0,004$). Das 2Y-OS steht mit 68,4% einem Wert von 30,0% für die Therapieoption OP gegenüber, beim 5Y-OS verringern sich die Werte auf 36,1% für OP+Chemo und 10,0% für OP. Auch beim mittleren und medianen Überleben profitieren die Patientinnen von der Therapieoption OP+Chemo mit 4,7 bzw. 3,3 Jahren vs. 1,9 und 1,6 Jahren bei der Therapieoption OP (s. Tab. 69, Abb. 31).

Tabelle 69: Überleben und Signifikanz nach Therapie FIGO III nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Therapie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
OP+Chemo	68,4%	36,1%	4,7 Jahre	3,3 Jahre	,004
OP	30,0%	10,0%	1,9 Jahre	1,6 Jahre	

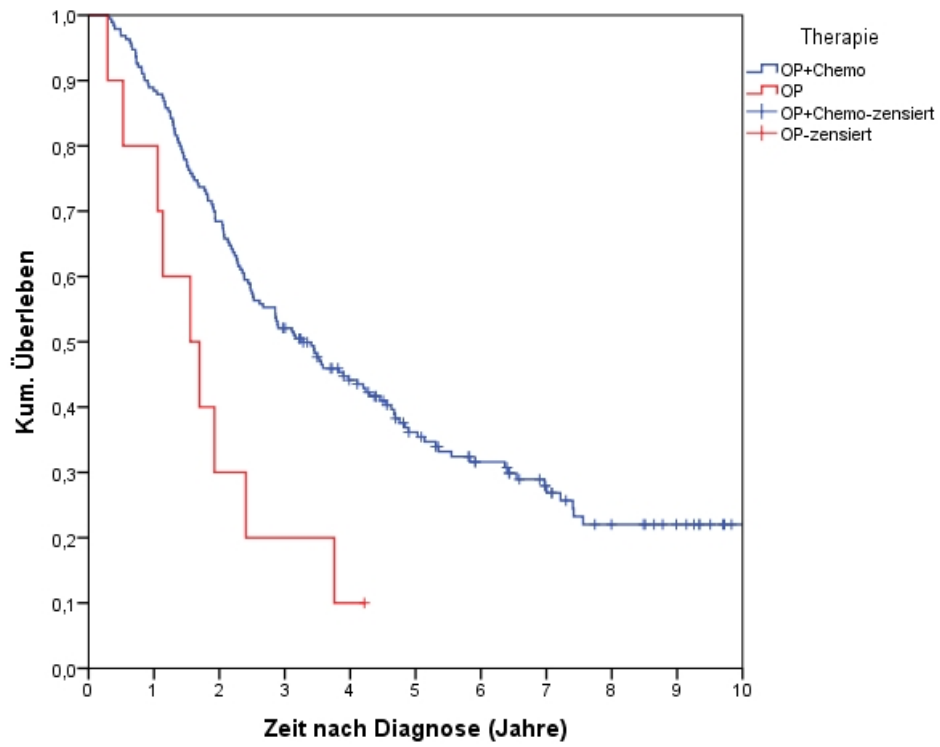


Abbildung 32: Überleben nach Therapie FIGO III nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen (Überlebensfunktion)

4.4.8.4 Überleben nach Therapie FIGO IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC

Im nächsten Schritt werden die jeweiligen FIGO-Stadien I, II, III weiter in ihre Subgruppen A, B und C unterteilt. In fortgeschrittenen FIGO-Stadien steigt die Zahl derer Patientinnen, welche eine adjuvante Chemotherapie bekamen. In FIGO IA wurden bei 38 von 61 (62,3%), in FIGO IB bei 5 von 9 (55,6%), in FIGO IC bei 48 von 58 (82,8%) und in FIGO IIA bei 17 von 19 Patientinnen (89,4%) adjuvant Zytostatika verabreicht. In FIGO IIB und IIC findet sich ein kleiner Einbruch von 9 von 11 (81,8%) und 6 von 9 (66,7%) OP+Chemotherapierten. Es folgen 12 von 12 (100,0%) in FIGO IIIA, gefolgt von 21 von 22 (95,5%) in FIGO IIIB und 159 von 176 (90,3%) in FIGO IIIC.

Bei den folgenden Auswertungen gilt es zu Bedenken, dass bei einigen FIGO-Stadien eine sehr geringe Fallzahl enthalten ist. Bei den Subgruppen IB und IIC beispielsweise betragen die Gruppenstärken weniger als 10 Patientinnen (s. Tab. 70).

Tabelle 70: Überleben nach Therapie FIGO IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

FIGO Stadium	Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
IA	OP+Chemo	38	12
	OP	23	6
	Gesamt	61	18
IB	OP+Chemo	5	0
	OP	4	1
	Gesamt	9	1
IC	OP+Chemo	48	12
	OP	10	3
	Gesamt	58	15
IIA	OP+Chemo	17	7
	OP	2	0
	Gesamt	19	7
IIB	OP+Chemo	9	3
	OP	2	2
	Gesamt	11	5
IIC	OP+Chemo	6	4
	OP	3	1
	Gesamt	9	5

IIIA	OP+Chemo	12	8
	Gesamt	12	8
IIIB	OP+Chemo	21	13
	OP	1	1
	Gesamt	22	14
IIIC	OP+Chemo	159	113
	OP	17	16
	Gesamt	176	129
Gesamt	Gesamt	377	202

Das 2Y-OS und 5Y-OS, sowie das mittlere und das mediane Überleben werden in Tabelle 71 dargestellt (s. Tab. 71, Abb. 33).

Betrachtet man allerdings die einzelnen Untergruppen der FIGO-Stadien I – III liegen allein bei FIGO Stadium IIIC hochsignifikante Unterschiede in den Überlebensraten vor. Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ wird bei Stadium IIIC eine höhere Überlebenschance bei Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zur Operation beobachtet. Auch für Stadium IIB lässt sich für die Therapievariante OP+Chemo ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,027$) angeben, als für OP. Jedoch beruht dieses Ergebnis auf einer extrem kleinen Fallzahl (2 Patientinnen mit FIGO IIB und Therapievariante OP, die beide verstorben sind) und kann somit nicht bewertet werden. Für alle anderen Stadien ergibt sich kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 71).

Tabelle 71: Überleben und Signifikanz nach Therapie FIGO IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

FIGO	Therapie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
IA	OP+Chemo	89,5%	75,6%	8,2 Jahre	*	,796
	OP	91,1%	66,6%	7,8 Jahre	*	
IB	OP+Chemo	*	*	*	*	,264
	OP	*	**75,0%	*	*	
IC	OP+Chemo	95,8%	87,3%	9,0 Jahre	*	,309
	OP	80,0%	80,0%	6,9 Jahre	6,7 Jahre	
IIA	OP+Chemo	82,4%	62,7%	*	*	,412
	OP	*	*	*	*	

IIB	OP+Chemo OP	**88,9% **50,0%	**77,8% **0,0%	5,7 Jahre 2,8 Jahre	* 1,8 Jahre	,027
IIC	OP+Chemo OP	**83,3% **66,7%	**66,7% *	6,3 Jahre 3,8 Jahre	6,2 Jahre *	,994
IIIA	OP+Chemo OP	75,0% *	48,6% *	5,2 Jahre *	4,8 Jahre *	*
IIIB	OP+Chemo OP	71,4% *	41,2% **0,0%	5,6 Jahre 3,8 Jahre	4,0 Jahre 3,8 Jahre	,687
IIIC	OP+Chemo OP	66,7% 11,8%	34,2% 5,9%	4,5 Jahre 0,9 Jahre	2,9 Jahre 0,3 Jahre	< ,001

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

** Beachte: sehr geringe Fallzahl (n < 10)

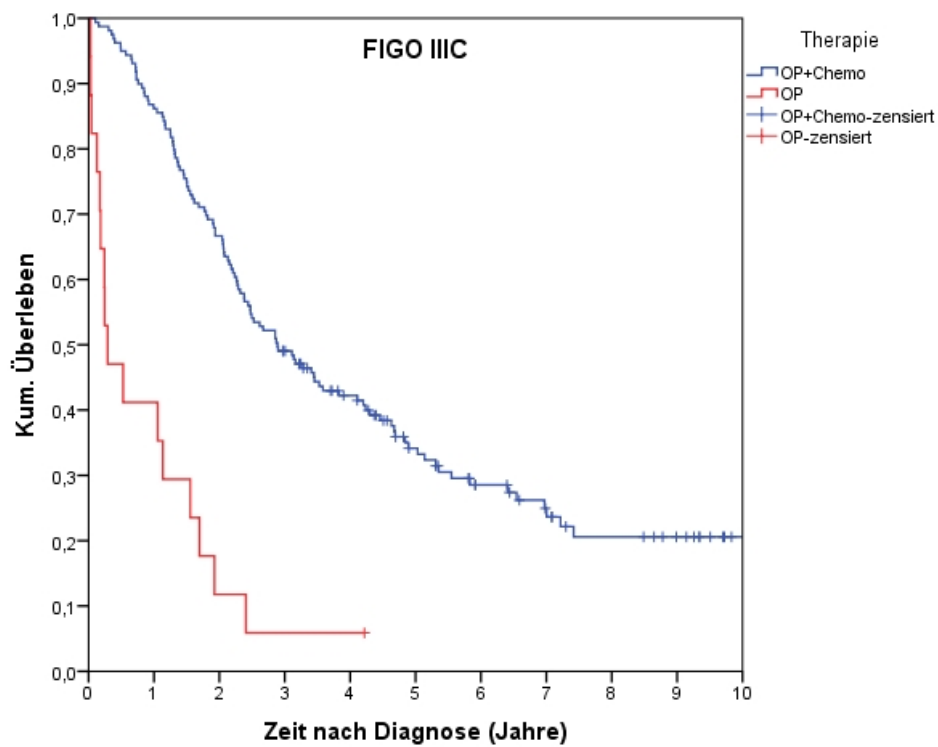


Abbildung 33: Überleben nach Therapie FIGO IIIC (Überlebensfunktion)

4.4.8.5 Überleben nach Therapie FIGO IIIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen

Auch für FIGO IIIC wurde wie bei FIGO III in Kapitel 4.4.8.3 „Überleben nach Therapie FIGO III nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen“ eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse in Form des Ausschlusses aller Patientinnen, die innerhalb 90 Tagen nach Diagnose verstorben sind, durchgeführt. Von den normalerweise als FIGO IIIC-eingestuften Patientinnen sind 10 Frauen innerhalb dieses Zeitraums verstorben, sodass die Gruppenstärke nun 166 beträgt. Von diesen 166 Frauen sind 157 (94,6%) operiert worden und erhielten im Anschluss daran eine Chemotherapie. Bei 9 Patientinnen (5,4%) wurde auf eine Chemotherapie verzichtet (s. Tab. 72).

Tab. 72: Überleben nach Therapie FIGO IIIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
OP+Chemo	157	111
OP	9	8
Gesamt	166	119

Für die Therapieoption OP+Chemo ergaben sich für das Überleben für FIGO IIIC-Patientinnen nach Ausschluss der Frühverstorbenen (90 Tage nach Diagnosestellung) folgende Werte: 67,5% für das 2Y-OS, 34,6% für das 5Y-OS, 4,5 Jahre für das mittlere Überleben und 2,9 Jahre für das mediane Überleben. Die Therapieoption OP weist in allen Kategorien negativere Ergebnisse auf: 22,2% für das 2Y-OS, 11,1% für das 5Y-OS und 1,6 Jahre sowohl für das mittlere, als auch für das mediane Überleben. Im Log Rank-Test lassen sich für diesen paarweisen Vergleich signifikante Werte erzielen ($p = 0,003$) (s. Tab. 73, Abb. 34).

Tab. 73: Überleben nach Therapie FIGO IIIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Therapie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
OP+Chemo	67,5%	34,6%	4,5 Jahre	2,9 Jahre	,003
OP	22,2%	11,1%	1,6 Jahre	1,6 Jahre	

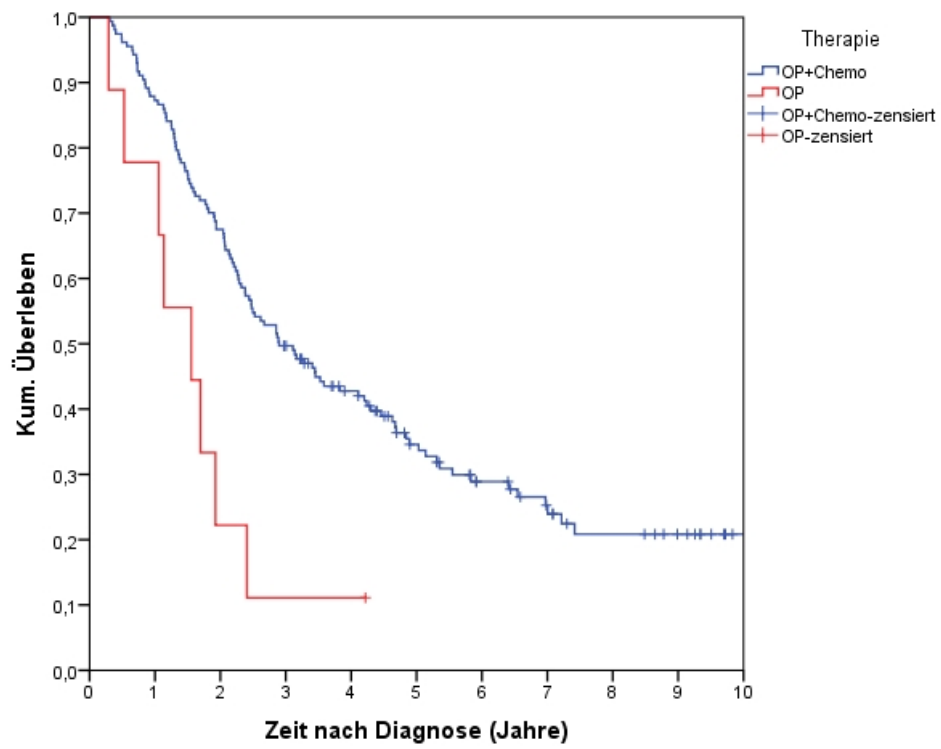


Abbildung 34: Überleben nach Therapie FIGO IIIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen (Überlebensfunktion)

4.4.9 Überleben nach Chemotherapieprotokoll

4.4.9.1 Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC

Zusätzlich stellt sich die Frage, ob die gewählte chemotherapeutische Substanz einen Einfluss auf das Überleben besitzt. Innerhalb dieser Dissertation wird diese Fragestellung alleinig für die Patientinnen mit FIGO-Stadium IIIC untersucht. Von den insgesamt 176 Patientinnen mit FIGO IIIC erhielten 17 (9,7%) keine Chemotherapie, 159 (90,3%) entschieden sich für eine adjuvante Chemotherapie im Anschluss an die Operation. Hier wird in den meisten Fällen – bei 111 Patientinnen (69,8%) – Cis/Carboplatin in Kombination mit Taxan verwendet, gefolgt von der alleinigen Gabe von Cis/Carboplatin bei 31 Patientinnen (19,5%). Taxan als alleinige Gabe fand man bei einer Patientin (0,6%). Bei 4 Patientinnen (2,5%) wurden andere Substanzen (z.B. Treosulfan, Trofosfamid oder Cisplatin mit Doxorubicin) verwendet und bei 12 Patientinnen (7,5%) lag keine konkrete Information zur verwendeten Substanz vor (s. Tab. 74).

Tabelle 74: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Zytostatikum	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Cis/Carboplatin+Taxan	111	73
Cis/Carboplatin	31	28
Taxan	1	0
andere Substanz	4	2
unbekannte Substanz	12	10
keine syst. Chemo	17	16
Gesamt	176	129

Die Auswertung ergab bei Verwendung der Zytostatikakombination Cis/Carboplatin+Taxan die positivsten Werte mit 74,8% für das 2Y-OS und 42,1% für das 5Y-OS. Bei Gabe von Cis/Carboplatin betrug das Überleben 41,9% nach 2 Jahren und 10,8% nach 5 Jahren. Für die Gruppe der Patientinnen mit fehlender Information zur Wahl des Zytostatikums fand sich ein Wert von 58,3% für das 2Y-OS und 16,7% für das 5Y-OS. Die Patientinnen, welche keine Chemotherapie erhielten, überlebten die ersten zwei Jahre nach der Operation mit einer Wahrscheinlichkeit von 11,8% (s. Tab. 75, Abb. 35). Aufgrund der geringen Fallzahlen von Taxan (N = 1) und einer

anderen Substanz (N = 4) wurde auf diese Gruppen in den folgenden Tabellen 75 und 76 nicht näher eingegangen.

Der paarweise Vergleich liefert für die Gruppe Cis/Carboplatin+Taxan verglichen sowohl mit Cis/Carboplatin als auch mit keiner systemischen Chemo hochsignifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p < 0,001$) und verglichen mit einer unbekannt Substanz signifikant bessere Überlebenschancen ($p = 0,031$). Außerdem ist die Überlebenschance bei Verwendung des Zytostatikums Cis/Carboplatin ($p = 0,006$) und einer unbekannt Substanz ($p = 0,025$) signifikant besser als für die Gruppe der Erkrankten, welche sich keiner adjuvanten Chemotherapie unterziehen. Alle übrigen paarweisen Vergleiche liefern lediglich Tendenzen, keine signifikanten Aussagen (s. Tab. 76).

Tabelle 75: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes Überleben)

Zytostatikum	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
Cis/Carboplatin+Taxan	74,8%	42,1%	4,9 Jahre	4,2 Jahre
Cis/Carboplatin	41,9%	10,8%	2,3 Jahre	1,5 Jahre
unbekannte Substanz	58,3%	16,7%	3,3 Jahre	2,0 Jahre
keine syst. Chemo	11,8%	*	0,9 Jahre	0,3 Jahre

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

Tabelle 76: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Paarweise Vergleiche)

Zytostatikum		Platin+Taxan	Cis/ Carboplatin	Taxan	andere Substanz	unbekannte Substanz	keine syst. Chemo
		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel- Cox)	Platin+Taxan		< 0,001	,391	,763	,031	< 0,001
	Cis/Carboplatin	< 0,001		,187	,304	,589	,006
	unbe. Substanz	,031	,589	,207	,584		,025
	keine syst. Chemo	< 0,001	,006	,121	,044	,025	

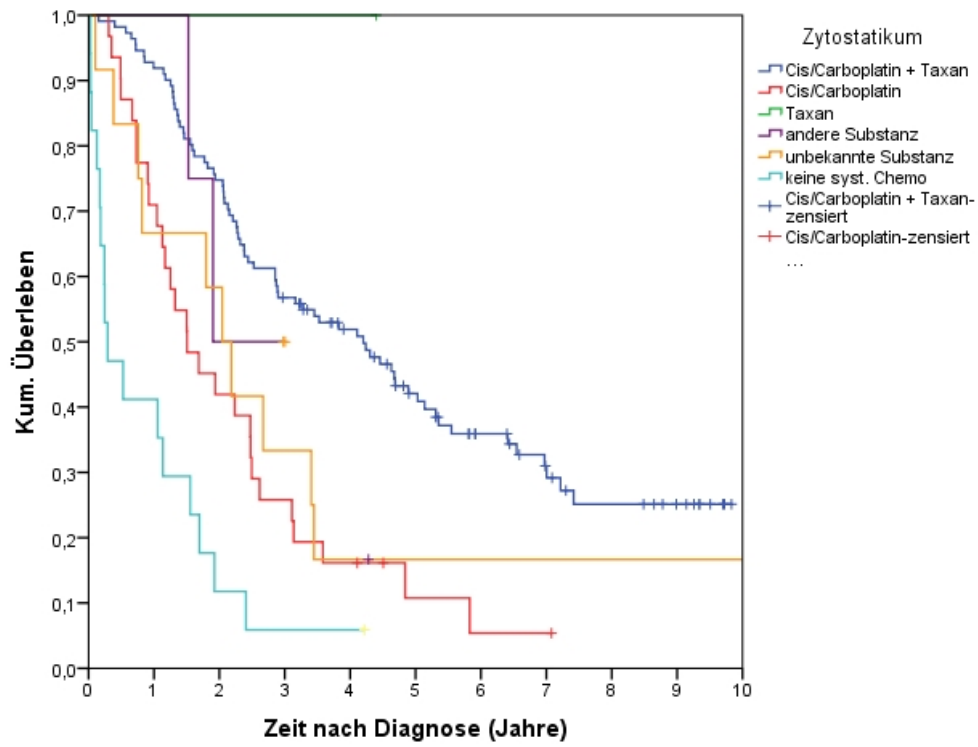


Abbildung 35: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Überlebensfunktion)

4.4.9.2 Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen

Um die Stabilität der in Gliederungspunkt 4.4.9.1 beschriebenen Ergebnisse zu verifizieren, wird das Kollektiv (FIGO IIC, nur operierte Patientinnen) um diejenigen Patientinnen dezimiert, die frühzeitig bis zu 90 Tage nach Diagnosestellung verstorben sind. Es handelt sich hierbei um 10 Frühverstorbenen, sodass sich ein neues Kollektiv von 166 Patientinnen ergibt. Von diesen 166 Frauen bekamen 110 (66,3%) Cis/Carboplatin kombiniert mit Taxan, 31 (18,7%) bekamen Cis/Carboplatin und eine Person (0,6%) Taxan, jeweils als Monopräparat. In 4 Fällen (2,4%) wurden andere Substanzen (z.B. Treosulfan, Trofosamid, Cisplatin mit Doxorubicin) und in 11 Fällen (6,6%) unbekannte Substanzen verwendet. 9 der 166 Patientinnen (5,4%) bekamen aus verschiedenen Gründen (Kontraindikation, Ablehnung gegen Chemotherapie etc.) kein Zytostatikum verabreicht (s. Tab. 77).

*Tabelle 77: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen
(Zusammenfassung der Fallverarbeitung)*

Zytostatikum	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Cis/Carboplatin+Taxan	110	72
Cis/Carboplatin	31	28
Taxan	1	0
andere Substanz	4	2
unbekannte Substanz	11	9
keine syst. Chemo	9	8
Gesamt	166	119

Die Zytostatikakombination Cis/Carboplatin+Taxan zeigt ein besseres Überleben verglichen mit allen anderen Zytostatikaoptionen. Das 2Y-OS und 5Y-OS beträgt hier 75,5% und 42,5% im Vergleich zu 41,9% und 10,8% für Cis/Carboplatin. Für die Zytostatikumvariante „andere Substanz“ wird ein 2Y-OS von 50,0% angegeben, für unbekannte Substanz 63,6% für das 2Y-OS und 18,2% für das 5Y-OS. Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten, hatten eine Überlebenschance von 22,2% nach 2 Jahren und 11,1% nach 5 Jahren (s. Tab. 78, Abb. 36).

Wie in Gliederungspunkt 4.4.9.1 verteilen sich die p-Werte breit gestreut zwischen hochsignifikanten Aussagen, z.B. beim paarweisen Vergleich zwischen Cis/Carboplatin+Taxan mit Cis/Carboplatin oder keiner systemischen Chemotherapie ($p < 0,001$) und nicht signifikanten Aussagen, wie z.B. beim Vergleich Cis/Carboplatin+Taxan mit einer anderen Substanz ($p = 0,740$) oder einer unbekanntem Substanz ($p = 0,068$). Alle weiteren Signifikanz-Werte sind der Tabelle 79 zu entnehmen (s. Tab. 79).

Tabelle 78: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIC nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen (2-Jahres-, 5-Jahres-Überleben)

Zytostatikum	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
Cis/Carboplatin + Taxan	75,5%	42,5%
Cis/Carboplatin	41,9%	10,8%
Taxan	*	*
andere Substanz	**50,0%	*
unbekannte Substanz	63,6%	18,2
keine syst. Chemo	**22,2%	**11,1%

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

** Beachte: sehr geringe Fallzahl ($n < 10$)

Tabelle 79: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIC nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen (Paarweise Vergleiche)

Zytostatikum		Platin + Taxan	Cis/ Carboplatin	Taxan	andere Substanz	unbekannte Substanz	keine syst. Chemo
		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	Platin+Taxan		< 0,001	,394	,740	,068	< 0,001
	Cis/Carboplatin	< 0,001		,187	,304	,420	,485
	Taxan	,394	,187		,445	,219	,179
	and. Substanz	,740	,304	,445		,697	,183
	unbe. Substanz	,068	,420	,219	,697		,233
	keine syst. Chemo	< 0,001	,485	,179	,233	,233	

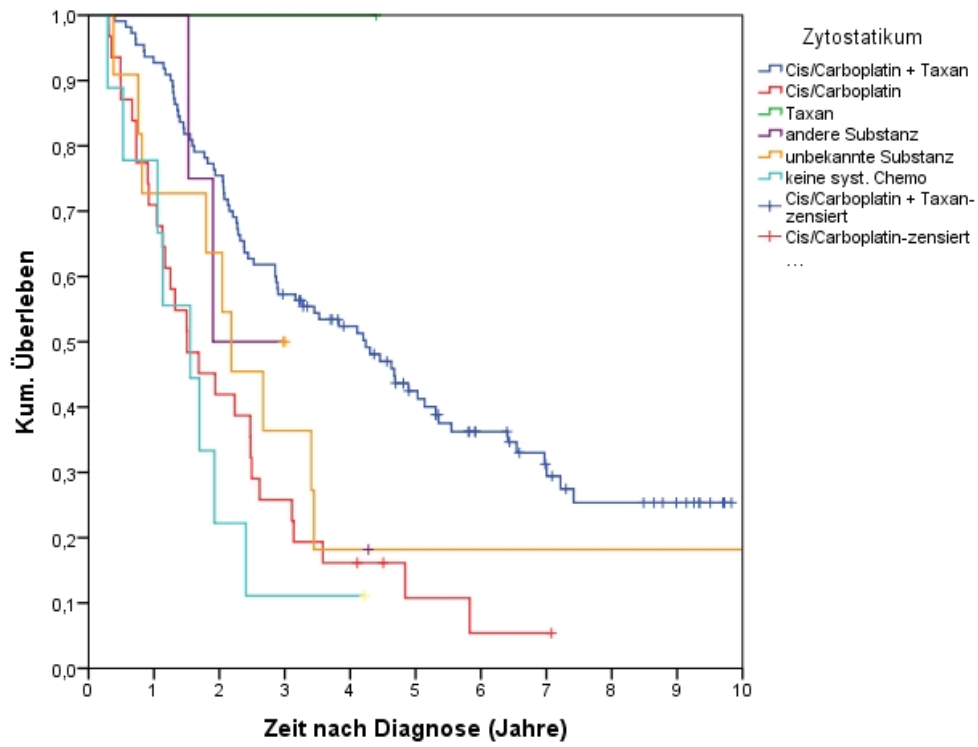


Abbildung 36: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen (Überlebensfunktion)

4.5 Gesamtüberleben mittels multivariabler Cox-Regression FIGO IIC

Im Folgenden soll das Überleben der Patientinnen des Tumorstadiums FIGO IIC mittels einer multivariablen Cox-Regression näher untersucht werden. Hierbei erfolgt eine Adjustierung nach Diagnosealter, vorher oder zeitgleich existierenden Zweittumoren, Grading, Residualstatus und Lymphadenektomie. Außerdem wird neben dem Gesamtüberleben im folgenden Gliederungspunkt 4.7 zusätzlich das rezidivfreie Überleben betrachtet.

