

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

Therapieabhängiges Überleben beim rezidierten Ovarialkarzinom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Franziska Haslbeck

2020

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

Therapieabhängiges Überleben beim rezidierten Ovarialkarzinom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Franziska Haslbeck

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Risikofaktoren und Ätiologie	4
1.3 Klinik und klinische Diagnostik	4
1.4 Prognosefaktoren	5
1.4.1 Tumorausbreitung und Tumorstadium	5
1.4.2 Postoperativer Tumorrest	6
1.4.3 Prognose.....	7
1.5 Therapie des primären Ovarialkarzinoms	7
1.5.1 Operative Primärtherapie.....	7
1.5.2 Systemische Primärtherapie.....	8
1.6 Das rezidierte Ovarialkarzinom.....	8
1.6.1 Alte kalendarische Einteilung	9
1.6.2 Rezidivtherapie	9
1.6.3 Operative Rezidivtherapie	10
1.6.4 Systemische Rezidivtherapie	10
1.7 Fragestellung	11
2. Patienten und Methode	12
2.1 Studiendesign	12
2.2 Datengrundlage	12
2.3 Einschlusskriterien.....	12
2.4 Dokumentierte klinische und histopathologische Befunde	13
2.5 Statistische Methoden und Analysen.....	14
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	16
3.1.1 Betrachtungszeitraum	16
3.1.2 Verteilung histologischer Befunde.....	17
3.1.3 Grundkollektiv der Ovarialkarzinome.....	18
3.2. Befunde bei Erstdiagnose.....	19
3.2.1 Alter bei Erstdiagnose.....	19
3.2.2 Histologische Befunde bei Erstdiagnose.....	20
3.2.3 Stadium und Grading bei Erstdiagnose.....	20
3.3. Therapie der Ovarialkarzinome.....	21
3.3.1 Primärtherapie der Ovarialkarzinome	21
3.3.1.1 Primär operative Therapie.....	21
3.3.1.2 Primäre Chemotherapie	23

3.4	Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom.....	24
3.5	Rezidive	25
3.5.1	Grundkollektiv und Rezidivraten	26
3.5.2	Befunde der Patientinnen mit Ovarialkarzinom-Rezidiv und Vergleich mit Nicht-Rezidiven ...	29
3.5.2.1	Befunde der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Rezidiv	29
3.5.2.2	Vergleich der Primärbefunde bei Patientinnen mit und ohne Rezidiv	30
3.5.3	Tumorausbreitung im Rezidiv.....	33
3.6	Therapie der Ovarialkarzinom-Rezidive	34
3.6.1	Übersicht der Rezidivtherapie	34
3.6.2	Operative Therapie im Rezidiv.....	36
3.6.3	Chemotherapie im Rezidiv.....	39
3.6.4	Verteilung der Patientencharakteristika in den Therapiegruppen	39
3.6.5	Verteilung der Patientencharakteristika und Chemo-Protokolle in den Therapiegruppen unter operierten Patienten	43
3.6.6	Verteilung der Patientencharakteristika nach Chemotherapie unter nicht-operierten Patienten	46
3.7	Gesamtüberleben der Patientinnen nach Rezidiv	49
3.7.1	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv insgesamt.....	49
3.7.1.1	Anteil der Frühverstorbenen	50
3.7.2	Gesamtüberleben nach Altersgruppen	51
3.7.3	Gesamtüberleben nach zeitlichem Abstand nach Primärdiagnose.....	53
3.7.4	Gesamtüberleben nach Histologie	55
3.7.5	Gesamtüberleben nach Grading des Primärtumors.....	57
3.7.6	Gesamtüberleben der Patienten mit Peritonealkarzinose.....	59
3.7.7	Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer Metastase.....	61
3.7.8	Gesamtüberleben nach Angabe einer extraabdominellen Lokalisation einer Metastase	63
3.7.9	Gesamtüberleben nach Tumorausbreitung in der Leber	65
3.7.10	Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten	67
3.8	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie unter Einschluss aller Patienten.....	70
3.8.1	Gesamtüberleben in den Therapiegruppen	70
3.8.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Therapieprotokoll der operierten und nicht operierten	73
3.9	Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben.....	76
3.9.1	Gesamtüberleben nach Therapiegruppe univariabel (Cox_Regression).....	76
3.9.2	Gesamtüberleben nach Therapiegruppe multivariabel (Cox_Regression)	78
3.9.3	Gesamtüberleben nach Chemotherapiegruppe uni- und multivariabel (Cox_Regression) getrennt für Operierte und Nicht-Operierte	80
3.9.4	Gesamtüberleben nach Therapie und Chemotherapiegruppe unter Ausschluss früh verstorbener Patientinnen (Sensitivitätsanalyse)	82
4.	Diskussion	85