4.5.1 Therapieabhängiges Überleben FIGO IIC

Das Patientenkollektiv mit FIGO IIC beträgt insgesamt 176 Patientinnen, von welchen sich 159 (90,3%) im Anschluss an die Operation einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen. 17 Patientinnen erhielten die Therapieoption OP (9,7%).

Unter den Chemotherapierten fanden sich vermehrt jüngere Frauen, je älter die Patientinnen waren, desto größer wurde der Anteil derer, die die Therapievariante OP wählten. Unter den < 50-Jährigen bekam nur 1 Patientin von 23 (4,3%) keine Chemotherapie, unter den > 80-Jährigen waren es hingegen 5 von 17 (29,4%) (Chi-Quadrat $p = 0,045$).

Bei Vorliegen eines Zweittumors wurde bei 15 von 18 Frauen (83,3%) OP+Chemo gewählt. Lag kein Hinweis auf einen Zweittumor vor, so waren es 144 von 158 Frauen bei OP+Chemo (91,1%) (Chi-Quadrat $p = 0,288$).

Bezüglich des Gradings ergaben sich leicht sinkende Werte für die Therapievariante OP+Chemo mit steigender Grading-Stufe: bei G1 wurden 3 von 3 Frauen (100,0%) zusätzlich zur OP chemotherapiert; bei G2 bekamen 38 von 42 Frauen (90,5%) eine Chemotherapie und bei G3/4 waren es 113 von 126 (89,7%) (Chi-Quadrat $p = 0,821$).

Die gleiche fallende Tendenz findet sich bezüglich des Residualstatus: nach R0-Resektionen wurde bei 51 von 55 Patientinnen (92,7%) eine Chemotherapie durchgeführt, bei R1/2 waren es nur noch 60 von 70 Patientinnen (85,7%) (Chi-Quadrat $p = 0,233$).

Als letzte Variable wurde die Lymphadenektomie betrachtet. In den meisten Fällen wurde eine kombinierte Entnahme von paraaortalen und pelvinen Lymphknoten

vorgenommen, nur selten eine isolierte Entnahme von paraaortalen bzw. pelvinen Geweben. In wenigen Fällen wurden zusätzlich inguinale oder parakavale Lymphknoten entnommen. Eine detaillierte Aufschlüsselung der durchgeführten LAD findet sich in den Tabellen 30 und 110. Nach durchgeführter LAD wurden 121 von 131 Patientinnen (92,4%) Zytostatika verabreicht, nach einer OP ohne LAD waren es 38 von 45 Patientinnen (84,4%), die zusätzlich chemotherapiert wurden (Chi-Quadrat $p = 0,121$) (s. Tab. 80).

Tabelle 80: Verteilung der Variablen Diagnosealter, Zweittumor, Grading, Residualtumor, Lymphadenektomie zwischen den Therapieoptionen OP+Chemo und OP, sowie p-Werte des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

Variable + Chi-Quadrat-Test (p-Wert)		Therapie					
		OP+Chemo		OP		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Diagnosealter ($p = 0,045$)	< 50	22	13,8%	1	5,9%	23	13,1%
	50-59	28	17,6%	1	5,9%	29	16,5%
	60-69	44	27,7%	4	23,5%	48	27,3%
	70-79	53	33,3%	6	35,3%	59	33,5%
	80+	12	7,5%	5	29,4%	17	9,7%
Zweittumor ($p = 0,288$)	ja	15	9,4%	3	17,6%	18	10,2%
	nein	144	90,6%	14	82,4%	158	89,8%
Grading ($p = 0,821$)	1	3	1,9%	0	0,0%	3	1,7%
	2	38	23,9%	4	23,5%	42	23,9%
	3/4	113	71,1%	13	76,5%	126	71,6%
	kA	5	3,1%	0	0,0%	5	2,8%
Residualtumor ($p = 0,233$)	R0	51	32,1%	4	23,5%	55	31,3%
	R1/2	60	37,7%	10	58,8%	70	39,8%
	RX/kA	48	30,2%	3	17,6%	51	29,0%
Lymphadenektomie ($p = 0,121$)	ja	121	76,1%	10	58,8%	131	74,4%
	nein	38	23,9%	7	41,2%	45	25,6%
	Gesamt	159	100,0%	17	100,0%	176	100,0%

Der im Kaplan-Meier-Test signifikante Überlebensvorteil für die Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie bleibt auch nach Adjustierung von Diagnosealter, Grading, Residualtumor und Lymphadenektomie erhalten. Die Hazard Ratio für Patientinnen mit OP und Chemotherapie beträgt 0,180 gegenüber nur operierten Patientinnen (95%-KI: 0,100 – 0,323; $p < 0,001$) (s. Tab. 81, Abb. 37).

Die beiden Variablen Diagnosealter und Grading erweisen sich hier als nicht signifikant und auch in den folgenden Cox-Regressionen zeigen Diagnosealter und Grading zwar eine Tendenz, werden jedoch nie signifikant (s. Tab. 81).

Im Gegensatz dazu nähert sich die Variable Residualtumor der Signifikanzgrenze: für R1/2 ergibt sich eine Hazard Ratio von 1,595 (95%-KI: 0,989 – 2,571; $p = 0,055$) (s. Tab. 81).

Außerdem bringt die Variable Lymphadenektomie signifikante Werte mit sich. Nach Durchführung einer LAD ergibt sich eine Hazard Ratio von 0,551 (95%-KI: 0,352 – 0,861; $p = 0,009$) (s. Tab. 81).

Tabelle 81: Therapieabhängiges Gesamtüberleben FIGO IIIC (Cox Regression) (Variablen in der Gleichung)

		Signifikanz	Hazard	95,0% Konfidenzintervall	
			Ratio	Untere	Obere
Therapie	OP		1,000		
	OP+Chemo	< 0,001	,180	,100	,323
Diagnosealter	< 50	,521	1,000		
	50-59	,175	,608	,296	1,248
	60-69	,955	1,018	,557	1,860
	70-79	,998	,999	,551	1,812
	80+	,890	1,057	,484	2,305
Grading	G1	,681	1,000		
	G2	,879	1,121	,256	4,903
	G3/4	,851	,870	,205	3,701
	GkA	,831	,818	,130	5,161
Residualtumor	R0	,027	1,000		
	R1/2	,055	1,595	,989	2,571
	RX/kA	,741	,918	,551	1,528
Lymphadenektomie	nein		1,000		
	ja	,009	,551	,352	,861

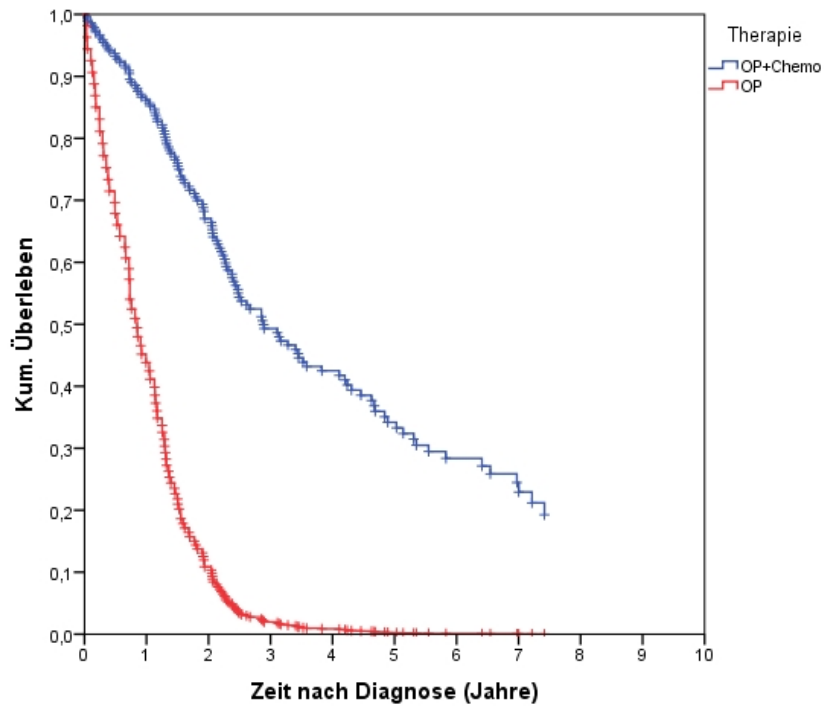


Abbildung 37: Therapieabhängiges Gesamtüberleben FIGO IIIC (Cox-Regression) (Überlebensfunktion)

4.5.2 Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC

Ebenfalls von Interesse ist der Einfluss des gewählten Zytostatikums auf das Überleben. Von den 159 chemotherapierten Patientinnen erhielten 111 (69,8%) die Kombination aus Platin und Taxan. 31 Patientinnen (19,5%) wurden mit Platin behandelt, nur eine Patientin (0,6%) mit Taxan. Bei 4 weiteren Patientinnen (2,5%) wurden andere Substanzen (Cisplatin zusammen mit Doxorubicin, Trofosamid, Treosulfan) bzw. bei 12 Patientinnen (7,5%) unbekannte Substanzen verwendet (s. Tab. 82).

Tabelle 82: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Cox-Regression) (Zusammenfassung)

Zytostatikum	Anzahl	%
Cis/Carboplatin+Taxan	111	63,1%
Cis/Carboplatin	31	17,6%
Taxan	1	0,6%
andere Substanz	4	2,3%
unbekannte Substanz	12	6,8%
keine syst. Chemo	17	9,7%
Gesamt	176	100,0%

Die konkrete Verteilung der Variablen Diagnosealter, Zweittumor, Grading, Residualtumor und Lymphadenektomie zwischen den unterschiedlichen Zytostatika kann Tabelle 83 entnommen werden. Es lässt sich diesbezüglich kein Muster hinsichtlich der Wahl des Zytostatikums erkennen.

Tabelle 83: Verteilung der Variablen Diagnosealter, Zweittumor, Grading, Residualtumor, Lymphadenektomie zwischen den verschiedenen Zytostatika, sowie p-Werte des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Cis/Carboplatin		Taxan		andere		unbekannte		keine syst.		Gesamt			
		+ Taxan	Cis/Carboplatin	Taxan	Substanz	Substanz	Chemo								
		%		%		%		%		%		%			
Diagnosealter p < 0,001	< 50	21	18,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	1	5,9%	23	13,1%
	50-59	22	19,8%	3	9,7%	0	0,0%	1	25,0%	2	16,7%	1	5,9%	29	16,5%
	60-69	36	32,4%	4	12,9%	0	0,0%	2	50,0%	2	16,7%	4	23,5%	48	27,3%
	70-79	30	27,0%	15	48,4%	1	100,0%	1	25,0%	6	50,0%	6	35,3%	59	33,5%
	80+	2	1,8%	9	29,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	5	29,4%	17	9,7%
Zweitumor p = 0,492	ja	8	7,2%	5	16,1%	0	0,0%	1	25,0%	1	8,3%	3	17,6%	18	10,2%
	nein	103	92,8%	26	83,9%	1	100,0%	3	75,0%	11	91,7%	14	82,4%	158	89,8%
Grading p = 0,892	1	2	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	3	1,7%
	2	28	25,2%	8	25,8%	0	0,0%	0	0,0%	2	16,7%	4	23,5%	42	23,9%
	3/4	78	70,3%	21	67,7%	1	100,0%	4	100,0%	9	75,0%	13	76,5%	126	71,6%
	kA	3	2,7%	2	6,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	2,8%
Residualtumor p = 0,006	R0	42	37,8%	5	16,1%	1	100,0%	0	0,0%	3	25,0%	4	23,5%	55	31,3%
	R1/2	38	34,2%	19	61,3%	0	0,0%	2	50,0%	1	8,3%	10	58,8%	70	39,8%
	RX/kA	31	27,9%	7	22,6%	0	0,0%	2	50,0%	8	66,7%	3	17,6%	51	29,0%
LAD P = 0,103	ja	90	81,1%	19	61,3%	1	100,0%	2	50,0%	9	75,0%	10	58,8%	131	74,4%
	nein	21	18,9%	12	38,7%	0	0,0%	2	50,0%	3	25,0%	7	41,2%	45	25,6%
Gesamt		111	100,0%	31	100,0%	1	100,0%	4	100,0%	12	100,0%	17	100,0%	176	100,0%

Die multivariable Überlebensanalyse liefert eine Hazard Ratio von 0,120 bei der Verwendung von Cis/Carboplatin+Taxan gegenüber keiner stattgefundenen Chemotherapie (95%-KI: 0,064 – 0,225; p < 0,001). Die Hazard Ratio für Patientinnen, die mit Cis/Carboplatin therapiert wurden, beträgt 0,317 gegenüber nur operierten Patientinnen (95%-KI: 0,162 – 0,619; p = 0,001). Auch die beiden Gruppen andere Substanz und unbekannte Substanz gehen innerhalb der multivariablen Analyse mit einer positiveren Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber keiner systemischen Chemotherapie einher: Die Hazard Ratio für eine andere Substanz beträgt 0,137 (95%-KI: 0,029 – 0,641; p = 0,012), die Hazard Ratio für eine unbekannte Substanz 0,370 (95%-KI: 0,158 – 0,870; p = 0,023) (s. Tab. 84, Abb. 38).

Als weitere Variable mit signifikant besserem Überleben ergibt sich eine stattgefundenene LAD. Hier beträgt die Hazard Ratio 0,497 (95%-KI: 0,316 – 0,781) bei einem p-Wert von 0,002 (s. Tab. 84).

Tabelle 84: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Cox-Regression) (Variablen in der Gleichung)

		Signifikanz	Hazard	95,0% Konfidenzintervall	
			Ratio	Untere	Obere
Zytostatikum	keine syst. Chemo		1,000		
	Cis/Carboplatin+Taxan	< 0,001	,120	,064	,225
	Cis/Carboplatin	,001	,317	,162	,619
	Taxan	,953	,000	,000	6,243E+170
	andere Substanz	,012	,137	,029	,641
	unbekannte Substanz	,023	,370	,158	,870
Diagnosealter	< 50	,292	1,000		
	50-59	,088	,529	,255	1,099
	60-69	,908	,965	,525	1,771
	70-79	,453	,787	,421	1,472
	80+	,240	,594	,249	1,416
Grading	G1	,470	1,000		
	G2	,483	1,730	,374	7,988
	G3/4	,763	1,258	,283	5,586
	GkA	,839	1,219	,181	8,195
Residualtumor	R0	0,15	1,000		
	R1/2	,093	1,525	,933	2,494
	RkX/kA	,356	,782	,463	1,319
Lymphadenektomie	nein		1,000		
	ja	,002	,497	,316	,781

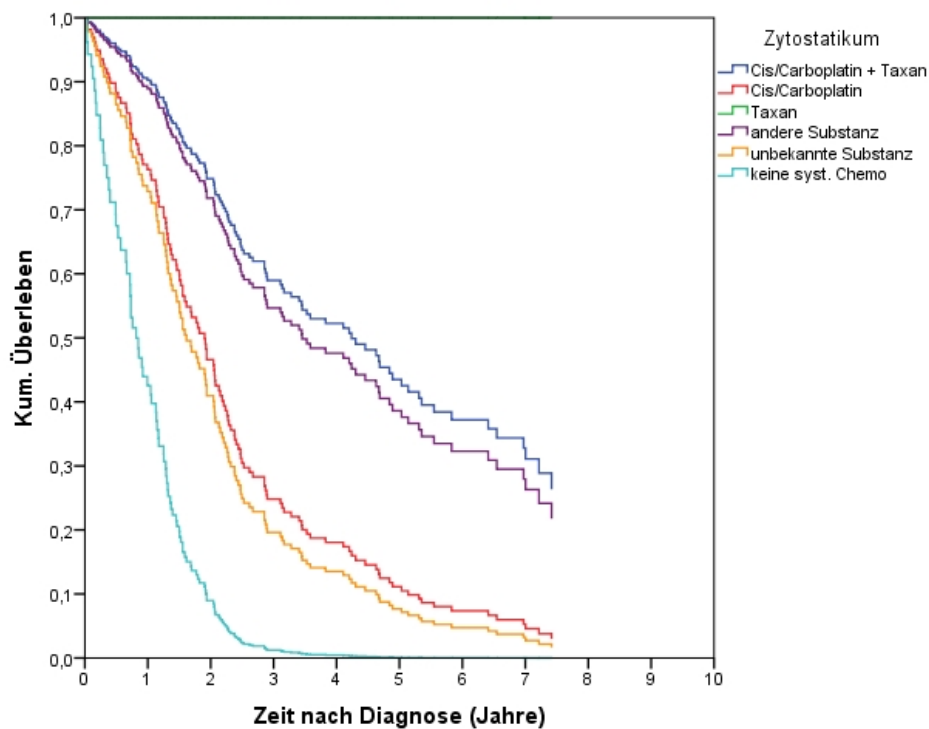


Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Cox-Regression) (Überlebensfunktion)

Nun werden die beiden am häufigsten verwendeten Optionen Cis/Carboplatin+Taxan und Cis/Carboplatin direkt miteinander verglichen: Cis/Carboplatin und Taxan wurden 111 Patientinnen (78,2%) verabreicht, Cis/Carboplatin bekamen 31 Patientinnen (21,8%) (s. Tab. 85).

Tabelle 85: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC – Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (Cox-Regression) (Zusammenfassung)

	Anzahl	%
Cis/Carboplatin+Taxan	111	78,2%
Cis/Carboplatin	31	21,8%
Gesamt	142	100,0%

Die Verteilung der beiden Substanzen Cis/Carboplatin+Taxan und Cis/Carboplatin innerhalb der verschiedenen Variablen Diagnosealter, Zweittumor, Grading, Residualstatus und Lymphadenektomie lässt erkennen, dass Cis/Carboplatin vermehrt bei älteren Patientinnen verwendet wurde (Chi-Quadrat $p < 0,001$). Außerdem prozentual öfter bei Patientinnen mit Zweittumor (Chi-Quadrat $p = 0,128$), bei Patientinnen mit R1/2-Status (Chi-Quadrat $p = 0,017$) und bei Patientinnen ohne LAD (Chi-Quadrat $p = 0,021$) (s. Tab. 86).

Tabelle 86: Verteilung der Variablen Diagnosealter, Zweittumor, Grading, Residualtumor, Lymphadenektomie für Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin, sowie p-Werte des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

Variable + Chi-Quadrat-Test (p-Wert)		Zytostatikum					
		Cis/Carboplatin+Taxan		Cis/Carboplatin		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Diagnosealter $p < 0,001$	< 50	21	18,9%	0	0,0%	21	14,8%
	50-59	22	19,8%	3	9,7%	25	17,6%
	60-69	36	32,4%	4	12,9%	40	28,2%
	70-79	30	27,0%	15	48,4%	45	31,7%
	80+	2	1,8%	9	29,0%	11	7,7%
Zweittumor $p = 0,128$	ja	8	7,2%	5	16,1%	13	9,2%
	nein	103	92,8%	26	83,9%	129	90,8%
Grading $p = 0,670$	1	2	1,8%	0	0,0%	2	1,4%
	2	28	25,2%	8	25,8%	36	25,4%
	3/4	78	70,3%	21	67,7%	99	69,7%
	kA	3	2,7%	2	6,5%	5	3,5%
Residualtumor $p = 0,017$	R0	42	37,8%	5	16,1%	47	33,1%
	R1/2	38	34,2%	19	61,3%	57	40,1%
	RX/kA	31	27,9%	7	22,6%	38	26,8%

Lymphadenektomie	ja	90	81,1%	19	61,3%	109	76,8%
p = 0,021	nein	21	18,9%	12	38,7%	33	23,2%
	Gesamt	111	100,0%	31	100,0%	142	100,0%

Auch hier bleibt der im Kaplan-Meier-Test signifikante Überlebensvorteil für Patientinnen, die Cis/Carboplatin in Kombination mit Taxan gegenüber jenen, welche nur Cis/Carboplatin bekamen, erhalten. Die Hazard Ratio für Cis/Carboplatin+Taxan beträgt 0,308 gegenüber Cis/Carboplatin (95%-KI: 0,180 – 0,527; p < 0,001) (s. Tab. 87, Abb. 39).

Wie auch in den vorausgehenden Cox-Regressionen gezeigt wurde, bringt eine LAD mit einer Hazard Ratio von 0,446 (95%-KI. 0,267 – 0,745; p = 0,002) einen Überlebensvorteil gegenüber denjenigen Patientinnen, die keine LAD bekamen, mit sich (s. Tab. 87).

Tabelle 87: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC – Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (Cox-Regression) (Variablen in der Gleichung)

		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzintervall	
				Untere	Obere
Zytostatikum	Cis/Carboplatin		1,000		
	Cis/Carboplatin+Taxan	< 0,001	,308	,180	,527
Diagnosealter	< 50	,206	1,000		
	50-59	,222	,620	,288	1,334
	60-69	,660	,863	,449	1,661
	70-79	,665	,861	,437	1,696
	80+	,048	,350	,124	,993
Grading	G1	,770	1,000		
	G2	,631	1,653	,212	12,857
	G3/4	,784	1,331	,173	10,252
	GkA	,889	1,181	,124	12,172
Residualtumor	R0	,148	1,000		
	R1/2	,852	1,053	,613	1,807
	RkX/kA	,146	,635	,344	1,171
Lymphadenektomie	nein		1,000		
	ja	,002	,446	,267	,745

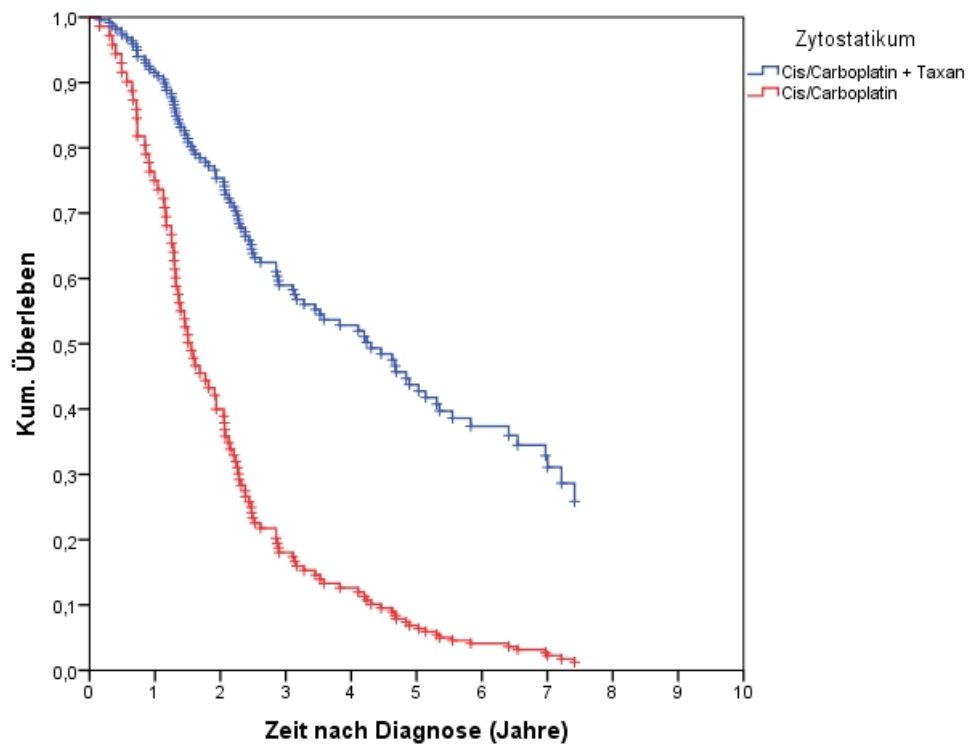


Abbildung 39: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC – Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (Cox-Regression) (Überlebensfunktion)

4.6 Rezidivraten

4.6.1 Rezidive

Das Studienkollektiv wird nun näher auf Rezidive untersucht. Für diese Analyse reduzierte man das komplette Kollektiv bestehend aus 619 Patientinnen auf insgesamt 302 Patientinnen, die folgende Voraussetzungen erfüllten: FIGO-Stadium I-III mit Therapieoption OP oder OP+Chemo, R-Status R0 bzw. RX/kA.

Insgesamt entwickelten 97 dieser 302 Frauen (32,1%) ein Rezidiv. Bei 73 Patientinnen (24,2%) waren diese Rezidive lokal angesiedelt, bei 44 (14,6%) handelte es sich um Fernmetastasen. Mit zunehmendem FIGO-Stadium der Patientinnen stieg das Risiko der Rezidivbildung: während bei den FIGO-I-Patientinnen 19,7% ein Rezidiv hatten, waren es bei den FIGO-III-Patientinnen bereits 43,9% aller Patientinnen. Dieses erhöhte Rezidivrisiko, abhängig vom vorliegenden FIGO-Stadium galt sowohl für Lokalrezidive, als auch für Fernmetastasen (s. Tab. 88).

Tabelle 88: Life- und Rezidivstatus

		FIGO							
		I		II		III		Gesamt	
			%		%		%		%
Lifestatus	lebt	94	74,0%	22	61,1%	47	33,8%	163	54,0%
	verstorben	33	26,0%	14	38,9%	92	66,2%	139	46,0%
Life- und Rezidivstatus	lebt ohne Rezidiv	86	67,7%	19	52,8%	36	25,9%	141	46,7%
	verstorben oder Rezidiv	41	32,3%	17	47,2%	103	74,1%	161	53,3%
Rezidivstatus	Rezidiv nein	102	80,3%	25	69,4%	78	56,1%	205	67,9%
	Rezidiv ja	25	19,7%	11	30,6%	61	43,9%	97	32,1%
Lokalrezidivstatus	Lokalrezidiv nein	106	83,5%	27	75,0%	96	69,1%	229	75,8%
	Lokalrezidiv ja	21	16,5%	9	25,0%	43	30,9%	73	24,2%
Fernmetastasen-rezidivstatus	Fernmetastasen-rezidiv nein	119	93,7%	33	91,7%	106	76,3%	258	85,4%
	Fernmetastasen-rezidiv ja	8	6,3%	3	8,3%	33	23,7%	44	14,6%
Gesamt		127	100,0%	36	100,0%	139	100,0%	302	100,0%

4.6.2 Rezidivrate FIGO I-III

Insgesamt befanden sich 302 Frauen im FIGO-Stadium I-III mit Therapieoption OP oder OP+Chemo, sowie R-Status R0 bzw. RX/kA im Kollektiv zur Auswertung der Rezidivraten. Von diesen 302 betrachteten Frauen entwickelten 97 (32,1%) ein Rezidiv (s. Tab. 89).

Das Risiko, ein Rezidiv zu bilden, lag unserer Berechnung zufolge bei 19,7% nach 2 Jahren und bei 33,3% nach 5 Jahren bei gemeinsamer Betrachtung aller FIGO I-III-Patientinnen (s. Tab. 90, Abb. 40).

Tabelle 89: Rezidivrate FIGO I-III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
302	97

Tabelle 90: Rezidivrate FIGO I-III (Rezidivraten nach 2 und 5 Jahren)

	Rezidivrate nach 2 Jahren	Rezidivrate nach 5 Jahren
FIGO I-III	19,7%	33,3%

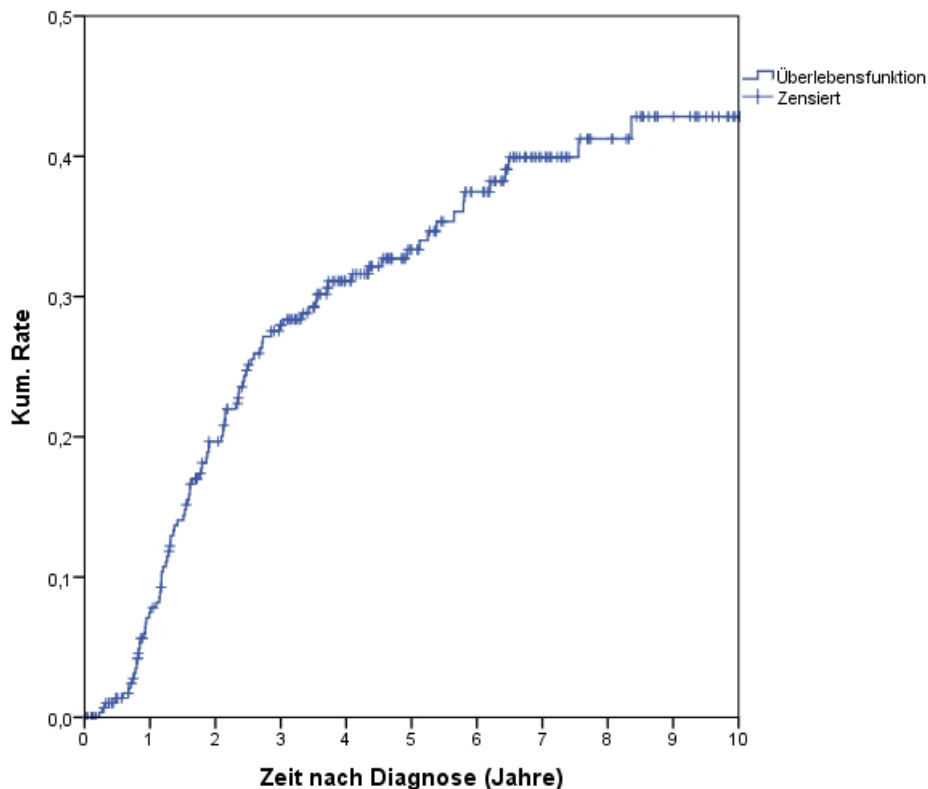


Abbildung 40: Rezidivrate FIGO I-III (kumulative Rezidivrate)

4.6.3 Rezidivraten FIGO I, II, III

Eben beschriebene 302 Patientinnen lassen sich den einzelnen FIGO-Stadien folgendermaßen zuordnen: 127 Patientinnen im FIGO-I-Stadium, 36 Patientinnen mit FIGO-II und 139 mit FIGO III: Es entwickelten 25 der 127 FIGO-I-Patientinnen (19,7%), 11 der 36 FIGO-II-Patientinnen (30,1%) und 61 der 139 FIGO-III-Patientinnen (43,9%) ein Rezidiv (s. Tab. 91).

Ebenso wie der Anteil jener Patientinnen, die ein Rezidiv entwickelten, stiegen mit fortschreitendem FIGO-Stadium die Rezidivraten. Nach 2 Jahren betrug die Rezidivrate für FIGO I 5,8%, für FIGO II 15,0% und für FIGO III 35,0%. Nach 5 Jahren lagen die Raten bereits bei 16,0% für FIGO I, bei 34,6% für FIGO II und bei 51,4% für FIGO III (s. Tab. 92, Abb. 41).

Im Log Rank-Test erwiesen sich alle paarweisen Vergleiche als signifikant, bzw. hochsignifikant: der Vergleich FIGO I vs. FIGO II geht mit $p = 0,039$ einher, FIGO I vs. FIGO III $p < 0,001$ und FIGO II vs. FIGO III $p = 0,042$ (s. Tab. 93).

Tabelle 91: Rezidivraten FIGO I, II, III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

FIGO	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	127	25
II	36	11
III	139	61
Gesamt	302	97

Tabelle 92: Rezidivraten FIGO I, II, III (Rezidivraten nach 2 und 5 Jahren)

FIGO	Rezidivrate nach 2 Jahren	Rezidivrate nach 5 Jahren
I	5,8%	16,0%
II	15,0%	34,6%
III	35,0%	51,4%

Tabelle 93: Rezidivraten FIGO I, II, III (Paarweise Vergleiche)

		I	II	III
FIGO		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	I		,039	< 0,001
	II	,039		,042
	III	< 0,001	,042	

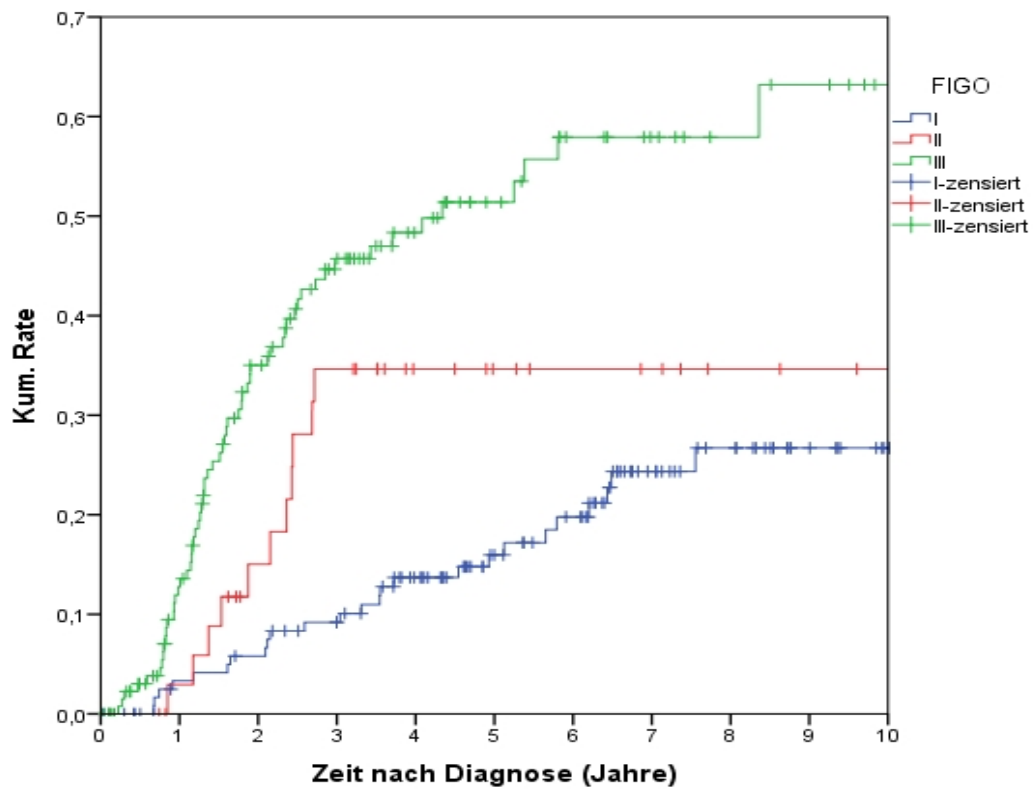


Abbildung 41: Rezidivraten FIGO I, II, III (kumulative Rezidivraten)

4.7 Rezidivfreies Überleben

4.7.1 Rezidivfreies Überleben FIGO I-III

302 der 619 Patientinnen weisen FIGO-Stadium I-III, Therapieoptionen OP+Chemo oder OP mit erfolgreicher R0- bzw. RX/kA-Resektion auf und bildeten unsere Berechnungsgrundlage für die Auswertungen des rezidivfreien Überlebens. 161 Ereignisse wurden beobachtet, was bedeutet, dass 161 dieser 302 Frauen (53,3%) entweder verstorben sind oder ein Rezidiv gebildet haben (s. Tab. 94).

Die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens beträgt für FIGO I-III gemeinsam betrachtet nach 2 Jahren 69,9%, nach 5 Jahren 50,4%. Demnach beträgt das mittlere Überleben 6,0 Jahre, das mediane 5,1 Jahre (s. Tab. 95, Abb. 42).

Tabelle 94: Rezidivfreies Überleben FIGO I-III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
302	161

Tabelle 95: Rezidivfreies Überleben FIGO I-III (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes rezidivfreies Überleben)

FIGO	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
I-III	69,9%	50,4%	6,0 Jahre	5,1 Jahre

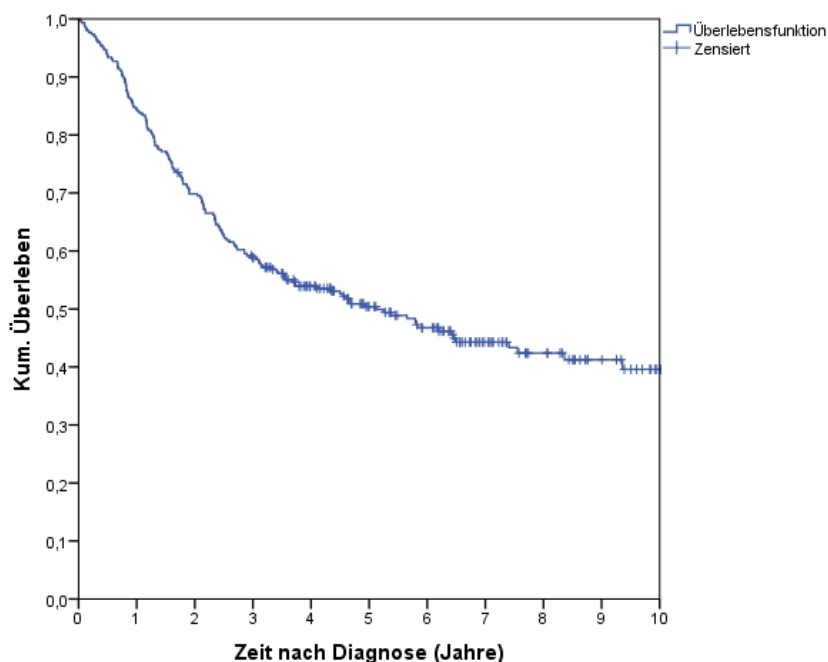


Abbildung 42: Rezidivfreies Überleben FIGO I-III (Überlebensfunktion)

4.7.2 Rezidivfreies Überleben FIGO I, II, III

Auch hier untergliedern wir das vorliegende Kollektiv von 302 Patientinnen in die einzelnen FIGO-Stadien. Wie in den vorhergehenden Kapiteln beschrieben, befinden sich 127 Patientinnen in FIGO-Stadium I, 36 Patientinnen in FIGO II und 139 Patientinnen in FIGO III. Die Anzahl der Ereignisse (Tod oder Rezidiv) steigt mit zunehmendem FIGO-Stadium. Es treten 41 Ereignisse (32,3%) in FIGO I auf, 17 (47,2%) in FIGO II und 103 (74,1%) in FIGO III (s. Tab. 96).

Tabelle 96: Rezidivfreies Überleben FIGO I, II, III (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

FIGO	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	127	41
II	36	17
III	139	103
Gesamt	302	161

Mit zunehmendem FIGO-Stadium sinkt die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit. Das mittlere rezidivfreie Überleben ist bei FIGO III im Vergleich zu FIGO I und FIGO II deutlich reduziert. Bei FIGO I liegt das mittlere rezidivfreie Überleben bei 8,1 Jahren, FIGO II weist im Vergleich hierzu bereits ungünstigere Prognosen von 6,5 Jahren auf und bei FIGO III findet sich nurmehr ein Wert von 3,9 Jahren. Das mediane rezidivfreie Überleben kann bei FIGO I und FIGO II noch nicht berechnet werden, da zu wenig Ereignisse vorliegen, bei FIGO III beträgt es 2,1 Jahre. Analog verhalten sich die Zahlen beim 2- und 5-Jahres-rezidivfreien Überleben (2Y-RFS und 5Y-RFS). Das 2Y- und 5Y-RFS sinkt von 89,0% und 73,7% bei FIGO I auf 72,2% und 51,3% bei FIGO II und weiter auf 51,8% und 28,9% bei FIGO III (s. Tab. 97, Abb. 43).

Der paarweise Vergleich im Log Rank-Test zeigt, dass FIGO I im Vergleich mit FIGO II und auch mit FIGO III ein signifikant bzw. hochsignifikant besseres rezidivfreies Überleben mit sich bringt ($p = 0,026$ für FIGO I vs. II und $p < 0,001$ für FIGO I vs. III). FIGO II verglichen mit FIGO III weist ebenfalls mit $p = 0,004$ ein signifikantes Ergebnis auf (s. Tab. 98).

Tabelle 97: Rezidivfreies Überleben FIGO I, II, III (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes rezidivfreies Überleben)

FIGO	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
I	89,0%	73,7%	8,1 Jahre	*
II	72,2%	51,3%	6,5 Jahre	*
III	51,8%	28,9%	3,9 Jahre	2,1 Jahre

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

Tabelle 98: Rezidivfreies Überleben FIGO I, II, III (Paarweise Vergleiche)

FIGO		I	II	III
		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel-Cox)	I		,026	< 0,001
	II	,026		,004
	III	< 0,001	,004	

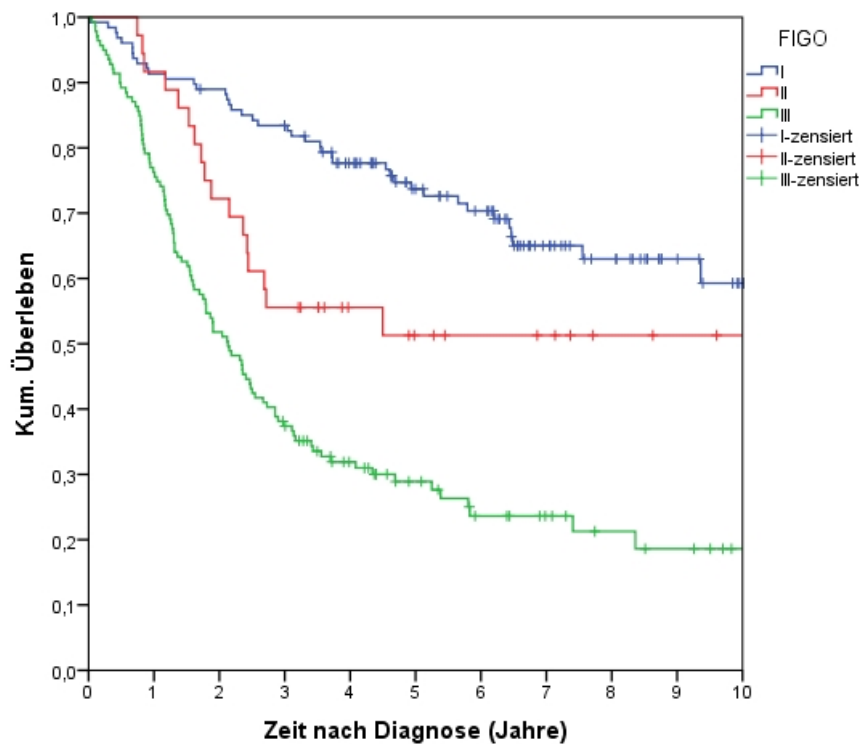


Abbildung 43: Rezidivfreies Überleben FIGO I, II, III (Überlebensfunktion)

4.7.3 Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben FIGO IIC

Im Weiteren wurde das rezidivfreie Überleben – aufgrund der aussagekräftigen Gruppenstärke – bei FIGO-IIC-Erkrankten betrachtet. Insgesamt erhielten 106 Patientinnen mit FIGO-Stadium IIC nach erfolgter Operation den Residualstatus R0 oder RX/kA. Von diesen 106 Patientinnen bekamen 99 (93,4%) eine adjuvante Chemotherapie, 7 (6,6%) nicht (s. Tab. 99).

Tabelle 99: Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben FIGO IIC (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
OP+Chemo	99	72
OP	7	6
Gesamt	106	78

Die im Kaplan-Meier-Test errechneten Zahlen für das 2Y-RFS, das 5Y-RFS, das mittlere und mediane rezidivfreie Überleben waren für die Therapievariante OP+Chemo in allen Kategorien positiver als für die Variante OP, jedoch konnte im Log Rank-Test mit einem p-Wert = 0,129 keine Signifikanz bestätigt werden (s. Tab. 100).

Die Werte des 2Y- und 5Y-RFS betragen 53,5% und 28,5% für OP+Chemo verglichen mit 28,6% und 14,3% für OP. Die Angaben zum mittleren rezidivfreien Überleben fielen von 4,0 Jahre (OP+Chemo) auf 1,6 (OP), sowie von 2,2 (OP+Chemo) Jahre auf 1,6 Jahre (OP) für das mediane rezidivfreie Überleben (s. Tab. 100, Abb. 44).

Tabelle 100: Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben und Signifikanz FIGO IIC (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes rezidivfreies Überleben)

Therapie	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
OP+Chemo	53,5%	28,5%	4,0 Jahre	2,2 Jahre	,129
OP	28,6%	14,3%	1,6 Jahre	1,6 Jahre	

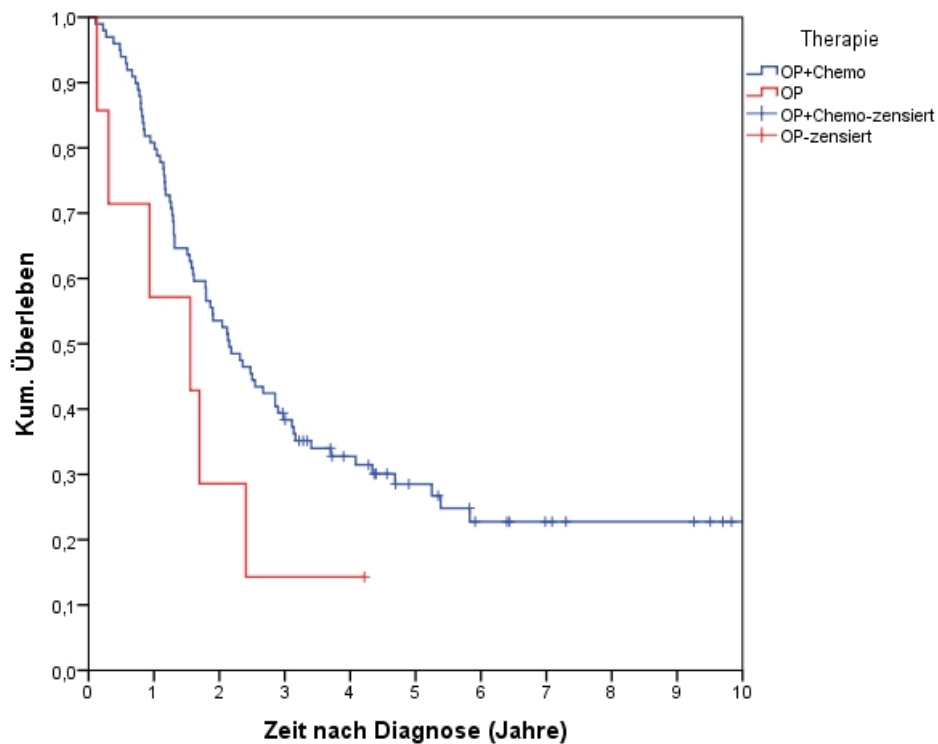


Abbildung 44: Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben FIGO IIIC (Überlebensfunktion)

Neben dem Kaplan-Meier-Test wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei ergab sich eine Hazard Ratio von 0,560 für OP+Chemo gegenüber einer alleinigen OP (95%-KI: 0,231 – 1,358), man beachte jedoch die nicht-signifikante Aussagekraft dieser Berechnung mit einem p-Wert von 0,200. Im Zuge dieser Analyse wurde vorab für Diagnosealter, Grading und Lymphadenektomie adjustiert, es ergaben sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse bezüglich eines rezidivfreien Überlebens für FIGO-IIIC-Patientinnen innerhalb dieser Variablen (s. Tab. 101, Abb. 45).

Tabelle 101: Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben FIGO IIIC (Cox-Regression) (Variablen in der Gleichung)

		Signifikanz	Hazard	95,0% Konfidenzintervall	
			Ratio	Untere	Obere
Therapie	OP		1,000		
	OP+Chemo	,200	,560	,231	1,358
Diagnosealter	< 50	,622	1,000		
	50-59	,536	,759	,317	1,818
	60-69	,863	1,068	,508	2,244
	70-79	,444	1,354	,623	2,946
	80+	,796	,837	,217	3,229
Grading	G1	,753	1,000		
	G2	,807	,857	,249	2,949
	G3/4	,521	,678	,207	2,224
	GkA	,881	,883	,173	4,518
Lymphadenektomie	nein		1,000		
	ja	,875	,950	,499	1,806

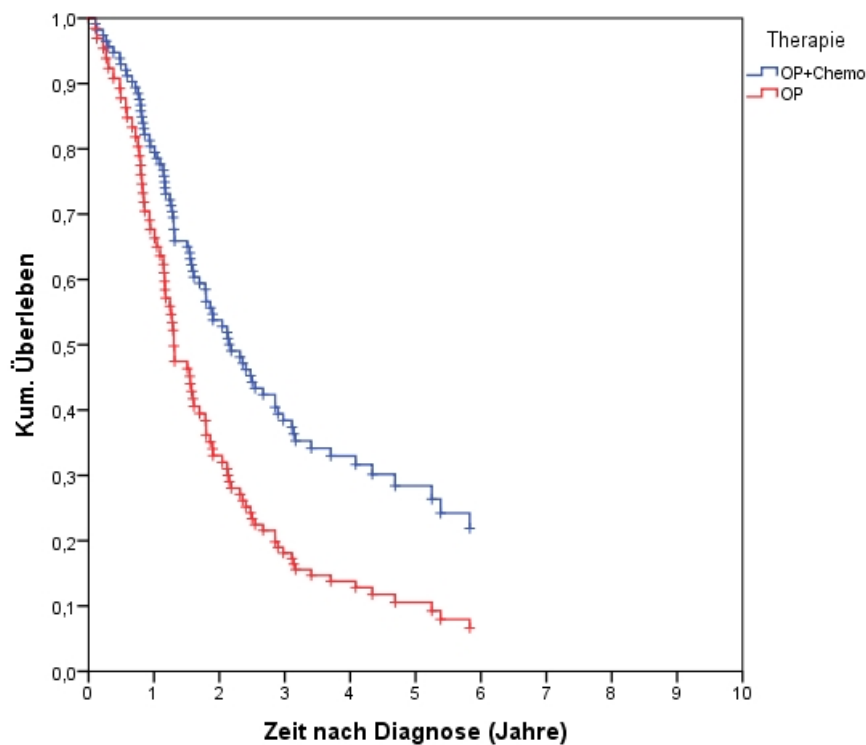


Abbildung 45: Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben FIGO IIIC (Cox-Regression) (Überlebensfunktion)

4.7.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIC

Ebenso wie das Gesamtüberleben wird auch das rezidivfreie Überleben genauer hinsichtlich des Effekts der unterschiedlichen Zytostatika für FIGO IIC untersucht. Von den 99 chemotherapierten Patientinnen erhielt der Großteil, 73 Patientinnen (73,7%) die Kombination Platin und Taxan. 12 Patientinnen (12,1%) wurde Cis/Carboplatin, einer Patientin (1,0%) Taxan, 2 Patientinnen (2,0%) eine andere Substanz und 11 Patientinnen (11,1%) eine unbekannte Substanz verabreicht (s. Tab. 102).

Tabelle 102: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIC (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Zytostatikum	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Cis/Carboplatin+Taxan	73	50
Cis/Carboplatin	12	12
Taxan	1	0
andere Substanz	2	1
unbekannte Substanz	11	9
keine syst. Chemo	7	6
Gesamt	106	78

Die Auswertung der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten ergab bei Verwendung der Zytostatikakombination Cis/Carboplatin+Taxan die Werte 54,8% für das 2Y-RFS und 32,3% für das 5Y-RFS. Bei Gabe von Cis/Carboplatin betrug das rezidivfreie Überleben 33,3% nach 2 Jahren und 8,3% nach 5 Jahren. Für die kleine Gruppe der Patientinnen, die eine andere Substanz erhielt, fand sich ein Wert von 50,0% für das 2Y-RFS, sowie 63,6% für das 2Y-RFS und 18,2% für das 5Y-RFS bei Gabe einer unbekanntes Substanz. Jene Patientinnen, welche keine Chemotherapie erhielten, überlebten die ersten 2 Jahre rezidivfrei mit einer Wahrscheinlichkeit von 28,6% und die ersten 5 Jahre 14,3% (s. Tab. 103, Abb. 46).

Der paarweise Vergleich liefert für die Gruppe Cis/Carboplatin+Taxan verglichen mit Cis/Carboplatin eine signifikant ($p = 0,006$) bessere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit. Alle übrigen paarweisen Vergleiche liefern lediglich Tendenzen, keine signifikanten Aussagen (s. Tab. 104).