4.1 Hintergrund und Fragestellung der vorliegenden Untersuchung	85
4.2 Patientencharakteristika	86
4.3 Therapie des primären Ovarialkarzinom	86
5.4 Rezidivkollektiv und prognostische Faktoren	88
5.5 Therapie im Rezidiv	89
5.6 Vergleich der Chemotherapieprotokolle im Rezidiv	92
5.7 Chirurgische Intervention im Rezidiv	98
5. Zusammenfassung	101
6. Tabellenverzeichnis	105
7. Abbildungsverzeichnis	107
8. Literaturverzeichnis	108
9. Danksagung	114

1. Einleitung

In Deutschland erkranken jedes Jahr mehr als 7000 Frauen am Eierstockkrebs (Tab.1) wie den Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts zu entnehmen ist. Das Ovarialkarzinom stellt den dritthäufigsten Genitalkrebs der Frau dar (Abb. 1) (1). Das Ovarialkarzinom hat eine sehr hohe Mortalitätsrate und stellt in der gynäkologischen Onkologie eine große Herausforderung dar. Die Primärdiagnose erfolgt oft erst in fortgeschrittenen Stadien, da effektive Screeningmethoden fehlen (2). Dadurch verschlechtert sich die Prognose und Mortalität dieser Erkrankung. Auch wenn auf dem Gebiet der primären Therapie des Ovarialkarzinoms Erfolge verzeichnet werden können, sind die Rezidivraten hoch (3). Die Rezidive des klassischen Ovarialkarzinoms sind sowohl durch eine schlechte Prognose als auch ein schlechtes Gesamtüberleben gekennzeichnet. Umso wichtiger ist die Verbesserung der operativen und medikamentösen Rezidivtherapie um sowohl die Lebensdauer nach einem Rezidiv zu erhöhen, als auch die Lebensqualität und die Prognose zu verbessern. Die vorliegende Arbeit untersucht die therapieabhängigen Faktoren, die auf das Überleben insbesondere beim rezidierten Ovarialkarzinom Einfluss nehmen.

1.1 Epidemiologie

Die in 1.1 verwendeten Tabellen und Abbildungen stammen aus der 12. Ausgabe der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland 2015/2016“ des Robert Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (1).

Von den gynäkologischen Krebserkrankungen ist das Ovarialkarzinom der dritthäufigste Genitalkrebs der Frau und steht an achter Stelle nach Mamma-, Kolon-, Lungen-, Endometriumkarzinom, malignem Melanom, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Non-Hodgkin-Lymphom (Abb.1).