Tabelle 103: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes rezidivfreies Überleben)

Zytostatikum	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
Cis/Carboplatin+Taxan	54,8%	32,3%	4,2 Jahre	2,4 Jahre
Cis/Carboplatin	33,3%	8,3%	1,8 Jahre	1,1 Jahre
Taxan	*	*	*	*
andere Substanz	**50,0%	*	2,5 Jahre	1,9 Jahre
unbekannte Substanz	63,6%	18,2%	3,4 Jahre	2,2 Jahre
keine syst. Chemo	**28,6%	**14,3%	1,6 Jahre	1,6 Jahre

* Wert kann nicht berechnet werden, da keine/zu wenig Ereignisse

** Beachte: Fallzahl sehr gering (n < 10)

Tabelle 104: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Paarweise Vergleiche)

Zytostatikum		Platin+Taxan	Cis/ Carboplatin	Taxan	andere Substanz	unbekannte Substanz	keine syst. Chemo
		Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Log Rank (Mantel- Cox)	Platin+Taxan		,006	,304	,692	,399	,086
	Cis/Carboplatin	,006		,150	,376	,284	,988
	Taxan	,304	,150		,480	,219	,209
	Andere Substanz	,692	,376	,480		,621	,279
	Unbekannte Substanz	,399	,284	,219	,621		,427
	keine syst. Chemo	,086	,988	,209	,279	,427	

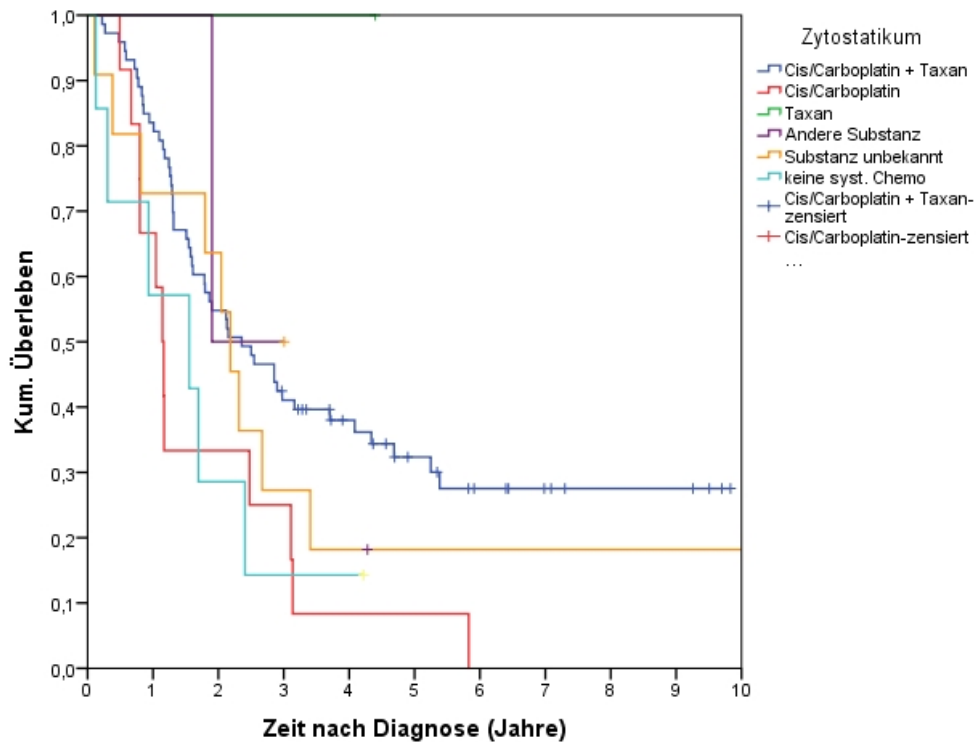


Abbildung 46: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIIC (Überlebensfunktion)

Die multivariable Analyse ergab keine signifikanten Aussagen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens bei Verwendung der verschiedenen Substanzen. Die höchste Signifikanz brachte Cis/Carboplatin+Taxan mit einem p-Wert von 0,133 und einer Hazard Ratio von 0,501 bezogen auf keine systemische Chemotherapie (95%-KI: 0,203 – 1,234) (s. Tab. 105, Abb. 47).

Tabelle 105: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Cox-Regression) (Variablen in der Gleichung)

		p	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzintervall	
				Untere	Obere
Zytostatikum	keine syst. Chemo	,188	1,000		
	Cis/Carboplatin + Taxan	,133	,501	,203	1,234
	Cis/Carboplatin	,761	1,175	,415	3,329
	Taxan	,959	,000	,000	9,016E+194
	andere Substanz	,379	,377	,043	3,318
	unbekannte Substanz	,512	,694	,233	2,069
Diagnosealter	< 50	,435	1,000		
	50-59	,423	,699	,292	1,676
	60-69	,969	,985	,462	2,101
	70-79	,467	1,340	,609	2,945
	80+	,516	,634	,161	2,502
Grading	G1	,924	1,000		
	G2	,741	,808	,229	2,859
	G3/4	,594	,721	,217	2,397
	GkA	,636	,667	,125	3,564
Lymphadenektomie	nein		1,000		
	ja	,768	1,104	,573	2,128

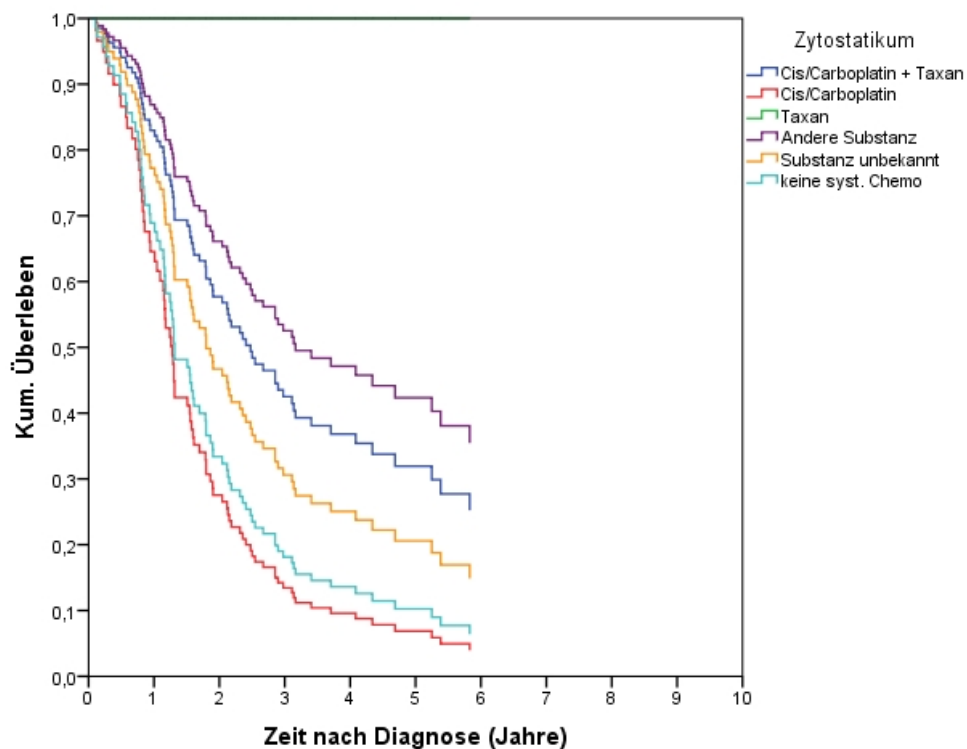


Abbildung 47: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC (Cox-Regression) (Überlebensfunktion)

Im Anschluss wurden die beiden am häufigsten verwendeten Zytostatikavarianten Cis/Carboplatin+Taxan und Cis/Carboplatin noch einmal direkt miteinander verglichen. 85 der 99 Patientinnen bekamen eine Chemotherapie, wobei 62 (72,9%) entweder verstarben oder ein Rezidiv bildeten. 73 Frauen (85,9%) wurde Cis/Carboplatin+Taxan verabreicht, 12 Frauen (14,1%) wurden mit Cis/Carboplatin therapiert. Die Verteilung der Ereignisse innerhalb dieser Gruppen können Tabelle 106 entnommen werden (s. Tab. 106).

Tabelle 106: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC, Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (Zusammenfassung der Fallverarbeitung)

Zytostatikum	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Cis/Carboplatin+Taxan	73	50
Cis/Carboplatin	12	12
Gesamt	85	62

Wie bereits in Tabelle 103 ausführlich beschrieben, liegt die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens für Cis/Carboplatin+Taxan-Patientinnen bei 54,8% nach 2 Jahren und bei 32,3% nach 5 Jahren, sowie bei 33,3% nach 2 Jahren und bei 8,3% nach 5 Jahren für Cis/Carboplatin-Patientinnen. Das mittlere rezidivfreie Überleben sinkt von 4,2 Jahren bei Cis/Carboplatin+Taxan auf 1,8 Jahre bei Cis/Carboplatin, das mediane rezidivfreie Überleben von 2,4 Jahre bei Cis/Carboplatin+Taxan auf 1,1 Jahre bei Cis/Carboplatin (s. Tab. 107, Abb. 48).

Im Log Rank-Test erweist sich diese Aussage als signifikant ($p = 0,006$) (s. Tab. 107).

Tabelle 107: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIC, Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (2-Jahres-, 5-Jahres-, mittleres, medianes rezidivfreies Überleben)

Zytostatikum	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
Cis/Carboplatin+Taxan	54,8%	32,3%	4,2 Jahre	2,4 Jahre	,006
Cis/Carboplatin	33,3%	8,3%	1,8 Jahre	1,1 Jahre	

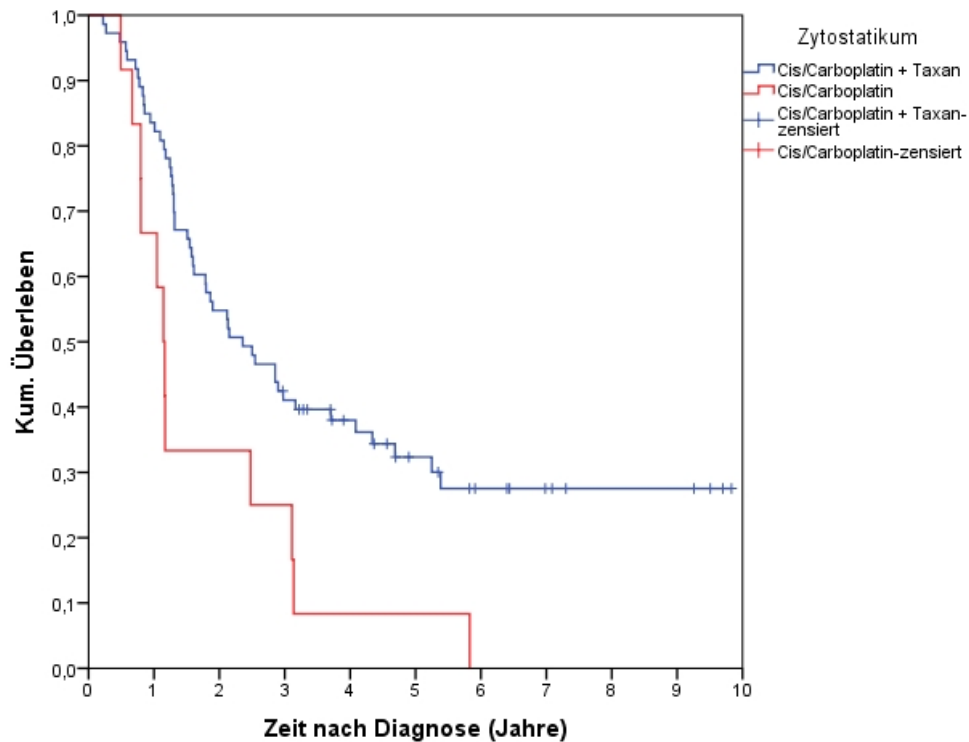


Abbildung 48: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIIC, Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (Überlebensfunktion)

Auch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse bleibt der im Kaplan-Meier-Test signifikante Überlebensvorteil für Patientinnen, die Cis/Carboplatin+Taxan gegenüber jenen, welche mit Cis/Carboplatin therapiert wurden, erhalten. Die Hazard Ratio beträgt 0,363 (95%-KI: 0,178 – 0,740; $p = 0,005$) (s. Tab. 108, Abb. 49).

Tabelle 108: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIc, Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (Cox-Regression) (Variablen in der Gleichung)

		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzintervall	
				Untere	Obere
Chemo	Cis/Carboplatin		1,000		
	Cis/Carboplatin+Taxan	,005	,362	,178	,740
Diagnosealter	< 50	,513	1,000		
	50-59	,698	,836	,338	2,069
	60-69	,740	,873	,390	1,953
	70-79	,584	1,265	,545	2,937
	80+	,235	,276	,033	2,312
Grading	G1	,989	1,000		
	G2	,765	,793	,173	3,637
	G3/4	,782	,813	,187	3,530
	GkA	,734	,721	,109	4,751
Lymphadenektomie	nein		1,000		
	ja	,646	1,201	,549	2,625

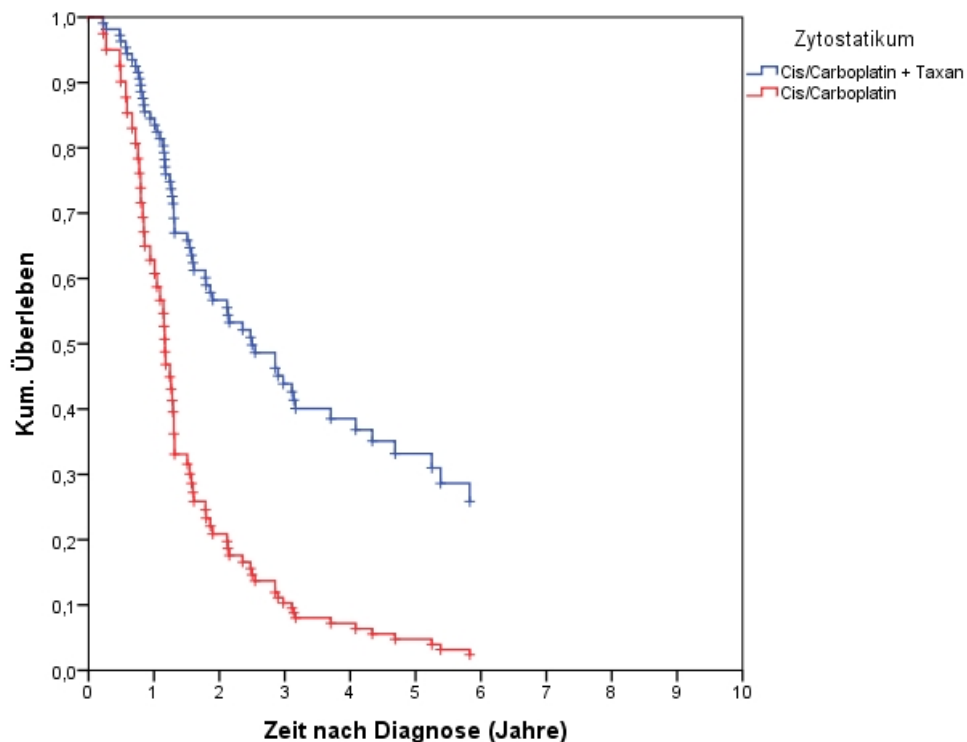


Abbildung 49: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll FIGO IIIc, Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin (Cox-Regression) (Überlebensfunktion)

4.8 Vergleich der Studienergebnisse mit der aktuellen S3 Leitlinie

4.8.1 Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie

In der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ werden zusammenfassend einige Qualitätsindikatoren formuliert, die der Versorgungsverbesserung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dienen sollen. Grundlage dieser Qualitätsindikatoren stellen alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) und Aussagen mit hoher Evidenz (LoE 1), die innerhalb der S3-Leitlinie niedergeschrieben wurden, dar. Neben den in Tabelle 109 aufgelisteten Qualitätsindikatoren existieren zwei weitere Indikatoren, die Chemotherapie bei Rezidiven betreffend, die aktuell wegen Überarbeitung aufgrund neuer Empfehlungen ausgesetzt wurden, sowie jeweils ein Indikator für die Therapie von Borderlinetumoren und den Umgang mit dem Sozialdienst, welche für diese Studie irrelevant sind.

Tabelle 109: Qualitätsindikatoren S3-Leitlinie

Qualitätsindikator 1: Operatives Staging frühes Ovarialkarzinom

Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:

-)] Längsschnittlaparotomie
-)] Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
-)] Peritonealzytologie
-)] Biopsien aus allen auffälligen Stellen
-)] Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen
-)] Adnexexstirpation beidseits
-)] Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
-)] Omentektomie, mindestens infrakolisch
-)] Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp)
-)] bds. pelvine und paraaortale Lymphadenektomie

Qualitätsindikator 2: Intraoperative Tumorrupitur

Bei laparoskopischer Entfernung eines unklaren Ovarialtumors ist die komplette Entfernung unter Vermeidung einer Ruptur notwendig.

Qualitätsindikator 3: Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Das Ziel der Primär-OP soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.

Qualitätsindikator 4: Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkoonkologen in einer geeigneten Einrichtung erfolgen.

Qualitätsindikator 5: Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Als Therapiefolge soll die Primär-Operation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.

Qualitätsindikator 6: Keine adjuvante Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden

Qualitätsindikator 7: Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom

Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten.

Qualitätsindikator 8: First-line-Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.

4.8.2 Abgleich der Empfehlungen der S3-Leitlinie mit den Therapiedaten der Patientinnen des Studienkollektivs

Nun werden die beschriebenen Qualitätsindikatoren (QI) der Leitlinie mit den Therapiedaten der Patientinnen des Studienkollektivs abgeglichen und überprüft.

4.8.2.1 Qualitätsindikator 1 „Operatives Staging des frühen Ovarialkarzinoms“

Für QI 1, welcher Empfehlungen für das operative Staging des frühen Ovarialkarzinoms gibt, ist innerhalb dieser Studie die Einhaltung der Empfehlung der LAD von besonderem Interesse. Tabelle 110 gibt noch einmal die konkrete

Aufschlüsselung der operativ durchgeführten Lymphknotenentnahmen im Studienkollektiv wieder (s. Tab. 110).

Tabelle 110: Aufschlüsselung Lymphadenektomie (Q1 1)

Lymphadenektomie	FIGO												
	I		II		III		IV		X/kA		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
paraaortal	ja	88	68,8%	24	61,5%	121	57,6%	37	26,2%	3	15,8%	273	50,8%
	nein	40	31,3%	15	38,5%	89	42,4%	104	73,8%	16	84,2%	264	49,2%
pelvin	ja	79	61,7%	25	64,1%	115	54,8%	37	26,2%	2	10,5%	258	48,0%
	nein	49	38,3%	14	35,9%	95	45,2%	104	73,8%	17	89,5%	279	52,0%
iliakal	ja	33	25,8%	4	10,3%	26	12,4%	12	8,5%	3	15,8%	78	14,5%
	nein	95	74,2%	35	89,7%	184	87,6%	129	91,5%	16	84,2%	459	85,5%
inguinal	ja	6	4,7%	0	0,0%	4	1,9%	5	3,5%	1	5,3%	16	3,0%
	nein	122	95,3%	39	100,0%	206	98,1%	136	96,5%	18	94,7%	521	97,0%
parakaval	ja	11	8,6%	1	2,6%	12	5,7%	2	1,4%	1	5,3%	27	5,0%
	nein	117	91,4%	38	97,4%	198	94,3%	139	98,6%	18	94,7%	510	95,0%
sonstige	ja	13	10,2%	4	10,3%	18	8,6%	22	15,6%	4	21,1%	61	11,4%
	nein	115	89,8%	35	89,7%	192	91,4%	119	84,4%	15	78,9%	476	88,6%
gesamt	ja	107	83,6%	30	76,9%	158	75,2%	82	58,2%	7	36,8%	384	71,5%
	nein	21	16,4%	9	23,1%	52	24,8%	59	41,8%	12	63,2%	153	28,5%
Gesamt		128	100,0%	39	100,0%	210	100,0%	141	100,0%	19	100,0%	537	100,0%

Laut Leitlinie sollte perioperativ mindestens eine beidseitige paraaortale und pelvine LAD durchgeführt werden. In unserem Studienkollektiv wurden jedoch bei lediglich 50,8% paraaortale und bei 48,0% aller stattgefundenen Operationen pelvine Lymphknoten entfernt. Im frühen FIGO-Stadium I wurden immerhin bei 68,8% eine paraaortale, bei 61,7% eine pelvine LAD und im Stadium II bei 61,5% eine paraaortale und bei 64,1% eine pelvine LAD durchgeführt. Den Einfluss einer stattgefundenen LAD auf das Überleben kann dem Kapitel 4.4.7 „Überleben nach Lymphknotenentnahme FIGO I-III“ entnommen werden. Sowohl für FIGO I-III gemeinsam, als auch für die Stadien I, II, III einzeln betrachtet, wurden signifikant bis hochsignifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten nach durchgeführter LAD berechnet.

4.8.2.2 Qualitätsindikator 2 „Intraoperative Tumorrupturn“

Der QI 2 „Intraoperative Tumorrupturn“ (Bei laparoskopischer Entfernung eines unklaren Ovarialtumors ist die komplette Entfernung unter Vermeidung einer Ruptur notwendig.) ist für diese Arbeit irrelevant, weil auf die laparoskopische Therapie nicht näher eingegangen wurde.

4.8.2.3 Qualitätsindikator 3 „Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“

Der QI 3 „Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“ wiederum sieht die makroskopisch vollständige Resektion als oberste therapeutische Priorität an. Tabelle 111 gibt die in unserem Studienkollektiv vorliegende postoperative Residualsituation für alle Patientinnen gemeinsam und unterteilt in FIGO-Stadien wieder (s. Tab. 111).

Tabelle 111: postoperativer Residualtumor (QI 3)

R-Status	FIGO											
	I		II		III		IV		X/kA		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R0	110	85,9%	29	74,4%	69	32,9%	23	16,3%	8	42,1%	239	44,5%
R1	1	0,8%	1	2,6%	38	18,1%	25	17,7%	1	5,3%	66	12,3%
R2	0	0,0%	2	5,1%	40	19,0%	60	42,6%	6	31,6%	108	20,1%
RX	2	1,6%	1	2,6%	15	7,1%	2	1,4%	0	0,0%	20	3,7%
RkA	15	11,7%	6	15,4%	48	22,9%	31	22,0%	4	21,1%	104	19,4%
Gesamt	128	100,0%	39	100,0%	210	100,0%	141	100,0%	19	100,0%	537	100,0%

Das Überleben in Abhängigkeit vom R-Status wird in Kapitel 4.4.6 „Überleben nach Residualstatus“ bearbeitet. Unabhängig ob in FIGO-Stadien unterteilt oder im gesamten Studienkollektiv betrachtet – R0 bringt hochsignifikant bessere Überlebenschancen mit sich, sodass der Residualstatus als entscheidender Prognosefaktor durch die Ergebnisse in unserem Kollektiv bestätigt werden kann.

4.8.2.4 Qualitätsindikator 4 „Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“

Laut QI 4 soll im Falle einer unerwarteten Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen, im Anschluss soll dann die definitive Behandlung in einer geeigneten Einrichtung durch einen Gynäkoonkologen erfolgen. Diese Fragestellung war kein Inhalt der vorliegenden Arbeit, scheint aber aufgrund der immensen Bedeutung einer akkuraten Operation (siehe unter anderem die bereits beschriebenen QI1 und QI3), welche auch in dieser Arbeit bestätigt wurde, sinnig.

4.8.2.5 Qualitätsindikator 5 „Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“

Als Therapiefolge soll leitliniengemäß beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) die Primär-Operation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden. Tabelle 112 gibt die gewählten Therapieoptionen wieder (s. Tab. 112).

Tabelle 112: Therapieoptionen FIGO IIB-IV (QI 5)

FIGO	Therapie									
	OP+Chemo		OP		Chemo		keine/supportiv		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
IIB	9	81,8%	2	18,2%	0	0,0%	0	0,0%	11	100,0%
IIC	6	66,7%	3	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	9	100,0%
IIIA	11	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	11	100,0%
IIIB	21	87,5%	1	4,2%	2	8,3%	0	0,0%	24	100,0%
IIIC	159	86,4%	17	9,2%	4	2,2%	4	2,2%	184	100,0%
IV	124	66,3%	17	9,1%	29	15,5%	17	9,1%	187	100,0%
Gesamt	330	77,5%	40	9,4%	35	8,2%	21	4,9%	426	100,0%

Insgesamt wurden 330 Patientinnen (77,5%) im fortgeschrittenen FIGO-Stadium (IIB-IV) leitliniengerecht (Therapieoption OP+Chemo) therapiert. Eine Operation ohne nachfolgende Chemotherapie fand sowohl bei FIGO II-Patientinnen (IIB, IIC), als auch – wenn auch prozentual gesehen seltener – bei FIGO IIIB-IV-Patientinnen statt. Die alleinige Chemotherapie als Therapievariante wurde selten bei FIGO III-Patientinnen (IIIB, IIIC), vermehrt bei FIGO IV-Patientinnen durchgeführt und keine Therapie, bzw.

lediglich supportive Maßnahmen wurden bei FIGO IIIC und IV-Patientinnen angewendet (s. Tab. 112).

Den Effekt einer zusätzlichen Chemotherapie zur Operation für Patientinnen mit FIGO I-III wurde in Kapitel 4.4.8 „Überleben nach Therapieverfahren“ abgehandelt, wobei hier lediglich für FIGO III bzw. IIIC hochsignifikant bessere Überlebenschancen berechnet werden konnten.

4.8.2.6 Qualitätsindikator 6 „Keine adjuvante Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom“

Gemäß QI 6 soll bei Ovarialkarzinom-Patientinnen im FIGO-Stadium IA und Grading G1 nach komplettem operativem Staging keine adjuvante Chemotherapie eingeleitet werden.

Im vorliegenden Studienkollektiv befanden sich 12 Patientinnen mit FIGO-Stadium 1A, G1, von denen 3 (25,0%) dennoch eine Chemotherapie bekamen, 9 (75,0%) erhielten - leitlinienkonform - keine Chemotherapie (s. Tab. 113).

Tabelle 113: Chemotherapie bei FIGO IA, G1 (QI 6)

FIGO	Grading	Chemotherapie					
		ja		nein		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
IA	1	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl von 12 Patientinnen mit FIGO IA, G1 kann nur unter Vorbehalt eine Aussage bezüglich des Überlebens nach Therapieoption getroffen werden. Jedoch sei angemerkt, dass nach Ausschluss der Frühverstorbenen (verstorben innerhalb 30 Tagen post operationem) am 01.12.2016 (letzte Aktualisierung des Lifestatus) alle der leitlinienkonform behandelten Patientinnen (OP) lebten, während 2 der 3 zusätzlich chemotherapierten Patientinnen bereits verstorben waren. Im Log Rank-Test wurde die Therapieoption OP mit einem p-Wert von 0,021 als die signifikant bessere Therapieoption gegenüber OP+Chemo berechnet.

4.8.2.7 Qualitätsindikator 7 „Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom“

QI 7 gibt Empfehlungen hinsichtlich einer adjuvanten Chemotherapie für OC-Patientinnen im FIGO-Stadium 1A und 1B und gleichzeitig vorliegendem Grading G3, sowie für FIGO IC-Patientinnen, G1-3. Leitliniengerecht wäre QI 7 zufolge eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen für eben beschriebenes Kollektiv.

Im Kollektiv dieser Arbeit befanden sich insgesamt 78 Patientinnen mit für QI 7 relevantem FIGO- und Grading-Stadium: 16 Patientinnen mit FIGO IA, G3, 4 Patientinnen FIGO 1B, G3 und 58 Patientinnen mit FIGO IC, G1-3. Von diesen 78 Patientinnen bekamen 60 (76,9%) eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie (39 [50,0%] Cis/Carboplatin+Taxan und 21 [26,9%] Cis/Carboplatin). Bei 3 Patientinnen (3,8%) war das verwendete Zytostatikum aus den Arztbriefen nicht zu bestimmen, bei 15 Patientinnen (19,2%) wurde keine Chemotherapie durchgeführt (s. Tab. 114).

Tabelle 114: Chemotherapie FIGO IA/B+G3, FIGO IC

FIGO	Grading	Chemotherapie									
		Cis/Carboplatin + Taxan		Cis/Carboplatin		unbekannte Substanz		keine syst. Chemo		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
IA	3/4	4	25,0%	7	43,8%	1	6,3%	4	25,0%	16	100,0%
IB	3/4	3	75,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%	4	100,0%
IC	1	3	37,5%	2	25,0%	1	12,5%	2	25,0%	8	100,0%
	2	17	58,6%	7	24,1%	0	0,0%	5	17,2%	29	100,0%
	3/4	11	55,0%	5	25,0%	1	5,0%	3	15,0%	20	100,0%
	kA	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%
Gesamt		39	50,0%	21	26,9%	3	3,8%	15	19,2%	78	100,0%

Für ebenjenes Kollektiv (FIGO IA/B+G3 und FIGO IC) wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, das Chemotherapieprotokoll betreffend, durchgeführt. Das beste Überleben konnte durch die Gabe von Cis/Carboplatin+Taxan, gefolgt von Cis/Carboplatin erreicht werden, wobei der Überlebensvorteil von Cis/Carboplatin+Taxan gegenüber Cis/Carboplatin nicht signifikant war ($p = 0,748$). Signifikant war jedoch der Überlebensvorteil von Patientinnen, welche mit

Cis/Carboplatin+Taxan therapiert wurden, im Vergleich zu einer unbekannten Substanz ($p = 0,032$) und keine systemischen Chemotherpaie ($p = 0,028$). Ebenso brachte die Gabe von Cis/Carboplatin ein signifikant besseres Überleben im Vergleich mit einer unbekannten Substanz ($p = 0,012$), nicht jedoch im direkten Vergleich mit keiner systemischen Chemo ($p = 0,109$), wobei es hier erneut die geringe Fallzahl zu beachten gilt (s. Abb. 50).

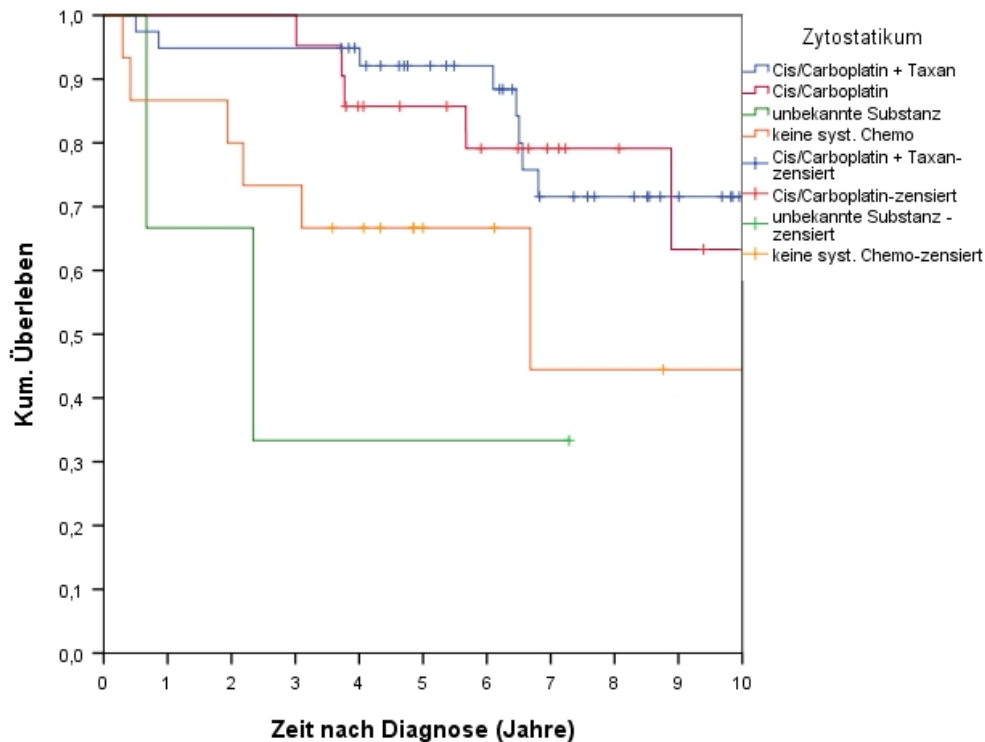


Abbildung 50: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IA/B+G3, FIGO IC (QI 7)

4.8.2.8 Qualitätsindikator 8 „First-line-Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“

Der 8. QI gibt Empfehlungen zur First-line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV. Leitliniengemäß soll bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB-IV Carboplatin AUC5+Paclitaxel 175 mg/m² über 3h i.v. für 6 Zyklen alle 3 Wochen verabreicht werden. Aus den vorliegenden Arztbriefen des Tumorzentrums Regensburg wurde im Datensatz, welcher dieser Arbeit zugrunde liegt, die Variable Cis/Carboplatin+Taxan codiert. Konkrete Daten zur Dosierung des Zytostatikums, Verabreichungsdauer und -intervall liegen nicht vor. In Ermangelung genauere Informationen wird zur Überprüfung der Einhaltung des QI 8 die Variable

Cis/Carboplatin+Taxan mit den Empfehlungen der Leitlinie (Carboplatin AUC5+Paclitaxel 175 mg/m² über 3h i.v. für 6 Zyklen alle 3 Wochen) gleichgesetzt.

428 Patientinnen befanden sich im fortgeschrittenen FIGO-Stadium IIB-IV, 246 (57,5%) bekamen postoperativ als First-line-Chemotherapie die Kombination Cis/Carboplatin+Taxan verabreicht (s. Tab. 115).

Tabelle 115: Chemotherapie FIGO IIB-IV (Q1 8)

FIGO	Chemotherapie													
	Cis/Carbo- platin+Taxan		Cis/Carbo- platin		Taxan		andere Substanz		unbekannte Substanz		keine syst. Chemo		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IIB	7	63,6%	2	18,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	18,2%	11	100,0%
IIC	5	55,6%	1	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	33,3%	9	100,0%
IIIA	9	69,2%	3	23,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	7,7%	0	0,0%	13	100,0%
IIIB	17	70,8%	2	8,3%	0	0,0%	2	8,3%	2	8,3%	1	4,2%	24	100,0%
IIIC	112	60,9%	33	17,9%	1	0,5%	5	2,7%	12	6,5%	21	11,4%	184	100,0%
IV	96	51,3%	29	15,5%	1	0,5%	13	7,0%	14	7,5%	34	18,2%	187	100,0%
Gesamt	246	57,5%	70	16,4%	2	0,5%	20	4,7%	29	6,8%	61	14,3%	428	100,0%

Die Variante andere Substanz brachte in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse das beste Überleben mit sich, wobei der Vergleich mit allen übrigen Zytostatikoptionen nicht signifikant war. Lediglich der Vergleich mit keiner systemischen Chemotherapie brachte einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,039$). Die Zytostatikakombination Cis/Carboplatin+Taxan hingegen, welche zudem eine durch die höhere Fallzahl bedingte aussagekräftigere Kurve im Überlebensdiagramm mit sich bringt, zeigt ein signifikant besseres Überleben sowohl verglichen mit Cis/Carboplatin, als auch mit der Therapievariante unbekannte Substanz und keine systemische Chemotherapie ($p \leq 0,001$). Es folgten Cis/Carboplatin (signifikant besseres Überleben verglichen mit keiner systemischen Chemotherapie) und unbekannte Substanz. Taxan wurde aufgrund der minimalen Fallzahl ($n = 2$) nicht näher betrachtet. Keine systemische Chemotherapie brachte die schlechtesten Überlebensaussichten mit sich (s. Abb. 51).

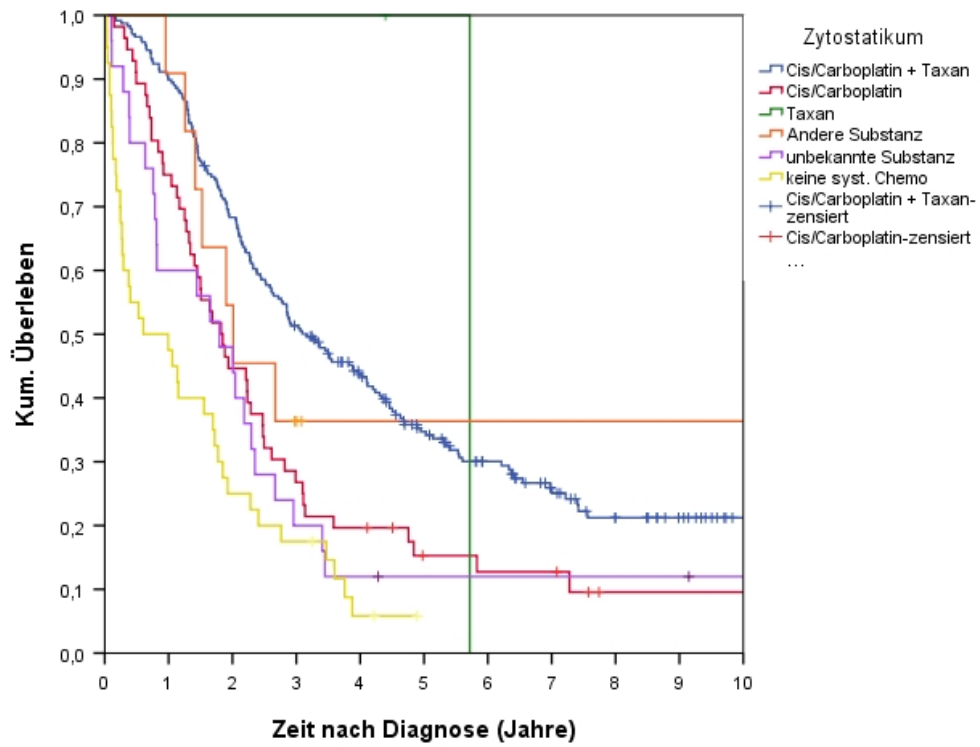


Abbildung 51: Überleben nach Chemotherapieprotokoll FIGO IIB-IV (Überlebensfunktion) (Q1 8)

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Untersuchung und Ergebnisse

5.1.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv bevölkerungsbezogene Registerdaten einer multizentrischen Kohortenstudie untersucht, welche Patientinnen aus dem Regierungsbezirk Oberpfalz mit der Diagnose bösartige Neubildung des Ovars (ICD-O C56.9) im Diagnosezeitraum 01/2006 – 12/2013 umfasst. Daten zur Diagnose, Therapie und zum weiteren Krankheitsverlauf dieser Patientinnen wurden den Datenbanken des Tumorzentrums Regensburg entnommen. Das ursprüngliche Patientenkollektiv von 824 Patientinnen wurde durch Ausschluss bestimmter histologischer Subgruppen auf 634 Patientinnen reduziert. Als weiteres Einschlusskriterium wurde das Vorliegen von mindestens einem Arztbrief angewandt, sodass sich das Patientenkollektiv schlussendlich bei 619 Patientinnen befand.

5.1.2 Verteilung der Befunde und Therapieschemata

5.1.2.1 Befunde

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag im Kollektiv bei 66,2 Jahren, wobei die meisten Diagnosen in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen gestellt wurden.

Bezüglich der Histologie fand sich bei der absoluten Mehrheit ein seröses Karzinom (54,0%), gefolgt von anderen Adenokarzinomen (21,8%), alle weiteren histologischen Typen lagen bei < 10,0%.

In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Diagnose bei fortgeschrittener Erkrankung im FIGO-Stadium III (35,7%) und IV (30,2%), nur 20,7% befanden sich im FIGO-Stadium I und 6,3% im FIGO-Stadium II. Dementsprechend die Ergebnisse der TNM-Klassifikation: die Mehrheit, 51,3% aller Patientinnen des Kollektivs mit T-Status 3. Bei 23,3% wurde T1, bei 9,0% T2 diagnostiziert. Bei 15,5% lag keine Angabe vor, bzw. konnte keine Aussage getroffen werden (TkA/TX). Bei Betrachtung des Nodalstatus zeigten immerhin 39,6% den Status N0. 29,4% wurden N1-klassifiziert, wobei bei 26,7% keine Angabe vorlag (NkA) und 4,4% nicht beurteilt werden konnten (NX). 56,4% galten als fernmetastasenfrei, bei bereits 30,2% wurden Fernmetastasen

nachgewiesen (M1). 1,6% waren nicht beurteilbar (MX) und bei 11,8% lag keine Angabe vor (MkA).

Hinzu kam, dass die meisten Patientinnen (56,5%) ein schlecht- bzw. undifferenziertes Ovarialkarzinom (G3/4) aufwiesen. Einen mäßigen Differenzierungsgrad (G2) fand man bei 28,4% und lediglich 4,7% wurden als gut differenziert (G1) eingestuft. Bei 10,3% war kein Differenzierungsgrad hinterlegt (GkA).

5.1.2.2 Therapieschemata

72,4% und damit der überwiegende Großteil wurde operiert und bekam eine Chemotherapie. Bei 14,4% wurde ohne begleitende Chemotherapie operiert und bei jeweils 6,6% wurde eine alleinige Zytostatikatherapie bzw. keine Therapie durchgeführt und ausschließlich supportiv behandelt.

In Abhängigkeit vom vorliegenden FIGO-Stadium fand man eine unterschiedliche Verteilung des gewählten Therapieverfahrens. Im FIGO-Stadium I bekamen 71,1% zusätzlich zur OP eine Chemotherapie, 29,9% wurden operiert. Im Stadium II bekamen bereits 82,1% aller Patientinnen adjuvant eine Chemotherapie, nur noch bei 17,9% wurde auf die Chemotherapie verzichtet. Im Stadium III waren es 86,9% mit der Therapieoption OP+Chemo, 8,1% mit OP, 3,2% mit Chemo und 1,8% mit keinen/supportiven Maßnahmen. Im FIGO-Stadium IV schließlich verschoben sich die Werte auf 66,3% für OP+Chemo, 9,1% für OP, 15,5% für Chemo und 9,1% für keine/supportive Maßnahmen.

Insgesamt wurden von den im Kollektiv betrachteten 619 Patientinnen 86,8% operiert, wobei eine detaillierte OP-Aufschlüsselung in Kapitel 4.3.1 „Operative Therapie“ nachzulesen ist. Im Rahmen der OP wurde bei 71,5% aller operierten Patientinnen eine Lymphadenektomie durchgeführt, am häufigsten aus paraaortalen und pelvinen Entnahmestellen. Auch hierzu sind alle Angaben ausführlich in Kapitel 4.3.1 aufgelistet.

Bei 44,5% der operierten Patientinnen konnte ein R0-Status erzielt werden, wobei der R-Status FIGO-abhängig variierte. R0 lag bei 85,9% aller FIGO-I-Patientinnen vor, bei 74,4% aller FIGO-II-, bei 32,9% aller FIGO-III- und bei 16,3% aller FIGO-IV-Patientinnen.

79,0% aller Patientinnen des Kollektivs bekamen eine Chemotherapie, wobei hiervon 2,0% neoadjuvant durchgeführt wurde, 98,0% fand postoperativ mit unterschiedlichen Intentionen (adjuvant, kurativ, palliativ) statt. Bei diagnostiziertem FIGO-Stadium I wurde bei 71,1% eine Chemotherapie durchgeführt, mit steigendem FIGO erhöht sich dieser Wert über 82,1% bei Stadium II auf 90,0% bei Stadium III. Stadium IV gibt einen erneut sinkenden Wert von 81,8% an durchgeführten Chemotherapien an.

Bei der Mehrheit der chemotherapierten Patientinnen fanden in der First-line-Therapie die Substanzen Cis/Carboplatin kombiniert mit Taxan Anwendungen (64,6%). Cis/Carboplatin als Monopräparat wurde als zweithäufigste Substanz in 22,3% aller Fälle verwendet. Die Zytostatikakombination Cis/Carboplatin+Taxan steigt von FIGO I bis FIGO III, sinkt jedoch bei FIGO IV. Die Option Cis/Carboplatin sinkt kontinuierlich von FIGO I auf FIGO IV, und die Zahl derer Patientinnen, die mit anderen bzw. unbekanntem Substanzen behandelt wurden, erhöht sich mit steigendem FIGO-Stadium stetig.

5.1.3 Zusammenfassung der Überlebensanalysen

Am 01.01.2016 wurde der aktuelle Lifestatus der im Studienkollektiv befindlichen Personen ermittelt. Zur Erschließung der Ergebnisqualität wurde das Gesamtüberleben (OS) (2Y-, 5Y-, mittleres und medianes Überleben) über das komplette Studienkollektiv, sowie das Überleben in Abhängigkeit vom Alter, FIGO-Stadium, Grading, Vorliegen eines Zweitumors, Residualstatus, stattgefundenen Lymphknotenentnahme, Therapieverfahren, sowie Chemotherapieprotokoll bis zu diesem Stichtag betrachtet. Außerdem wurde für FIGO I-III-Patientinnen das rezidivfreie Überleben (RFS), sowie die Rezidivraten bestimmt. All diese Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben für die weitaus größte und damit repräsentativste FIGO-Subgruppe FIGO IIIC wurde zusätzlich mit Hilfe multivariablen Cox-Regressionsanalysen untersucht.

Die im Folgenden beschriebenen Überlebensanalysen bezüglich Alter, FIGO-Stadium, Grading und bei vorliegendem Zweitumor beziehen sich auf das komplette Studienkollektiv von 619 Patientinnen, es werden stets die Werte des 5Y-OS genannt.

5.1.3.1 Gesamtüberleben

Für das komplette Patientenkollektiv von 619 Patientinnen ergab sich ein 5Y-OS von 36,4%.

5.1.3.2 Überleben nach Alter

Bei univariabler Analyse des Überlebens in Abhängigkeit vom Diagnosealter, ergab sich eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeiten für ältere Patientinnen. Während das 5Y-OS bei den < 50-Jährigen 58,1% aufwies, lag das 5Y-OS der > 80-Jährigen nur noch bei 6,2%. Bei den Altersgruppen zwischen 50 und 80 ließ sich ein sich kontinuierlich verschlechterndes Überleben feststellen. Der Log-Rank-Test weist im paarweisen Vergleich größtenteils hochsignifikante und signifikante Ergebnisse auf ($0,024 \geq p < 0,001$), lediglich der paarweise Vergleich im Überleben der Altersgruppe < 50 und 50-59 ist nicht mehr signifikant ($p = 0,214$).

5.1.3.3 Überleben nach FIGO-Stadium

Bei Betrachtung des Überlebens in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium verschlechtert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit mit fortschreitendem FIGO-Stadium. Das 5Y-OS sinkt kontinuierlich von FIGO I (80,2%) über FIGO II (65,1%) und Stadium III (31,4%) auf die Werte von Stadium IV (12,3%). Im paarweisen Vergleich ergaben sich mit Ausnahme des Vergleichs FIGO I vs. II ($p = 0,011$) und FIGO IV vs. X/kA ($p = 0,091$) ausschließlich hochsignifikante ($p < 0,001$) Ergebnisse.

5.1.3.4 Überleben nach Grading

Ebenso sinkt mit zunehmender Grading-Stufe die Überlebenswahrscheinlichkeit. Das 5Y-OS sinkt von 71,4% bei G1 auf 48,5% bei G2 und weiter auf 29,8% bei G3/4. Die paarweisen Vergleiche im Log-Rank-Test zeigen, dass G1 im Vergleich mit G2, sowie G3/4 verglichen mit GkA ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,010$ bei G1 vs. G2 und $p = 0,002$ bei G3/4 vs. GkA) mit sich bringt. G1 vs. G3/4 und G2 vs. G3/4 weist ein hochsignifikant besseres Überleben für die jeweils niedrigere Grading-Stufe auf ($p < 0,001$).

5.1.3.5 Überleben bei Vorliegen eines Zweittumors

Die Werte der Überlebensanalysen für Frauen mit und ohne Zweittumore differieren nur geringfügig, das 5Y-OS für Frauen mit vorliegendem Zweittumor liegt bei 32,4%, ohne Zweittumor bei 37,1%, wobei für diese Aussage im paarweisen Vergleich des Log-Rank-Tests keine Signifikanz erreicht wird ($p = 0,789$).

5.1.3.6 Überleben nach Residualstatus

Außerdem wurde der Einfluss des Residualstatus auf das Überleben von operierten Patientinnen im FIGO-Stadium I-III untersucht. Mit ausschließlich hochsignifikanten Ergebnissen ($p < 0,001$) weist eine R0-Resektion bessere Werte für das Überleben auf als eine R1- bzw. R2-Resektion. Das 5Y-OS gesammelt für FIGO I-III liegt für R0 bei 68,4% verglichen mit 23,3% bei R1/2. Auch nach Aufspaltung in FIGO I, II und III resultieren signifikant bessere Überlebenschancen für R0 im Vergleich mit R1/2.

5.1.3.7 Überleben nach Lymphknotenentnahme

Ebenso sind die Überlebenschancen für Patientinnen mit erfolgter LAD signifikant besser als für Patientinnen ohne LAD. Hier liegt das 5Y-OS für Patientinnen FIGO I-III mit durchgeführter LAD bei 59,9% im Vergleich zu lediglich 25,8% bei ohne LAD. Bei Untergliederung in die Subgruppen FIGO I, II und III erhält man in allen drei Gruppen signifikant bessere Ergebnisse bei Patientinnen mit LAD.

5.1.3.8 Überleben nach Therapieverfahren

Das Überleben wurde weiterhin unter genauer Betrachtung des gewählten Therapieverfahrens für die FIGO Stadien I–III untersucht. Die Therapieoption OP+Chemo zeigt in allen FIGO-Stadien (I, II, III) bei separater Betrachtung der einzelnen FIGO-Gruppen bessere Werte das Überleben betreffend verglichen mit der Therapievariante OP, jedoch ist nur in FIGO-Stadium III eine Signifikanz der Aussage gegeben. Das 5Y-OS beträgt bei FIGO I für OP+Chemo 83,2% im Vergleich zu 71,5% für OP ($p = 0,593$). Die Diskrepanz im 5Y-OS wächst bei FIGO II von 68,1% für OP+Chemo auf nurmehr 35,7% für OP ($p = 0,480$). Im FIGO-Stadium III betragen die Werte 35,8% für OP+Chemo und 5,6% für OP ($p < 0,001$). Auch nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen bietet bei FIGO III-Patientinnen die Therapievariante

OP+Chemo mit einem 5Y-OS von 36,1% signifikante Überlebensvorteile gegenüber OP mit einer Wahrscheinlichkeit von 10,0% ($p = 0,004$). Untergliedert man die FIGO-Stadien weiter in die jeweiligen Untergruppen A, B und C, so finden sich auch hier die besseren 5Y-OS-Werte stets bei OP+Chemo, wobei sich nur bei FIGO IIIC eine bewertbare, signifikante Aussage treffen lässt, die auch nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen aufrecht erhalten werden kann.

5.1.3.9 Überleben nach Chemotherapieprotokoll

Zusätzlich wurde die Frage untersucht, in wie weit die gewählte chemotherapeutische Substanz einen Einfluss auf das Überleben ausübt. Innerhalb dieser Dissertation wurde diese Fragestellung alleinig für Patientinnen mit FIGO-Stadium IIIC untersucht. Die beste Überlebenswahrscheinlichkeit (5Y-OS = 42,1%) wurde bei Gabe von Cis/Carboplatin kombiniert mit Taxan erreicht. Bei Verwendung von Cis/Carboplatin betrug das 5Y-OS 10,8% ($p < 0,001$ für Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin). Nahezu identische Werte brachte die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll für FIGO IIIC nach Ausschluss der frühverstorbenen Patientinnen (5Y-OS für Cis/Carboplatin+Taxan = 42,5%, für Cis/Carboplatin = 10,8%; $p < 0,001$).

5.1.3.10 Überleben mittels multivariabler Cox-Regression FIGO IIIC

Das Überleben der Patientinnen des Tumorstadiums FIGO IIIC wurde mittels einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse näher untersucht, wofür eine Adjustierung nach Diagnosealter, Zweitumoren, Grading, Residualstatus und Lymphadenektomie erfolgte. Der im Kaplan-Meier-Test signifikante Überlebensvorteil für Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie bleibt nach Adjustierung all dieser Variablen erhalten. Die Hazard Ratio für „OP+Chemo“ beträgt 0,180 gegenüber nur operierten Patientinnen (95%-KI: 0,100 – 0,323; $p < 0,001$). Die beiden Variablen Diagnosealter und Grading erwiesen sich als nicht signifikant, die Variable Residualtumor nähert sich der Signifikanzgrenze: für R1/2 ergibt sich eine Hazard Ratio von 1,595 (95%-KI: 0,989 – 2,571; $p = 0,055$). Jedoch bringt die Variable Lymphadenektomie signifikante Werte mit sich: nach operativer Durchführung einer LAD ergibt sich eine Hazard Ratio von 0,551 (95%-KI: 0,352 – 0,861; $p = 0,009$).

Die multivariable Überlebensanalyse bezüglich der Wahl des Zytostatikums liefert eine Hazard Ratio von 0,120 bei der Verwendung von Cis/Carboplatin+Taxan gegenüber keiner systemischen Chemotherapie (95%-KI: 0,064 – 0,225; $p < 0,001$). Die Hazard Ratio für Patientinnen, die mit Cis/Carboplatin therapiert wurden, beträgt 0,317 gegenüber nur operierten Patientinnen (95%-KI: 0,162 – 0,619; $p = 0,001$). Auch die beiden anderen Zytostatika-Gruppen andere Substanz und unbekannte Substanz gehen innerhalb der multivariablen Analyse mit einer signifikant besseren Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber keiner systemischen Chemotherapie einher. Als weitere Variable mit signifikant besserem Überleben ergibt sich innerhalb dieser multivariablen Analyse eine stattgefundene LAD mit einer Hazard Ratio von 0,497 (95%-KI: 0,316 – 0,781; $p = 0,002$). Vergleicht man die beiden Optionen Cis/Carboplatin+Taxan und Cis/Carboplatin direkt miteinander, ergibt sich eine Hazard Ratio von 0,308 für Cis/Carboplatin+Taxan gegenüber Cis/Carboplatin (95%-KI: 0,180 – 0,527; $p < 0,001$). Wie auch in den vorausgehenden Cox-Regressionen bringt eine LAD mit einer Hazard Ratio von 0,446 (95%-KI: 0,267 – 0,745; $p = 0,002$) einen Überlebensvorteil gegenüber denjenigen Patientinnen, denen keine LAD zuteil kam, mit sich.

5.1.3.11 Rezidivraten

Das Studienkollektiv wurde weiter auf Rezidive untersucht. Hierfür reduzierte man das komplette Kollektiv auf FIGO I-III-Patientinnen mit Therapieoption OP+Chemo oder OP und R-Status R0 bzw. RX/kA. Bei gemeinsamer Betrachtung aller FIGO I – III – Patientinnen lag das Risiko ein Rezidiv zu bilden, nach 5 Jahren bei 33,3%. Bei separater Betrachtung der FIGO-Stadien ergab sich eine 5-Jahres-Rezidivrate von 16,0% für FIGO I, 34,6% für FIGO II und 51,4% für FIGO III. Im Log-Rank-Test erwiesen sich alle Vergleiche als (hoch-) signifikant: FIGO I vs. FIGO II: $p = 0,039$; FIGO I vs. FIGO III: $p < 0,001$; FIGO II vs. FIGO III: $p = 0,042$.

5.1.3.12 Rezidivfreies Überleben

Die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens betrug für FIGO I-III-Patientinnen nach 5 Jahren 50,4%. Bei getrennter Analyse der einzelnen FIGO-Stadien sinkt die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (hoch-) signifikant mit zunehmendem FIGO-Stadium: das 5Y-RFS bei FIGO I liegt bei 73,7%, bei FIGO II bei

51,3% und bei FIGO III bei 28,9% (FIGO I vs. FIGO II: $p = 0,026$; FIGO I vs. III: $p < 0,001$; FIGO II vs. FIGO III: $p = 0,004$).

Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für FIGO IIIC-Patientinnen wurde im Weiteren auf Therapieabhängigkeit überprüft. Es ergibt sich ein 5Y-RFS von 28,5% nach OP+Chemo verglichen mit 14,3% nach OP mit einer Signifikanz von $p = 0,129$.

Zur Verifizierung wurde eine Cox-Regressionsanalyse mit Adjustierung für Diagnosealter, Grading und LAD durchgeführt, wobei sich eine Hazard Ratio von 0,560 für OP+Chemo gegenüber einer alleinigen OP (95%-KI: 0,231 – 1,358; $p = 0,200$) ergab.

Das rezidivfreie Überleben wurde ebenso wie das Gesamtüberleben genauer hinsichtlich des Effekts der unterschiedlichen Zytostatika für FIGO IIIC-Patientinnen untersucht. Die Auswertung der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten ergab bei Verwendung von Cis/Carboplatin+Taxan mit 32,3% für das 5Y-RFS ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben ($p = 0,006$) als bei Gabe von Cis/Carboplatin mit einer 5Y-RFS von 8,3%. Alle weiteren Zytostatikaoptionen (Taxan, andere Substanz, unbekannte Substanz) werden aufgrund der sehr geringen Fallzahl (< 10) bzw. wegen fehlender und daher irrelevanter Information (unbekannte Substanz) nicht näher erläutert.

In der multivariablen Analyse brachte Cis/Carboplatin+Taxan die höchste Signifikanz ($p = 0,133$) und einer Hazard Ratio von 0,501 bezogen auf keine systemische Chemotherapie (95%-KI: 0,203 – 1,234). Im direkten Vergleich von Cis/Carboplatin+Taxan und Cis/Carboplatin bleibt der im Kaplan-Meier-Test signifikante Überlebensvorteil von Patientinnen, die Cis/Carboplatin+Taxan erhielten, gegenüber jenen, welche mit Cis/Carboplatin therapiert wurden, erhalten. Die Hazard Ratio betrug 0,363 (95%-KI: 0,178 – 0,740; $p = 0,005$).

5.2 Diskussion der Studienergebnisse mit anderen Studien

Im Anschluss an den zusammenfassenden Überblick der Ergebnisse dieser Arbeit, sollen nun die erhobenen Studienergebnisse – insbesondere der Einfluss vorliegender Patienten-, bzw. Stagingbefunde und der Einfluss bestimmter operativer und chemotherapeutischer Parameter – auf das Überleben betroffener Frauen mit anderen Studien verglichen und diskutiert werden.

5.2.1 Einfluss der vorliegenden Patienten- bzw. Stagingbefunde auf das Überleben im Vergleich mit anderen Studienergebnissen

Innerhalb dieser Arbeit wurde der Einfluss spezieller Patientenbefunde, wie beispielsweise das Alter und Vorliegen eines Zweittumors, sowie erhobene Stagingbefunde – FIGO und Grading – auf das Überleben untersucht.

Je höher das Alter der erkrankten Patientinnen bei Diagnosestellung war, desto schlechter waren deren Überlebenschancen laut Kaplan-Meier-Test. Während das 5Y-OS bei den < 50-Jährigen 58,1% aufwies, lag das 5Y-OS der > 80-Jährigen nur noch bei 6,2%. Bei den Altersgruppen zwischen 50 und 80 ließ sich ein sich kontinuierlich verschlechterndes Überleben feststellen (vgl. Kapitel 4.4.2 „Überleben nach Alter“). Die hier beschriebene prognostische Relevanz des Alters wird durch viele – sowohl ältere als auch aktuelle – Studien bestätigt (Markman et al. 1993; Högberg et al. 1993; Thigpen et al. 1993; Clark et al. 2001; TINGULSTAD 2003; Klar et al. 2016; Kaban et al. 2017).

Einige Quellen kritisieren hinsichtlich der enorm sinkenden Überlebenschancen mit zunehmendem Patientenalter, dass ältere Patientinnen verglichen mit jüngeren, wesentlich häufiger keine adjuvante Chemotherapie und damit eine nicht leitliniengerechte Therapie zuteil kommt (Maas et al. 2005; Sabatier et al. 2015). Eine ungleiche Verteilung der durchgeführten Therapie fand sich ebenfalls im Patientenkollektiv dieser Arbeit. Während 88,3% aller FIGO I-III-Patientinnen, < 50 eine adjuvante Chemotherapie erhielten, waren es bei den > 80-Jährigen nur noch 67,9% (vgl. Kap. 4.4.8 „Überleben nach Therapieverfahren“).

Als weiterer Punkt muss das mit zunehmendem Alter steigende Risiko für Komorbiditäten und/oder Zweittumoren beachtet werden. Während Stalberg et. al angeben, dass nahezu alle untersuchten Komorbiditäten, v.a. Thromboembolie,

hämatologische Erkrankungen und Infektionserkrankungen, die Mortalität steigern (Stålberg et al. 2014), berichten andere Studien, dass Komorbiditäten keinen signifikanten prognostischen Effekt auf das Überleben mit sich bringen (Maas et al. 2005; TINGULSTAD 2003). Innerhalb dieser Arbeit wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Tests die Auswirkung eines vorliegenden Zweittumors auf das Überleben berechnet, weitere Komorbiditäten wurden nicht genauer untersucht. Das 5Y-OS für Frauen mit Zweittumor liegt bei 32,4%, geringfügig abweichend von 37,1% für Frauen ohne Zweittumor, wobei für diese Aussage keine Signifikanz erreicht wurde ($p = 0,789$) (vgl. Kap. 4.4.5 „Überleben nach Vorliegen eines Zweittumors“).

Des Weiteren wurde die prognostische Relevanz des gestagten FIGO-Stadiums, ebenfalls mittels Kaplan-Meier, ermittelt. Wie bereits Högberg et al., Tingulstad et al., u.v.m. bestätigten, handelt es sich beim FIGO-Stadium um einen signifikanten prognostischen Faktor für das Überleben von an OC-erkrankten Frauen (Högberg et al. 1993; Clark et al. 2001; TINGULSTAD 2003; Sabatier et al. 2015). Die Überlebenschance verschlechtert sich signifikant mit fortschreitendem FIGO-Stadium. Das 5Y-OS sinkt im Patientenkollektiv dieser Untersuchung von 80,2% bei FIGO I, auf 65,1% bei FIGO II und 31,4% bei FIGO III (vgl. Kap. 4.4.8 „Überleben nach Therapieverfahren“).

Ebenso sinkt bei der univariaten Kaplan-Meier-Analyse dieser Studie mit zunehmender Grading-Stufe die Überlebenschance der betroffenen Patientinnen. Das 5Y-OS sinkt von 71,4% bei gut differenzierten (G1), auf 48,5% bei mäßig differenzierten (G2) und weiter auf 29,8% bei schlecht differenzierten Karzinomen (G3/4). Högberg et al. und Clark et al., welche die möglichen prognostischen Faktoren von Ovarialkarzinomen studierten, bestätigten das Grading als prognostisch signifikanten Faktor (Högberg et al. 1993; Clark et al. 2001). Tingulstad hingegen konnte die prognostische Relevanz der Variable Grading lediglich in der univariaten Analyse signifikant belegen, in seinem multivariablen Hazard-Modell wurde keine Signifikanz erreicht (TINGULSTAD 2003). In einer aktuellen Studie, welche explizit das Überleben von Patientinnen mit low-grade und high-grade Ovarialkarzinomen verglich, kam man in multivariaten Analysen zu dem Ergebnis, dass die Grading-Stufe lediglich für das RFS, nicht jedoch für das OS einen signifikanten prognostischen Faktor darstellt (Chen et al. 2014).

5.2.2 Vergleich der Ergebnisse bezüglich operativer Parameter mit anderen Studien

In unseren Berechnungen weist eine R0-Resektion hochsignifikant bessere Werte für das Überleben auf als eine R1/2-Resektion. Für FIGO I-III-Patientinnen liegt das 5Y-OS für R0-Resezierte bei 68,5% verglichen mit 23,3% für R1/2-Resezierte. Auch bei der Subgruppen-Analyse nach Unterteilung in FIGO I, II und III bringt der Residualstatus R0 die besten Überlebenswerte. Da sich in den FIGO Stadien I und II Untergruppen mit sehr geringer Fallzahl befinden, wird im Folgenden ausschließlich die Subgruppe FIGO III näher beschrieben. Bei den Patientinnen des FIGO-Stadiums III und R0 lässt sich ein 5Y-OS von 42,3% errechnen, während das 5Y-OS für R1/2 nurmehr bei 23,2% liegt ($p = 0,001$). Durch etliche Studien der letzten Jahrzehnte kann der eben vorgestellte, signifikante, prognostische Wert des Residualstatus auf das Überleben für Patientinnen mit Ovarialkarzinom belegt werden (Höberg et al. 1993; Clark et al. 2001; TINGULSTAD 2003; Du Bois et al. 2009; Sabatier et al. 2015; Kaban et al. 2017). Lt. Chang und Bristow et al. stellt die komplette Zytoreduktion mit Erreichen eines R0-Status eine der bedeutendsten Parameter für das Überleben dar: “Consequently, aggressive cytoreduction can offer the best opportunity for achieving extended survival in women with advanced ovarian cancer.” (Chang et al. 2015: 340).

Eine weitere operative Variable, die innerhalb dieser Arbeit ausführlich abgehandelt wurde, ist der Effekt einer perioperativen Lymphknotenentnahme auf das Überleben. In der Literatur wird meist zwischen Lymphknotenentnahme beim frühen (EOC) und beim späten (AOC) Ovarialkarzinom unterschieden. Trimbos, sowie Ditto und Martinelli sehen eine Lymphknotenentnahme als obligaten Schritt eines vollständigen Stagings beim EOC (Trimbos 2011; Ditto et al. 2012). Selbst Svolgaard und Lidegaard, die innerhalb ihrer Studie lediglich einen nicht-signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patientinnen mit und ohne stattgefundener LAD berechneten, beschreiben die Lymphknotenentnahme als entscheidenden Teilschritt eines adäquaten Stagings, sodass Patientinnen bei positivem Lymphknotenbefund gegebenenfalls upgestaged und entsprechend postoperativ weiterbehandelt werden können (Svolgaard et al. 2014). Beim AOC wurde für die systematische LAD bislang prospektiv kein Überlebensvorteil nachgewiesen, allerdings sprechen sich einige retrospektive Studien für die systematische LAD aus. Chan und Urban et al., sowie Harter und

Gnauert et al. sehen die systematische LAD als unabdingbaren und überlebensverbessernden Part der zytoreduktiven Maßnahme beim AOC (Chan et al. 2007; Harter et al. 2007). Der größtmögliche Benefit der LAD beim AOC wird nach kompletter R0-Resektion erwartet (Trimbos 2011; Du Bois et al. 2010). Für Patientinnen mit AOC und R-Status R1 scheint der Überlebensvorteil geringer, allerdings bleibt eine signifikante Verbesserung des RFS erhalten (Du Bois et al. 2010). Auch Panici und Maggioni, die 2005 die Überlebensvorteile der systematischen LAD direkt mit den Effekten der Resektion von auffälligen Lymphknoten verglichen, geben an, dass die LAD mit einer signifikanten Verbesserung des RFS assoziiert ist, wenngleich das OS in beiden Armen der Studie identisch war (Panici et al. 2005). Die Analyse des in dieser Studie vorliegenden Patientenkollektivs ergab mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode einen signifikanten Überlebensvorteil sowohl für FIGO I-III-Patientinnen zusammengefasst, als auch für alle analysierten Subgruppen. Das 5Y-OS für FIGO I-III-Patientinnen nach LAD betrug 59,9%, für FIGO I-III-Patientinnen ohne LAD 25,8% ($p < 0,001$). Nach Untergliederung in die einzelnen FIGO-Stadien ergaben sich für Patientinnen nach stattgefundener Lymphknotenentnahme, sowie ohne LAD folgende Werte für das 5Y-OS: FIGO I: mit LAD 86,5%, ohne LAD 47,7% ($p = 0,004$); FIGO II: mit LAD: 77,8%, ohne LAD 22,2% ($p < 0,001$); FIGO III: mit LAD 38,2%, ohne LAD 17,6% ($p < 0,001$) (vgl. Kap. 4.4.7 „Überleben nach Lymphknotenentnahme FIGO I-III“). Für FIGO-IIIc-Patientinnen wurde das OS und das RFS zusätzlich mittels multivariabler Cox-Regression untersucht. Der signifikante Überlebensvorteil für FIGO IIIc-Patientinnen mit LAD bleibt im multivariablen Rechenmodell für das OS erhalten (HR = 0,55; 95%-KI: 0,35-0,86; $p = 0,009$) (vgl. Kap. 4.5.1 „Therapieabhängiges Überleben für FIGO IIIc“), nicht jedoch für das RFS (HR = 0,95; 95%-KI: 0,50-1,81; $p = 0,875$) (vgl. Kap. 4.7.3 „Therapieabhängiges rezidivfreies Überleben FIGO IIIc“).

5.2.3 Vergleich der Ergebnisse chemotherapeutischer Maßnahmen mit anderen Studien

Außerdem wurde innerhalb des vorliegenden Studienkollektivs für FIGO I-III-Patientinnen der Effekt einer postoperativen, adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben untersucht. Die Therapieoption OP+Chemo bringt sowohl für FIGO I-III zusammen betrachtet, als auch bei separater Betrachtung der Stadien I, II und III Überlebensvorteile mit sich, wenngleich angemerkt werden muss, dass erst für die Subgruppenanalyse FIGO III signifikante Werte erreicht werden. Hier betragen die

Werte für das 5Y-OS 35,8% für OP+Chemo im Vergleich zu 5,6% für OP ($p < 0,001$). Bei weiterer Aufspaltung der FIGO-Stadien in die jeweiligen Untergruppen A, B und C findet sich als einzig aussagekräftiges Ergebnis ein signifikanter Überlebensvorteil für FIGO IIIC-Patientinnen, denen die Therapieoption OP+Chemo zuteilwird (5Y-OS 34,2% für OP+Chemo im Vergleich zu 5,9% für OP; $p < 0,001$). Die fehlende Signifikanz der Berechnungen der übrigen Subgruppen, vor allem von FIGO IIIA oder IIIB lässt sich auf die teilweise äußerst geringe Anzahl der Patientinnen, welche die Therapievariante OP erhielten, zurückführen [IIIA $n(OP) = 0$, IIIB $n(OP) = 1$]. Für FIGO IIIC ließ sich der Überlebensvorteil für OP+Chemo zusätzlich in einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse signifikant beweisen (HR[OS] = 0,180; 95%-KI = 0,1-0,32; $p < 0,001$ für OP+Chemo vs. OP). Während in der Literatur die adjuvante Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) als unbestritten überlebensverlängernd gilt und lediglich die Frage der Zytostatika-Wahl diskutiert wird, wurde in zwei groß angelegten randomisierten Studien (ICON1, ACTION) und in darauf basierenden Analysen der Effekt einer adjuvanten Chemotherapie beim frühen (FIGO I-IIA) Ovarialkarzinom untersucht. Man kam zu dem Ergebnis, dass alle Patientinnen mit frühem OC außer Patientinnen im FIGO Stadium IA und G1, von einer platinhaltigen adjuvanten Chemotherapie profitieren. Dieser Benefit wird sowohl im OS als auch im RFS sichtbar (Trimbos et al. 2003a; Trimbos et al. 2003b, 2003b; Colombo et al. 2003; Kitchener 2005). Weitere Studien berichten, dass der positive Effekt einer adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben v.a. bei Patientinnen auftritt, welchen entweder ein nicht-optimales Staging zuteilwurde bzw. die einem höheren Risikokollektiv angehören (Winter-Roach et al. 2009; Trimbos et al. 2010; Collinson et al. 2014; Chatterjee et al. 2016). Leider können eben beschriebene Aussagen aufgrund fehlender Signifikanz der Überlebensanalysen dieser Arbeit für FIGO I-IIA weder bestätigt noch widerlegt werden.

Als nächster interessanter Punkt wurde der Effekt des durchgeführten Chemotherapieprotokolls auf das Überleben der OC-Patientinnen untersucht. Aufgrund der teilweise geringen FIGO-Gruppenstärken und den daraus resultierenden nicht-signifikanten und daher nicht-aussagekräftigen Ergebnissen der im vorangehenden Absatz erläuterten Überlebensauswirkung je nach Therapieoption wurde die Fragestellung bzgl. des Chemotherapieprotokolls alleinig für Patientinnen mit FIGO-Stadium IIIC untersucht. Leitliniengerecht und durch viele Studien bestätigt

wäre für Patientinnen mit fortgeschrittenem OC eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017; Aabo et al. 1998; Du Bois et al. 1999, 1999; Du Bois et al. 2003; Ozols et al. 2003). In dieser Arbeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode der Überlebensvorteil von verschiedenen verabreichten Zytostatika für FIGO IIIc-Patientinnen berechnet (vgl. Kap. 4.4.9 „Überleben nach Chemotherapieprotokoll“). Das beste Überleben fand sich - wie in der Literatur beschrieben - für Patientinnen, denen die Kombinationstherapie Cis/Carboplatin+Taxan verabreicht wurde. Verglichen mit Cis/Carboplatin als Monotherapie ergab sich für Cis/Carboplatin+Taxan ein signifikanter Überlebensvorteil sowohl in den Kaplan-Meier-Analysen für das OS (5Y-OS für Cis/Carboplatin+Taxan 42,1% vs. 10,8% für Cis/Carboplatin; $p < 0,001$) und das RFS (5Y-PFS für Cis/Carboplatin+Taxan 32,3% vs. 8,3% für Cis/Carboplatin; $p = 0,006$), als auch im Cox-Regressions-Modell für das OS (HR = 0,308; 95%-KI = 0,18-0,53; $p < 0,001$) und das RFS (HR = 0,362; 95%-KI = 0,18-0,74; $p = 0,005$).

Von Vorteil dieser Studie wäre abschließend betrachtet sicherlich eine konkrete Codierung des Datensatzes hinsichtlich des Zytostatikums Platin gewesen. Selbst bei nachgewiesener Äquieffektivität von Cis- und Carboplatin (Aabo et al. 1998; Du Bois et al. 2003), wäre eine Codierung zweier Variablen Carboplatin und Cisplatin anstelle der verwendeten Variable Cis/Carboplatin korrekter gewesen. In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden Platinvarianten aufgrund der sehr geringen Fallzahl von Carboplatin zu Cisplatin gerechnet. Selbiges gilt für die Variable der Kombinationstherapie Cis/Carboplatin+Taxan. Sehr interessant und als Fragestellung für zukünftige, regional bezogene Studien wäre die Analyse des Effektes von Bevacizumab als Additivum zur Chemotherapie bzw. zur Erhaltungstherapie, welcher bereits in den letzten Jahren Gegenstand einiger Studien war, gewesen (Burger et al. 2011; Perren et al. 2011; Stark et al. 2013; Oza et al. 2015). Auch hier gab es zu wenige Patientinnen, welchen Bevacizumab verabreicht wurde, sodass eine Analyse keine aussagekräftigen Ergebnisse zugelassen hätte.

5.3 Kritische Beurteilung dieser Dissertation hinsichtlich methodischer und inhaltlicher Aspekte

5.3.1 Methodische Vorteile und Limitationen

Bei der Analyse von retrospektiv erhobenen Daten müssen entscheidende methodische Vor- und Nachteile bedacht werden. Von Vorteil ist die meist kostengünstige Durchführung der Studie, sowie die Möglichkeit, ein großes Studienkollektiv durch die Wahl des Betrachtungszeitraums und -orts zu generieren.

Weiterhin wurden für diese Arbeit verhältnismäßig wenige Ausschlusskriterien angewandt: einige spezielle histologische Subgruppen wurden ausgeschlossen, sodass ein repräsentatives Kollektiv erzeugt wurde. Außerdem wurden alle Patientinnen, welchen kein Arztbrief zugrunde lag, ausgeschlossen, um mögliche Missings bereits im Vorfeld zu eliminieren. Auf diese Weise blieb ein möglichst großes Studienkollektiv, in dem weiterhin alle Altersgruppen repräsentiert waren, erhalten und die Ergebnisse der Untersuchung wurden nicht – wie es häufig in randomisierten Studien aufgrund durchgeführter Selektion der Fall ist – verfälscht.

Auf diese Art können außerdem unter Umständen spezielle, nicht vorselektionierte und daher weiterhin eingeschlossene Einflussfaktoren auf das Überleben wie z.B. das Vorliegen von Zweitkarzinomen, untersucht und gegebenenfalls detektiert und beschrieben werden. In dieser Arbeit wurden Zweitkarzinome nicht ausgeschlossen und es konnte statistisch berechnet werden, dass das Vorliegen eines Zweitkarzinoms per se keine signifikant schlechteren Überlebenswerte mit sich bringt, wenngleich dieses Ergebnis keine Signifikanz erreichte (s. Kap. 4.4.5 „Überleben nach Vorliegen eines Zweittumors“).

Leider fanden sich innerhalb des Ergebnisteils dieser Arbeit nach Bildung spezieller Therapiegruppen teilweise dennoch Gruppen mit äußerst geringer Fallzahl ($n < 10$). Dies war beispielsweise bei Überlebensanalysen in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums bzw. bei weiteren Überlebensanalysen und gleichzeitiger Verteilung auf die verschiedenen FIGO-Stadien der Fall, sodass die Signifikanz der Ergebnisse nicht immer gegeben war. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen, wurde ein Teil der Arbeit lediglich für die Gruppe der FIGO IIIC-Patientinnen, welche die größte Subgruppe bildete, ausgelegt (s. Kap. 4.4.9 „Überleben nach Chemotherapieprotokoll“).

und Kap. 4.5 „Gesamtüberleben mittels multivariabler Cox-Regression FIGO III C“). Mit Sicherheit hätte man bei Vorliegen größerer Gruppenstärken, v.a. auch der Stadien des frühen Ovarialkarzinoms interessante Ergebnisse z.B. bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit der Therapie und des Chemotherapieprotokolls erhalten.

Ebenso ergeben sich bei retrospektiven Studien weitere Nachteile erkenntnistheoretischer Art: retrospektive Ergebnisse dienen lediglich zur Erstellung von Hypothesen, sie gelten nicht als anerkannte Beweise. So sind retrospektive Untersuchungen verglichen mit prospektiven Studien fehleranfällig, weil die erhobenen Daten aus bereits niedergeschriebenen Dokumenten (Arztbriefe, OP-Berichte, Pathologen-Berichte etc.), welche fehlerhaft und/oder unvollständig sein können, stammen.

Die fehlende Randomisierung stellt einen weiteren Nachteil dar: unter Umständen kann ein Ungleichgewicht innerhalb der Gruppen vorliegen, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse stattfinden kann.

Ein weiterer methodischer Nachteil der in dieser Arbeit berechneten Überlebensanalysen birgt die fehlende Möglichkeit, alle Einflussfaktoren auf das Überleben zu detektieren, um diese Variablen im Anschluss durch Stratifizierung kontrollieren zu können. Es wurde für die Cox-Regressionsanalysen nach bestem Wissen für die Variablen Diagnosealter, Grading, Residualtumor und Lymphadenektomie adjustiert, jedoch kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass weitere Confounder existieren.

5.3.2 Vor- und Nachteile inhaltlicher Art

Wie bereits im vorangehenden Kapitel angemerkt, muss die teilweise mangelnde Datenquantität angesprochen werden. Als Ausschlusskriterium wurde das Vorhandensein von mindestens einem Arztbrief definiert, jedoch waren die erhobenen Daten selbst bei Patientinnen mit mehreren vorliegenden Arztbriefen teilweise leider lückenhaft. Alle Informationslücken wurden durch Nachrecherche bestmöglich aufgearbeitet, jedoch findet sich für einzelne Variablen relativ oft die Zuordnung „kA“, keine Angabe.

Alle Patientinnen im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg wurden über mehrere Jahre hinweg bevölkerungsbezogen, flächendeckend und verlaufsbegleitend dokumentiert, sodass die vorliegende Studie verlässlich die reelle onkologische Versorgung und Ergebnisqualität in der Oberpfalz widerspiegelt. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit ein Vergleich der tatsächlich praktizierten Versorgung mit den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2017) herausgearbeitet. Die Ergebnisse dieser Arbeit können als Hilfestellung, Selbstkontrolle und Kontrolle für medizinische Einrichtungen, sowie behandelnde Mediziner dienen, sodass eine Verbesserung der onkologischen Versorgung resultieren kann.

Weitere Vor- und Nachteile inhaltlicher Art, sowie Vorschläge für künftige Untersuchungen wurden bereits in der jeweiligen Diskussion angesprochen.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Qualitätssicherung der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom innerhalb der Oberpfalz liefern. Hierfür wurde die Therapie, das Überleben und die Rezidivhäufigkeit beim primären Ovarialkarzinom populationsbezogen untersucht.

Methode: Daten von insgesamt 824 Patientinnen mit Wohnort innerhalb der Oberpfalz, die im Zeitraum 2006-2013 die Diagnose C56.9 bösartige Neubildung des Ovars gestellt bekamen, wurden erfasst, dokumentiert und analysiert. Diese Daten umfassten Informationen bezüglich Alter, Histologie, FIGO-Stadium, TNM-Klassifikation, Grading, Operation, Chemotherapie und zum Follow-Up. Als einzige Einschlusskriterien wurde die Histologie und das Vorhandensein von mindestens einem Arztbrief formuliert, sodass sich im Studienkollektiv schlussendlich 619 Patientinnen befanden. Als Endpunkte wurde das Überleben in Abhängigkeit verschiedener Parameter wie beispielsweise Alter, FIGO, Grading, sowie das rezidivfreie Überleben und Rezidivraten definiert, welche mittels Kaplan-Meier-Analysen berechnet wurden. Weiterhin wurden für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben speziell für die Subgruppe FIGO IIIC multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden außerdem mit den Qualitätsindikatoren der aktuell gültigen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ abgeglichen.

Ergebnisse: Für das komplette Patientenkollektiv von 619 Patientinnen ergab sich ein 5Y-OS von 36,4%. In der univariablen Kaplan-Meier-Analyse stellten sich das Alter, das FIGO-Stadium, das Grading, der Residualstatus und die leitliniengerechte Entnahme von Lymphknoten als signifikante Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben dar. Der prognostische Vorteil nach durchgeführter Lymphknotenentnahme konnte im Cox-Regressionsmodell erneut dargelegt werden (HR = 0,551; 95%-KI = 0,35-0,86; p = 0,009). Weiterhin wurde der Effekt einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie ermittelt. Für FIGO I- und II-Patientinnen konnte der Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie nicht signifikant bestätigt werden (FIGO I: 5Y-OS 83,2% für OP+Chemo vs. 71,5% für OP; p = 0,593 und FIGO II: 5Y-OS 68,1% für OP+Chemo vs. 35,7% für OP; p = 0,480). Patientinnen

im FIGO Stadium III profitierten signifikant von einer adjuvanten Chemotherapie (35,8% für OP+Chemo vs. 5,6% für OP; $p < 0,001$). Zusätzlich wurde für FIGO IIIC die Wirksamkeit verschiedener Zytostatika untersucht. Die besten Überlebenschancen wurde bei Kombinationsgabe von Platin und Taxan erreicht (5Y-OS 42,1% vgl. mit 10,8% für Platin als Monotherapie; $p < 0,001$). Die Überlegenheit der Therapievariante OP+Chemo vs. OP, als auch der Vorteil von Cis/Carboplatin+Taxan gegenüber anderen Chemotherapieprotokollen, insbesondere Cis/Carboplatin als Monotherapie konnte in multivariablen Cox-Regressions-Modellen bestätigt werden: HR = 0,180; 95%-KI = 0,10-0,32; $p < 0,001$ für OP+Chemo vs. OP und HR = 0,308; 95%-KI = 0,18-0,53; $p < 0,001$ für Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin.

Zum rezidivfreien Überleben kam man zu folgenden Ergebnissen: das 5Y-RFS lag nach Ausschluss von FIGO-IV-Patientinnen bei 50,4% für FIGO I-III-Patientinnen (FIGO I 73,7%; FIGO II 51,3%; FIGO III 28,9%). Die rezidivfreie Überlebenschance für FIGO IIIC wurde im Kaplan-Meier-Test und Cox-Regressionsmodell auf Therapieabhängigkeit überprüft, erbrachte jedoch keine signifikanten Ergebnisse: 5Y-RFS = 28,5% für OP+Chemo und 14,3% für OP; $p = 0,129$ und HR = 0,560; 95%-KI: 0,231 – 1,358; $p = 0,200$ für OP+Chemo vs. OP. Bei Verwendung von Cis/Carboplatin+Taxan ergab sich ein 5Y-RFS von 32,3% verglichen mit 8,3% bei Cis/Carboplatin ($p = 0,006$), verifiziert mithilfe der multivariablen Analyse (HR = 0,363; 95%-KI: 0,178 – 0,740; $p = 0,005$ für Cis/Carboplatin+Taxan vs. Cis/Carboplatin).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass Frauen mit Ovarialkarzinom von einer leitliniengerechten Therapie profitieren. In Realität werden die Empfehlungen der Leitlinie leider nicht konsequent durchgeführt (vgl. Kap. 4.8 „Vergleich der Studienergebnisse mit der aktuellen S3-Leitlinie“). Hervorzuhebende, wichtige Teilschritte der OC-Therapie stellen unter anderem die Lymphadenektomie, welche einen signifikanten Überlebensvorteil sowohl beim frühen, als auch beim späten Ovarialkarzinom mit sich bringt, sowie die Wahl von Platin und Taxan bei Gabe einer adjuvanten Chemotherapie, als prognostisch günstigste Medikamentenkombination, dar.

7. Quality of Cancer Care – interdisziplinärer Kongress 2019

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden beim interdisziplinären Kongress „Quality of Cancer Care“ 2019, welcher am 28., 29.03.2019 in Berlin stattfinden wird, präsentiert. Nachfolgend das eigens hierfür designte Poster.

Therapie, Überleben und Rezidivhäufigkeit beim primären Ovarialkarzinom – eine populationsbezogene Untersuchung in Ostbayern

Sina Totzauer¹, Olaf Ortman², Michael Gerken³, Elisabeth C. Inwald², Monika Klinkhammer-Schalke³

¹Universität Regensburg, Medizinische Fakultät, Regensburg

²Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Lehrstuhl der Universität Regensburg, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg

³Tumorzentrum Regensburg – Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg

Hintergrund und Fragestellung

In der Oberpfalz erkrankten im Zeitraum 2006-2013 824 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Wie verteilen sich die konkreten Stagingbefunde und wie sah die reale medizinische Versorgung aus? Für welche Therapieoption entschied man sich und welche Zytostatika wurden für adjuvanten Chemotherapien gewählt? Die Effekte von Alter, FIGO-Stadium, TNM-Klassifikation, Grading, Therapieoption und Zytostatikum auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben und die Rezidivraten wurden untersucht. Außerdem wurden die Ergebnisse dieser Studie mit den Behandlungsempfehlungen und Qualitätsindikatoren der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ abgeglichen und diskutiert.

Methodik

Studiendesign: retrospektive Kohortenstudie basierend auf regionalen, bevölkerungsbezogenen Daten eines klinischen Krebsregisters

Datengrundlage: Arztbriefe, standardisierte Dokumentationsbögen, Informationen von Einwohnermelde- und Gesundheitsämtern bzgl. Lifestatus

Statistische Methoden und Analysen: Kaplan-Meier-, Cox-Regressionsanalysen

Endpunkte: Gesamtüberleben in Abhängigkeit verschiedener Parameter wie Alter, FIGO, Grading, Therapieoption und Zytostatikum, sowie rezidivfreies Überleben und Rezidivraten

Ergebnisse

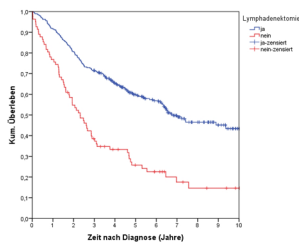


Abbildung 1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Lymphadenektomie, FIGO I-III

Bei 78,2% aller operierten Patientinnen im FIGO-Stadium I-III wurde Lymphknotengewebe entnommen, meist paraaortal und pelvin ($n = 295$). Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach erfolgreicher Lymphadenektomie deutlich besser. Das 5Y-OS liegt bei 59,9% vs. 25,8%, das mediane Überleben beträgt nach LAD 6,8 Jahre, ohne LAD bei lediglich 2,3 Jahren.

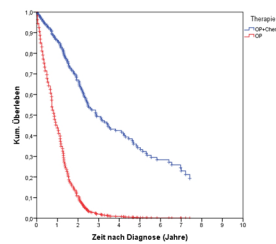


Abbildung 2: Therapieabhängiges Gesamtüberleben, FIGO III

90,3% ($n = 159$) der FIGO-III-Patientinnen erhielten postoperativ eine adjuvante Chemotherapie, 9,7% ($n = 17$) wurden ausschließlich operiert. Eine adjuvante Chemotherapie bringt auch nach Adjustierung von Alter, Grading, Residualtumor, Lymphadenektomie einen signifikanten ($p < 0,001$) Überlebensvorteil mit sich. Die Hazard Ratio für OP+ Chemo beträgt 0,180 gegenüber nur operierten Patientinnen (95%-KI: 0,100-0,323).

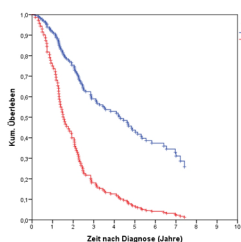


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll, FIGO III

Weiterhin wurden die Überlebenswirkungen der Zytostatikakombination Platin+Taxan und Platin als Monopräparat verglichen. 111 Patientinnen mit FIGO-Stadium III bekamen Platin+Taxan (78,2%), 31 bekamen Platin (21,8%). Die Hazard Ratio für Platin+Taxan beträgt 0,308 gegenüber Platin (95%-KI: 0,180 – 0,527; $p < 0,001$).

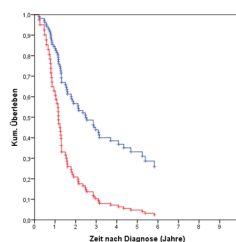


Abbildung 4: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll, FIGO III

Zur Berechnung des rezidivfreien Überlebens fanden sich 73 Patientinnen, welche Platin+Taxan adjuvant bekamen (85,9%), 12 bekamen Platin (14,1%). Auch hier existiert ein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen, die Platin+Taxan erhielten, gegenüber jenen, welche mit Platin therapiert wurden. Die Hazard Ratio beträgt 0,363 (95%-KI: 0,178 – 0,740; $p = 0,005$).

Diskussion und Schlussfolgerung

Hervorzuhebende wichtige Teilschritte der Therapie des Ovarialkarzinom stellen unter anderem die Lymphadenektomie, welche einen signifikanten Überlebensvorteil sowohl beim frühen, als auch beim späten Ovarialkarzinom mit sich bringt, sowie die Wahl von Platin und Taxan bei Gabe einer adjuvanten Chemotherapie als prognostisch günstigste Medikamentenkombination dar.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen demnach, dass Frauen mit Ovarialkarzinom von einer leitliniengerechten Therapie profitieren.

In der Realität werden die Empfehlungen der Leitlinie leider nicht konsequent durchgeführt.

Quellenangaben

Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie (2017): S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren, zuletzt geprüft am 17.02.2018

Abbildung 52: Kongressposter „Therapie, Überleben und Rezidivhäufigkeit beim primären Ovarialkarzinom – eine populationsbezogene Untersuchung in Ostbayern“ für den interdisziplinären Kongress „Quality of Cancer Care“ 2019, Berlin

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: JÄHRLICHE NEUERKRANKUNGEN 2006 - 2013.....	32
ABBILDUNG 2: HISTOLOGISCHE VERTEILUNG.....	34
ABBILDUNG 3: STUDIENKOLLEKTIV NACH AUSSCHLUSS NACH HISTOLOGIE UND FEHLENDEM ARZTBRIEF	35
ABBILDUNG 4: ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG	38
ABBILDUNG 5: HISTOLOGIE	39
ABBILDUNG 6: FIGO-STADIUM I – IV.....	40
ABBILDUNG 7: FIGO-STADIUM I – IV MIT SUBGRUPPEN A, B, C	41
ABBILDUNG 8: T-STATUS T 0 – 4.....	42
ABBILDUNG 9: T-STATUS T 0 - 4 MIT SUBGRUPPEN A, B, C.....	44
ABBILDUNG 10: N-STATUS.....	45
ABBILDUNG 11: M-STATUS	46
ABBILDUNG 12: GRADING	47
ABBILDUNG 13: GEWÄHLTES THERAPIEVERFAHREN	49
ABBILDUNG 14: ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE JA/NEIN UND VERTEILUNG DER VERWENDETEN ZYTOSTATIKA INNERHALB DES GESAMTEN KOLLEKTIVS	57
ABBILDUNG 15: GESAMTÜBERLEBEN ÜBER ALLE STADIEN (ÜBERLEBENSFUNKTION)	60
ABBILDUNG 16: ÜBERLEBEN NACH DIAGNOSEALTER (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	62
ABBILDUNG 17: ÜBERLEBEN NACH FIGO (ÜBERLEBENSFUNKTION)	64
ABBILDUNG 18: ÜBERLEBEN NACH GRADING (ÜBERLEBENSFUNKTION)	66
ABBILDUNG 19: ÜBERLEBEN BEI BESTEHENDEM ZWEITTUMOR (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	68
ABBILDUNG 20: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I-III (ÜBERLEBENSFUNKTION)	70
ABBILDUNG 21: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I (ÜBERLEBENSFUNKTION)	73
ABBILDUNG 22: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO II (ÜBERLEBENSFUNKTION)	74
ABBILDUNG 23: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO III (ÜBERLEBENSFUNKTION)	74
ABBILDUNG 24: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO I-III (ÜBERLEBENSFUNKTION)	76
ABBILDUNG 25: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO I (ÜBERLEBENSFUNKTION)	78
ABBILDUNG 26: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO II (ÜBERLEBENSFUNKTION)	79
ABBILDUNG 27: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO III (ÜBERLEBENSFUNKTION)	79
ABBILDUNG 28: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO I-III ZUSAMMEN (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	83
ABBILDUNG 29: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO I (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	85
ABBILDUNG 30: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO II (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	86
ABBILDUNG 31: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO III (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	86
ABBILDUNG 32: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO III NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (ÜBERLEBENSFUNKTION)	88
ABBILDUNG 33: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO IIIC (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	91
ABBILDUNG 34: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO IIIC NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (ÜBERLEBENSFUNKTION)	93
ABBILDUNG 35: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (ÜBERLEBENSFUNKTION)	96
ABBILDUNG 36: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (ÜBERLEBENSFUNKTION)	99
ABBILDUNG 37: THERAPIEABHÄNGIGES GESAMTÜBERLEBEN FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (ÜBERLEBENSFUNKTION)	103
ABBILDUNG 38: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (ÜBERLEBENSFUNKTION)	106
ABBILDUNG 39: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC – CIS/CARBOPLATIN+TAXAN VS. CIS/CARBOPLATIN (COX-REGRESSION) (ÜBERLEBENSFUNKTION)	109
ABBILDUNG 40: REZIDIVRATE FIGO I-III (KUMULATIVE REZIDIVRATE).....	111
ABBILDUNG 41: REZIDIVRATEN FIGO I, II, III (KUMULATIVE REZIDIVRATEN)	113

ABBILDUNG 42: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO I-III (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	114
ABBILDUNG 43: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO I, II, III (ÜBERLEBENSFUNKTION).....	116
ABBILDUNG 44: THERAPIEABHÄNGIGES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO IIIC (ÜBERLEBENSFUNKTION)	118
ABBILDUNG 45: THERAPIEABHÄNGIGES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (ÜBERLEBENSFUNKTION)	119
ABBILDUNG 46: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (ÜBERLEBENSFUNKTION)	122
ABBILDUNG 47: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (ÜBERLEBENSFUNKTION)	123
ABBILDUNG 48: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC, CIS/CARBOPLATIN+TAXAN VS. CIS/CARBOPLATIN (ÜBERLEBENSFUNKTION)	125
ABBILDUNG 49: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC, CIS/CARBOPLATIN+TAXAN VS. CIS/CARBOPLATIN (COX-REGRESSION) (ÜBERLEBENSFUNKTION)	126
ABBILDUNG 50: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IA/B+G3, FIGO IC (QI 7).....	134
ABBILDUNG 51: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIB-IV (ÜBERLEBENSFUNKTION) (QI 8)	136
ABBILDUNG 52: KONGRESSPOSTER „THERAPIE, ÜBERLEBEN UND REZIDIVHÄUFIGKEIT BEIM PRIMÄREN OVARIALKARZINOM – EINE POPULATIONSBEOZUGENE UNTERSUCHUNG IN OSTBAYERN“ FÜR DEN INTERDISZIPLINÄREN KONGRESS „QUALITY OF CANCER CARE“ 2019, BERLIN.....	157

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: WHO-KLASSIFIKATION DER TUMOREN DES OVARS (KURMAN 2014).....	11
TABELLE 2: WHO-KLASSIFIKATION DER TUMOREN DER TUBE (KURMAN 2014).....	13
TABELLE 3: WHO-KLASSIFIKATION DER TUMOREN DES PERITONEUMS (KURMAN 2014).....	14
TABELLE 4: FIGO-KLASSIFIKATION (WITTEKIND 2017, HRSG.: LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2017)	15
TABELLE 5: TNM-KLASSIFIKATION NACH UICC (WITTEKIND 2017, HRSG.: LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2017)	17
TABELLE 6: GRADING-KLASSIFIKATION (WITTEKIND 2017)	19
TABELLE 7: THERAPIEEMPFEHLUNGEN OVARIALKARZINOM (HRSG.: LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2017).....	20
TABELLE 8: ICD-10-DIAGNOSE-CODE	31
TABELLE 9: JÄHRLICHE NEUERKRANKUNGEN 2006-2013.....	32
TABELLE 10: HISTOLOGISCHE VERTEILUNG	33
TABELLE 11: EINSCHLUSS NACH HISTOLOGIE I.....	34
TABELLE 12: EINSCHLUSS NACH HISTOLOGIE II.....	35
TABELLE 13: EINSCHLUSS NACH VORLIEGEN EINES ARZTBRIEFES.....	35
TABELLE 14: ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG I	37
TABELLE 15: ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG II	37
TABELLE 16: HISTOLOGIE	38
TABELLE 17: FIGO-STADIUM I – IV	39
TABELLE 18: FIGO-STADIUM I – IV MIT SUBGRUPPEN A, B, C.....	40
TABELLE 19: T-STATUS T 0 – 4	42
TABELLE 20: T-STATUS T 0 - 4 MIT SUBGRUPPEN A, B, C.....	43
TABELLE 21: N-STATUS.....	45
TABELLE 22: M-STATUS.....	46
TABELLE 23: GRADING	47
TABELLE 24: ZUSAMMENTRAGUNG DER BEFUNDE.....	48
TABELLE 25: GEWÄHLTES THERAPIEVERFAHREN	49
TABELLE 26: THERAPIE IN ABHÄNGIGKEIT VOM FIGO-STADIUM	50
TABELLE 27: OPERATION JA/NEIN I	51
TABELLE 28: OPERATION JA/NEIN II	51
TABELLE 29: OP-AUFSCHLÜSSELUNG.....	52
TABELLE 30: AUFSCHLÜSSELUNG LYMPHADENEKTOMIE GESAMT UND UNTERTEILT IN FIGO-STADIEN.....	53
TABELLE 31: R-KLASSIFIKATION DES OVARIALKARZINOMS (WITTEKIND 2017).....	54
TABELLE 32: POSTOPERATIVER RESIDUALTUMOR.....	54
TABELLE 33: CHEMOTHERAPIE JA/NEIN	55
TABELLE 34: CHEMOTHERAPIE (INTENTION).....	55
TABELLE 35: CHEMOTHERAPIE UNTERTEILT IN FIGO-STADIEN	56
TABELLE 36: ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE JA/NEIN UND VERTEILUNG DER VERWENDETEN ZYTOSTATIKA INNERHALB DES GESAMTEN KOLLEKTIVS	57
TABELLE 37: VERWENDETE ZYTOSTATIKA UNTERTEILT NACH FIGO-STADIEN.....	58
TABELLE 38: VERWENDETE ZYTOSTATIKA UNTERTEILT NACH R-STATUS	58
TABELLE 39: LIFESTATUS	60
TABELLE 40: GESAMTÜBERLEBEN ÜBER ALLE STADIEN (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	60
TABELLE 41: ÜBERLEBEN NACH DIAGNOSEALTER (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	61
TABELLE 42: ÜBERLEBEN NACH DIAGNOSEALTER (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN)	62
TABELLE 43: ÜBERLEBEN NACH DIAGNOSEALTER (PAARWEISE VERGLEICHE).....	62
TABELLE 44: ÜBERLEBEN NACH FIGO (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	63
TABELLE 45: ÜBERLEBEN NACH FIGO (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN)	64
TABELLE 46: ÜBERLEBEN NACH FIGO (PAARWEISE VERGLEICHE)	64

TABELLE 47: ÜBERLEBEN NACH GRADING (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	65
TABELLE 48: ÜBERLEBEN NACH GRADING (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	66
TABELLE 49: ÜBERLEBEN NACH GRADING (PAARWEISE VERGLEICHE).....	66
TABELLE 50: ÜBERLEBEN BEI BESTEHENDEM ZWEITTUMOR (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	67
TABELLE 51: ÜBERLEBEN UND SIGNIFIKANZ BEI BESTEHENDEM ZWEITTUMOR (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	67
TABELLE 52: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I-III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	69
TABELLE 53: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I-III (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	69
TABELLE 54: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I-III (PAARWEISE VERGLEICHE).....	70
TABELLE 55: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I, II, III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	71
TABELLE 56: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I, II, III (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	72
TABELLE 57: ÜBERLEBEN NACH R-STATUS FIGO I, II, III (PAARWEISE VERGLEICHE).....	73
TABELLE 58: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO I-III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	75
TABELLE 59: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO I-III (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	75
TABELLE 60: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO I, II, III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	77
TABELLE 61: ÜBERLEBEN NACH LAD FIGO I, II, III (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	78
TABELLE 62: ÜBERLEBEN NACH THERAPIEVERFAHREN FIGO I-III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	80
TABELLE 63: VERTEILUNG VON ALTER, FIGO, GRADING, RESIDUALSTATUS ZWISCHEN DEN THERAPIEOPTIONEN OP+CHEMO UND OP, SOWIE CHI-QUADRAT-TEST NACH PEARSON AUF UNABHÄNGIGKEIT JENER VERTEILUNGEN.....	81
TABELLE 64: ÜBERLEBEN UND SIGNIFIKANZ NACH THERAPIE FIGO I-III ZUSAMMEN (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	82
TABELLE 65: GEWÄHLTE THERAPIE FIGO I, II, III.....	83
TABELLE 66: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO I, II, III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	84
TABELLE 67: ÜBERLEBEN UND SIGNIFIKANZ NACH THERAPIE FIGO I, II, III (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	85
TABELLE 68: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO III NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	87
TABELLE 69: ÜBERLEBEN UND SIGNIFIKANZ NACH THERAPIE FIGO III NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	87
TABELLE 70: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	89
TABELLE 71: ÜBERLEBEN UND SIGNIFIKANZ NACH THERAPIE FIGO IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	90
TABELLE 72: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO IIIC NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	92
TABELLE 73: ÜBERLEBEN NACH THERAPIE FIGO IIIC NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	92
TABELLE 74: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	94
TABELLE 75: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES ÜBERLEBEN).....	95
TABELLE 76: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (PAARWEISE VERGLEICHE).....	95
TABELLE 77: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	97
TABELLE 78: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (2-JAHRES-, 5-JAHRES-ÜBERLEBEN).....	98
TABELLE 79: ÜBERLEBEN NACH CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC NACH AUSSCHLUSS FRÜHVERSTORBENER PATIENTINNEN (PAARWEISE VERGLEICHE).....	98
TABELLE 80: VERTEILUNG DER VARIABLEN DIAGNOSEALTER, ZWEITTUMOR, GRADING, RESIDUALTUMOR, LYMPHADENEKTOMIE ZWISCHEN DEN THERAPIEOPTIONEN OP+CHEMO UND OP, SOWIE P-WERTE DES CHI-QUADRAT-TESTS NACH PEARSON.....	101

TABELLE 81: THERAPIEABHÄNGIGES GESAMTÜBERLEBEN FIGO IIIC (COX REGRESSION) (VARIABLEN IN DER GLEICHUNG)	102
TABELLE 82: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (ZUSAMMENFASSUNG).....	104
TABELLE 83: VERTEILUNG DER VARIABLEN DIAGNOSEALTER, ZWEITTUMOR, GRADING, RESIDUALTUMOR, LYMPHADENEKTOMIE ZWISCHEN DEN VERSCHIEDENEN ZYTOSTATIKA, SOWIE P-WERTE DES CHI-QUADRAT-TESTS NACH PEARSON.....	105
TABELLE 84: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (VARIABLEN IN DER GLEICHUNG).....	106
TABELLE 85: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC – Cis/CARBOPLATIN+TAXAN VS. Cis/CARBOPLATIN (COX-REGRESSION) (ZUSAMMENFASSUNG)	107
TABELLE 86: VERTEILUNG DER VARIABLEN DIAGNOSEALTER, ZWEITTUMOR, GRADING, RESIDUALTUMOR, LYMPHADENEKTOMIE FÜR Cis/CARBOPLATIN+TAXAN VS. Cis/CARBOPLATIN, SOWIE P-WERTE DES CHI-QUADRAT-TESTS NACH PEARSON	107
TABELLE 87: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC – Cis/CARBOPLATIN+TAXAN VS. Cis/CARBOPLATIN (COX-REGRESSION) (VARIABLEN IN DER GLEICHUNG).....	108
TABELLE 88: LIFE- UND REZIDIVSTATUS	110
TABELLE 89: REZIDIVRATE FIGO I-III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	111
TABELLE 90: REZIDIVRATE FIGO I-III (REZIDIVRATEN NACH 2 UND 5 JAHREN).....	111
TABELLE 91: REZIDIVRATEN FIGO I, II, III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	112
TABELLE 92: REZIDIVRATEN FIGO I, II, III (REZIDIVRATEN NACH 2 UND 5 JAHREN).....	112
TABELLE 93: REZIDIVRATEN FIGO I, II, III (PAARWEISE VERGLEICHE).....	113
TABELLE 94: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO I-III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG)	114
TABELLE 95: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO I-III (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN)....	114
TABELLE 96: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO I, II, III (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG)	115
TABELLE 97: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO I, II, III (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN)	116
TABELLE 98: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO I, II, III (PAARWEISE VERGLEICHE)	116
TABELLE 99: THERAPIEABHÄNGIGES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO IIIC (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG)	117
TABELLE 100: THERAPIEABHÄNGIGES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN UND SIGNIFIKANZ FIGO IIIC (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN).....	117
TABELLE 101: THERAPIEABHÄNGIGES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (VARIABLEN IN DER GLEICHUNG)	119
TABELLE 102: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG).....	120
TABELLE 103: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN).....	121
TABELLE 104: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (PAARWEISE VERGLEICHE)	121
TABELLE 105: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC (COX-REGRESSION) (VARIABLEN IN DER GLEICHUNG)	123
TABELLE 106: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC, Cis/CARBOPLATIN+TAXAN VS. Cis/CARBOPLATIN (ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG)	124
TABELLE 107: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC, Cis/CARBOPLATIN+TAXAN VS. Cis/CARBOPLATIN (2-JAHRES-, 5-JAHRES-, MITTLERES, MEDIANES REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN)	124
TABELLE 108: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL FIGO IIIC, Cis/CARBOPLATIN+TAXAN VS. Cis/CARBOPLATIN (COX-REGRESSION) (VARIABLEN IN DER GLEICHUNG).....	126
TABELLE 109: QUALITÄTSINDIKATOREN S3-LEITLINIE.....	127
TABELLE 110: AUFSCHLÜSSELUNG LYMPHADENEKTOMIE (QI 1)	129
TABELLE 111: POSTOPERATIVER RESIDUALTUMOR (QI 3)	130
TABELLE 112: THERAPIEOPTIONEN FIGO IIB-IV (QI 5)	131
TABELLE 113: CHEMOTHERAPIE BEI FIGO IA, G1 (QI 6)	132
TABELLE 114: CHEMOTHERAPIE FIGO IA/B+G3, FIGO IC	133
TABELLE 115: CHEMOTHERAPIE FIGO IIB-IV (QI 8)	135

Literaturverzeichnis

Aabo, K.; Adams, M.; Adnitt, P.; Alberts, D. S.; Athanazziou, A.; Barley, V. et al. (1998): Chemotherapy in advanced ovarian cancer. Four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. In: *British journal of cancer* 78 (11), S. 1479–1487.

ADT Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (2016): Aufgaben von Tumorzentren in der regionalen onkologischen Versorgung 2016, zuletzt geprüft am 23.12.2017.

Arikan, Sevim Kalsen; Kasap, Burcu; Yetimalar, Hakan; Yildiz, Askin; Sakarya, Derya Kilic; Tatar, Sumeyra (2014): Impact of prognostic factors on survival rates in patients with ovarian carcinoma. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 15 (15), S. 6087–6094.

AWMF: Geschichte der AWMF. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/die-awmf/geschichte-der-awmf.html>, zuletzt geprüft am 28.12.2017.

AWMF: Leitlinien. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien.html>, zuletzt geprüft am 28.12.2017.

Axtell, Allison E.; Lee, Margaret H.; Bristow, Robert E.; Dowdy, Sean C.; Cliby, William A.; Raman, Steven et al. (2007): Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (4), S. 384–389. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7800.

Ayhan, A.; Celik, H.; Taskiran, C.; Bozdogan, G.; Aksu, T. (2003): Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. In: *European journal of gynaecological oncology* 24 (3-4), S. 223–232.

Bankhead, Clare R.; Kehoe, Sean T.; Austoker, Joan (2005): Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer. A systematic review. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 112 (7), S. 857–865. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00572.x.

Beral, Valerie (2007): Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. In: *The Lancet* 369 (9574), S. 1703–1710. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60534-0.

Beral V. et al. (2008): Ovarian cancer and oral contraceptives. Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. In: *The Lancet* 371 (9609), S. 303–314. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.

Biglia, Nicoletta; Sgandurra, Paola; Bounous, Valentina Elisabetta; Maggiorotto, Furio; Piva, Eleonora; Pivetta, Emanuele et al. (2016): Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. Analysis of prognostic factors and survival. In: *Ecancermedicalscience* 10, S. 639. DOI: 10.3332/ecancer.2016.639.

Burger, Robert A.; Brady, Mark F.; Bookman, Michael A.; Fleming, Gini F.; Monk, Bradley J.; Huang, Helen et al. (2011): Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. In: *The New England journal of medicine* 365 (26), S. 2473–2483. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390.

Buser, K. (2002): Einteilung und Klassifikation maligner Tumoren. In: Anita Margulies, Kathrin Fellingner, Thomas Kroner und Andrea Gaisser (Hg.): *Onkologische Krankenpflege*. 3., neu überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer, S. 33–41.

CDC - Ovarian Cancer Rates by Race and Ethnicity (2017). Online verfügbar unter <https://www.cdc.gov/cancer/ovarian/statistics/race.htm>, zuletzt aktualisiert am 01.01.2017, zuletzt geprüft am 21.12.2017.

Cetin, I.; Cozzi, V.; Antonazzo, P. (2008): Infertility as a cancer risk factor - a review. In: *Placenta* 29 Suppl B, S. 169–177. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.08.007.

Chan, J. K.; Urban, R.; Hu, J. M.; Shin, J. Y.; Husain, A.; Teng, N. N. et al. (2007): The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer. A study of 13918 patients. In: *Br J Cancer* 96 (12), S. 1817–1822. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603803.

Chang, Suk Joon; Bristow, Robert E.; Chi, Dennis S.; Cliby, William A. (2015): Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. In: *Journal of gynecologic oncology* 26 (4), S. 336–342. DOI: 10.3802/jgo.2015.26.4.336.

Chatterjee, S.; Chen, L.; Jones, N. L.; Buckley de Meritens, A.; Burke, W. M.; Tergas, A. I. et al. (2016): Use and efficacy of adjuvant chemotherapy for stage I ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 141, S. 109–110. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.295.

Chen, Ming; Jin, Ying; Bi, Yalan; Yin, Jie; Wang, Yongxue; Pan, Lingya (2014): A survival analysis comparing women with ovarian low-grade serous carcinoma to those with high-grade histology. In: *OncoTargets and therapy* 7, S. 1891–1899. DOI: 10.2147/OTT.S67812.

Cibula, D.; Widschwendter, M.; Májek, O.; Dusek, L. (2011): Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. In: *Human reproduction update* 17 (1), S. 55–67. DOI: 10.1093/humupd/dmq030.

Clark, T. G.; Stewart, M. E.; Altman, D. G.; Gabra, H.; Smyth, J. F. (2001): A prognostic model for ovarian cancer. In: *Br J Cancer* 85 (7), S. 944–952. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2030.

Collinson, F.; Qian, W.; Fossati, R.; Lissoni, A.; Williams, C.; Parmar, M. et al. (2014): Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (6), S. 1165–1171. DOI: 10.1093/annonc/mdu116.

Colombo, Nicoletta; Guthrie, David; Chiari, Stefania; Parmar, Mahesh; Qian, Wendi; Swart, Ann Marie et al. (2003): International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1. A randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute* 95 (2), S. 125–132.

Daly, M.; Orams, G. I. (1998): Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. In: *Seminars in oncology* 25 (3), S. 255–264.

Ditto, Antonino; Martinelli, Fabio; Bogani, Giorgio; Lorusso, Domenica; Carcangiu, Marialuisa; Chiappa, Valentina et al. (2015): Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer. Comparison to standard radical surgical procedures. In: *Gynecologic oncology* 138 (1), S. 78–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.004.

- Ditto, Antonino; Martinelli, Fabio; Reato, Claudio; Kusamura, Shigeky; Solima, Eugenio; Fontanelli, Rosanna et al. (2012): Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer. A prospective study. In: *Annals of surgical oncology* 19 (12), S. 3849–3855. DOI: 10.1245/s10434-012-2439-7.
- Du Bois, A.; Neijt, J. P.; Thigpen, J. T. (1999): First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 10 Suppl 1, S. 35–41.
- Du Bois, Andreas; Lück, Hans-Joachim; Meier, Werner; Adams, Hans-Peter; Möbus, Volker; Costa, Serban et al. (2003): A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute* 95 (17), S. 1320–1329.
- Du Bois, Andreas; Reuss, Alexander; Harter, Philipp; Pujade-Lauraine, Eric; Ray-Coquard, Isabelle; Pfisterer, Jacobus (2010): Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer. A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (10), S. 1733–1739. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3617.
- Du Bois, Andreas; Reuss, Alexander; Pujade-Lauraine, Eric; Harter, Philipp; Ray-Coquard, Isabelle; Pfisterer, Jacobus (2009): Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). In: *Cancer* 115 (6), S. 1234–1244. DOI: 10.1002/cncr.24149.
- Du Prel, Jean-Baptist; Röhrig, Bernd; Hommel, Gerhard; Blettner, Maria (2010): Choosing statistical tests. Part 12 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 107 (19), S. 343–348. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0343.
- Franco, Eduardo L.; Duarte-Franco, Eliane (2008): Ovarian cancer and oral contraceptives. In: *The Lancet* 371 (9609), S. 277–278. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60142-7.
- Gemer, O.; Gdalevich, M.; Ravid, M.; Piura, B.; Rabinovich, A.; Gasper, T. et al. (2009): A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non- optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 35 (10), S. 1109–1112. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.03.002.
- Goff, Barbara (2012): Symptoms associated with ovarian cancer. In: *Clinical obstetrics and gynecology* 55 (1), S. 36–42. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182480523.
- Green, J. A.; Berns, E. M. J. J.; Coens, C.; van Luijk, I.; Thompson-Hehir, J.; van Diest, P. et al. (2006): Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer. A multi-factorial analysis of the EORTC Gynaecological Cancer group (study 55865). In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 42 (15), S. 2539–2548. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.06.015.
- Harter, P.; Gnauert, K.; Hils, R.; Lehmann, T. G.; Fisseler-Eckhoff, A.; Traut, A.; Du Bois, A. (2007): Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. In:

International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society 17 (6), S. 1238–1244. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00931.x.

Högberg, T.; Carstensen, J.; Simonsen, E. (1993): Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 48 (1), S. 38–49. DOI: 10.1006/gyno.1993.1007.

Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie (2017): S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren, zuletzt geprüft am 17.02.2018.

Hunn, Jessica; Rodriguez, Gustavo C. (2012): Ovarian cancer. Etiology, risk factors, and epidemiology. In: *Clinical obstetrics and gynecology* 55 (1), S. 3–23. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31824b4611.

Hyman, David M.; Zhou, Qin; Iasonos, Alexia; Grisham, Rachel N.; Arnold, Angela G.; Phillips, Mary F. et al. (2012): Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. In: *Cancer* 118 (15), S. 3703–3709. DOI: 10.1002/cncr.26655.

ICON (2002): Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer. The ICON3 randomised trial. In: *The Lancet* 360 (9332), S. 505–515. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09738-6.

Jordan, Susan J.; Green, Adèle C.; Whiteman, David C.; Moore, Suzanne P.; Bain, Christopher J.; Gertig, Dorota M.; Webb, Penelope M. (2008): Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers. A comparative epidemiological analysis. In: *International journal of cancer* 122 (7), S. 1598–1603. DOI: 10.1002/ijc.23287.

Kaban, Alpaslan; Topuz, Samet; Saip, Pinar; Sözen, Hamdullah; Salihoğlu, Yavuz (2017): Prognostic Factors in Patients Undergoing Primary Cytoreductive Surgery for FIGO Stage IIIC Ovarian, Tubal or Peritoneal Cancer. In: *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.07.026.

Kang, Woo Dae; Choi, Ho Sun; Kim, Seok Mo (2010): Value of serum CA125 levels in patients with high-risk, early stage epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 116 (1), S. 57–60. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.09.019.

Keum, NaNa; Greenwood, Darren C.; Lee, Dong Hoon; Kim, Rockli; Aune, Dagfinn; Ju, Woong et al. (2015): Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. In: *Journal of the National Cancer Institute* 107 (2). DOI: 10.1093/jnci/djv088.

Kim, Hee Seung; Park, Noh-Hyun; Chung, Hyun Hoon; Kim, Jae Weon; Song, Yong-Sang; Kang, Soon-Beom (2008): Serum CA-125 level after 6 cycles of primary adjuvant chemotherapy is a useful prognostic factor for complete responders' survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. In: *Onkologie* 31 (6), S. 315–320. DOI: 10.1159/000131270.

Kitchener, Henry C. (2005): Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of stage 1 ovarian cancer. In: *Cancer treatment reviews* 31 (4), S. 323–327. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.04.003.

Klar, M.; Hasenburg, A.; Hasanov, M.; Hilpert, F.; Meier, W.; Pfisterer, J. et al. (2016): Prognostic factors in young ovarian cancer patients. An analysis of four prospective phase III intergroup trials of

the AGO Study Group, GINECO and NSGO. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 66, S. 114–124. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.014.

Kosary, C. L. (1994): FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system. An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. In: *Seminars in surgical oncology* 10 (1), S. 31–46.

Koushik, Anita; Grundy, Anne; Abrahamowicz, Michal; Arseneau, Jocelyne; Gilbert, Lucy; Gotlieb, Walter H. et al. (2017): Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. In: *Cancer causes & control : CCC* 28 (5), S. 393–403. DOI: 10.1007/s10552-016-0848-9.

Kreienberg, Rolf; Bois, Andreas; Pfisterer, Jacobus; Schindelmann, Sabine; Schmalfeldt, Barbara (2009): Management des Ovarialkarzinoms. Interdisziplinäres Vorgehen. Heidelberg: Springer (Onkologie aktuell). Online verfügbar unter <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-540-68857-0.pdf>, zuletzt geprüft am 18.09.2017.

Kurman, Robert J. (Hg.) (2014): WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th edition. Lyon: IARC (World Health Organization classification of tumours, 4).

Leitlinienprogramm Onkologie. Online verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>, zuletzt geprüft am 28.12.2017.

Leitzmann, Michael F.; Koebnick, Corinna; Danforth, Kim N.; Brinton, Louise A.; Moore, Steven C.; Hollenbeck, Albert R. et al. (2009): Body mass index and risk of ovarian cancer. In: *Cancer* 115 (4), S. 812–822. DOI: 10.1002/cncr.24086.

Licaj, Idlir; Jacobsen, Bjarne Koster; Selmer, Randi Marie; Maskarinec, Gertraud; Weiderpass, Elisabete; Gram, Inger Torhild (2017): Smoking and risk of ovarian cancer by histological subtypes. An analysis among 300 000 Norwegian women. In: *British journal of cancer* 116 (2), S. 270–276. DOI: 10.1038/bjc.2016.418.

Liu, Zhen; Zhang, Ting-Ting; Zhao, Jing-Jing; Qi, Su-Fen; Du, Pei; Liu, Dian-Wu; Tian, Qing-Bao (2015): The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. In: *Japanese journal of clinical oncology* 45 (12), S. 1107–1115. DOI: 10.1093/jjco/hyv150.

Luo, Hui; Xu, Xiaohui; Ye, Miaomiao; Sheng, Bo; Zhu, Xueqiong (2018): The prognostic value of HER2 in ovarian cancer. A meta-analysis of observational studies. In: *PloS one* 13 (1), e0191972. DOI: 10.1371/journal.pone.0191972.

Maas, H. A. A. M.; Kruitwagen, R. F. P. M.; Lemmens, V. E. P. P.; Goey, S. H.; Janssen-Heijnen, M. L. G. (2005): The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer. A population-based study. In: *Gynecologic oncology* 97 (1), S. 104–109. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.12.026.

Markman, Maurie; Lewis, John L.; Saigo, Patricia; Hakes, Thomas; Rubin, Stephen; Jones, Walter et al. (1993): Impact of Age on Survival of Patients with Ovarian Cancer. In: *Gynecologic oncology* 49 (2), S. 236–239. DOI: 10.1006/gyo.1993.1113.

Nam, Eun Ji; Yun, Mi Jin; Oh, Young Taik; Kim, Jae Wook; Kim, Jae Hoon; Kim, Sunghoon et al. (2010): Diagnosis and staging of primary ovarian cancer. Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. In: *Gynecologic oncology* 116 (3), S. 389–394. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.059.

- Neijt, J. P.; Engelholm, S. A.; Tuxen, M. K.; Sorensen, P. G.; Hansen, M.; Sessa, C. et al. (2000): Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (17), S. 3084–3092. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3084.
- Olsen, Catherine M.; Green, Adèle C.; Whiteman, David C.; Sadeghi, Shahram; Kolahdooz, Fariba; Webb, Penelope M. (2007): Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 43 (4), S. 690–709. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.010.
- Olson, S. H.; Mignone, L.; Nakraseive, C.; Caputo, T. A.; Barakat, R. R.; Harlap, S. (2001): Symptoms of ovarian cancer. In: *Obstetrics and gynecology* 98 (2), S. 212–217.
- Oza, Amit M.; Cook, Adrian D.; Pfisterer, Jacobus; Embleton, Andrew; Ledermann, Jonathan A.; Pujade-Lauraine, Eric et al. (2015): Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7). Overall survival results of a phase 3 randomised trial. In: *The Lancet Oncology* 16 (8), S. 928–936. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
- Ozols, Robert F.; Bundy, Brian N.; Greer, Benjamin E.; Fowler, Jeffrey M.; Clarke-Pearson, Daniel; Burger, Robert A. et al. (2003): Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (17), S. 3194–3200. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.153.
- Panici, Pierluigi Benedetti; Maggioni, Angelo; Hacker, Neville; Landoni, Fabio; Ackermann, Sven; Campagnutta, Elio et al. (2005): Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer. A randomized clinical trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 97 (8), S. 560–566. DOI: 10.1093/jnci/dji102.
- Perren, Timothy J.; Swart, Ann Marie; Pfisterer, Jacobus; Ledermann, Jonathan A.; Pujade-Lauraine, Eric; Kristensen, Gunnar et al. (2011): A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. In: *The New England journal of medicine* 365 (26), S. 2484–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799.
- Psyrrri, Amanda; Kassab, Mohamad; Yu, Ziwei; Bamias, Aris; Weinberger, Paul M.; Markakis, Sonia et al. (2005): Effect of epidermal growth factor receptor expression level on survival in patients with epithelial ovarian cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 11 (24 Pt 1), S. 8637–8643. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1436.
- RKI (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 8. Ausg. Berlin (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes), zuletzt geprüft am 18.09.2017.
- RKI (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010. Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 9. Ausg.: Robert Koch-Inst; GEKID (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Online verfügbar unter http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf, zuletzt geprüft am 18.09.2017.
- RKI (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister

in Deutschland e.V. 10. Ausg.: Robert Koch-Inst; GEKID (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Online verfügbar unter http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf, zuletzt geprüft am 18.09.2017.

RKI (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014.

Sabatier, Renaud; Calderon, Benoît; Lambaudie, Eric; Chereau, Elisabeth; Provansal, Magali; Cappiello, Maria-Antonietta et al. (2015): Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly. A case-control study. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 25 (5), S. 815–822. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000418.

Salehin, Darius (2007): Das Ovarialkarzinom - Eine interdisziplinäre Herausforderung, zuletzt geprüft am 22.12.2017.

Schmoll, Hans-Joachim; Höffken, Klaus; Possinger, Kurt (Hg.) (1999): Kompendium internistische Onkologie. 3., völlig überarb. und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.

Shi, Li-feng; Wu, Yan; Li, Cai-yun (2016): Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 23 (4), S. 417–424. DOI: 10.1097/GME.0000000000000550.

Spiestersbach, Albert; Röhrig, Bernd; Du Prel, Jean-Baptist; Gerhold-Ay, Aslihan; Blettner, Maria (2009): Descriptive statistics. The specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 106 (36), S. 578–583. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0578.

Stålberg, K.; Svensson, T.; Lönn, S.; Kieler, H. (2014): The influence of comorbidity on mortality in ovarian cancer patients. In: *Gynecologic oncology* 133 (2), S. 298–303. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.024.

Stark, Dan; Nankivell, Matthew; Pujade-Lauraine, Eric; Kristensen, Gunnar; Elit, Lorraine; Stockler, Martin et al. (2013): Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer. Quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. In: *The Lancet Oncology* 14 (3), S. 236–243. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70567-3.

Svolgaard, Olivia; Lidegaard, Ojvind; Nielsen, Marie Louise S.; Nedergaard, Lotte; Mosgaard, Berit J.; Lidang, Marianne et al. (2014): Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 93 (3), S. 256–260. DOI: 10.1111/aogs.12322.

Thigpen, T.; Brady, M. F.; Omura, G. A.; Creasman, W. T.; McGuire, W. P.; Hoskins, W. J.; Williams, S. (1993): Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. In: *Cancer* 71 (2 Suppl), S. 606–614.

TINGULSTAD, S. (2003): Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. In: *Obstetrics & Gynecology* 101 (5), S. 885–891. DOI: 10.1016/S0029-7844(03)00123-6.

Toss, Angela; Tomasello, Chiara; Razzaboni, Elisabetta; Contu, Giannina; Grandi, Giovanni; Cagnacci, Angelo et al. (2015): Hereditary ovarian cancer. Not only BRCA 1 and 2 genes. In: *BioMed research international* 2015, S. 341723. DOI: 10.1155/2015/341723.

Trimbos, Baptist; Timmers, Petra; Pecorelli, Sergio; Coens, Corneel; Ven, Koen; van der Burg, Maria; Casado, Antonio (2010): Surgical staging and treatment of early ovarian cancer. Long-term analysis

from a randomized trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 102 (13), S. 982–987. DOI: 10.1093/jnci/djq149.

Trimbos, J. Baptist (2011): Lymphadenectomy in ovarian cancer. Standard of care or unnecessary risk. In: *Current opinion in oncology* 23 (5), S. 507–511. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834847e7.

Trimbos, J. Baptist; Parmar, Mahesh; Vergote, Ignace; Guthrie, David; Bolis, Giorgio; Colombo, Nicoletta et al. (2003a): International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial. Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. In: *Journal of the National Cancer Institute* 95 (2), S. 105–112.

Trimbos, J. Baptist; Vergote, Ignace; Bolis, Giorgio; Vermorken, Jan B.; Mangioni, Constantino; Madronal, Caterina et al. (2003b): Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 95 (2), S. 113–125.

Tumorzentrum Regensburg. Online verfügbar unter <http://www.tumorzentrum-regensburg.de/>, zuletzt geprüft am 23.12.2017.

UICC: TNM History, Evolution and Milestones, zuletzt geprüft am 13.02.2018.

Walsh, Tom; Casadei, Silvia; Lee, Ming K.; Pennil, Christopher C.; Nord, Alex S.; Thornton, Anne M. et al. (2011): Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (44), S. 18032–18037. DOI: 10.1073/pnas.1115052108.

Winter-Roach, Brett A.; Kitchener, Henry C.; Dickinson, Heather O. (2009): Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub3.

Winter-Roach, Brett A.; Kitchener, Henry C.; Lawrie, Theresa A. (2012): Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub4.

Wittekind, Christian (2017): TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 8th: Wiley-VCH.

World Health Organization (2018): Who we are, what we do. Online verfügbar unter <http://www.who.int/about/en/>, zuletzt aktualisiert am 13.02.2018, zuletzt geprüft am 13.02.2018.

Zwiener, Isabella; Blettner, Maria; Hommel, Gerhard (2011): Survival analysis. Part 15 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (10), S. 163–169. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0163.

Danksagung

Frau PD Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke gilt mein besonderer Dank für die Übernahme der Rolle der Doktormutter und der ersten Gutachterin. Als Institutsleiterin des Tumorzentrums Regensburg gab mir Fr. Prof. Dr. Klinkhammer-Schalke die Möglichkeit, diese Dissertation zu verfassen und unterstützte mich stets durch konstruktive Vorschläge. Ebenso bedanke ich mich bei Hr. Prof. Dr. Fürst für sein Engagement und die Zeit, die er für die Erstellung des Zweitgutachtens und der Durchführung der mündlichen Dissertationsprüfung für mich erübrigte.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer am Tumorzentrum Regensburg, Hr. Dr. Michael Gerken bedanken, welcher während der Erstellung dieser Dissertation eine unverzichtbare Unterstützung war. Hr. Dr. Gerken stand mir in zahlreichen Treffen herzlich, geduldig, umfangreich und fachlich exzellent bei.

Ein weiterer besonders herzlicher Dank gilt meiner Familie, die mich immer uneingeschränkt auf meinem Weg durch das Studium und die Promotion begleitete und in anstrengenden Phasen eine wichtige mentale Unterstützung darstellte.

ERKLÄRUNG ZUM PROMOTIONSVERFAHREN

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Name: Totzauer
Vorname: Sina Karolina
geb. am: 24.06.1991
in: Altötting

Ich erkläre,

- Z dass ich den **Doktorgrad der Zahnheilkunde** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- Z dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des **zahnmedizinischen Doktorgrades** zugelassen bin
- Z dass ich die **zahnmedizinische Doktorprüfung** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe

Außerdem erkläre ich,

- Z dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- Z dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)