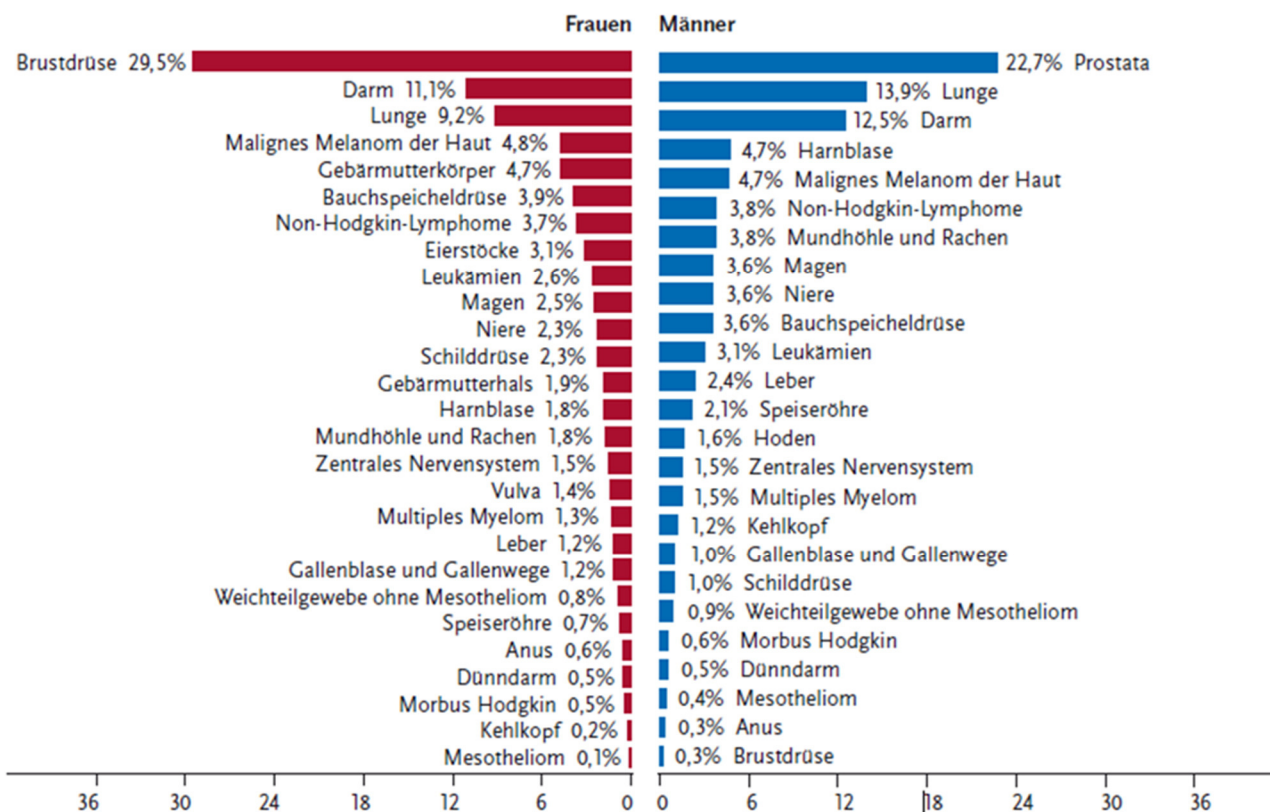


Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs), RKI, Krebs in Deutschland 2016, 12. Ausgabe/2019, S.17, Abb. 3.0.1

Von den Krebserkrankungen des weiblichen Genitales hat es die höchste Mortalitätsrate (Tab. 1). Im Jahr 2016 sind in Deutschland gemäß den Daten des Robert-Koch-Instituts 7.350 Frauen in Deutschland an Eierstockkrebs erkrankt, wobei eine rückläufige Tendenz zum Jahr 2015 erkennbar ist.

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Ovarialkarzinoms für Deutschland 2016, ICD-10 C 56.0, RKI, Krebs in Deutschland 2016, 12. Ausgabe/2019, Kapitel 3.21 „Eierstöcke“, S 94, Tab. 3.21.1

Inzidenz	2015	2016	Prognose für 2020
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	7.760	7.350	7.000
rohe Erkrankungsrate ¹	18,7	17,6	16,7
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	11,8	11,1	10,1
mittleres Erkrankungsalter ³	68	68	
Mortalität	2015	2016	2017
	Frauen	Frauen	Frauen
Sterbefälle	5.431	5.486	5.373
rohe Sterberate ¹	13,1	13,1	12,8
standardisierte Sterberate ^{1,2}	6,9	6,9	6,6
mittleres Sterbealter ³	75	75	75
Prävalenz und Überlebensraten		5 Jahre	10 Jahre
		Frauen	Frauen
Prävalenz		22.400	35.900
absolute Überlebensrate (2015–2016) ⁴		40 (35–46)	29 (26–37)
relative Überlebensrate (2015–2016) ⁴		43 (38–50)	35 (30–43)

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Vom Ovarialkarzinom sind vor allem ältere Frauen betroffen (Abb. 2), so steigt die Erkrankungsrate bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 70 Jahre. Histologisch handelt es sich zum überwiegenden Teil um mittel bis schlecht differenzierte seröse Adenokarziome. Bedingt durch die häufig erst späte Diagnose des Ovarialkarzinoms sind die Überlebensraten eher schlecht. Die relative 5 Jahres-Überlebensrate beträgt 38-50% (Tab. 1).

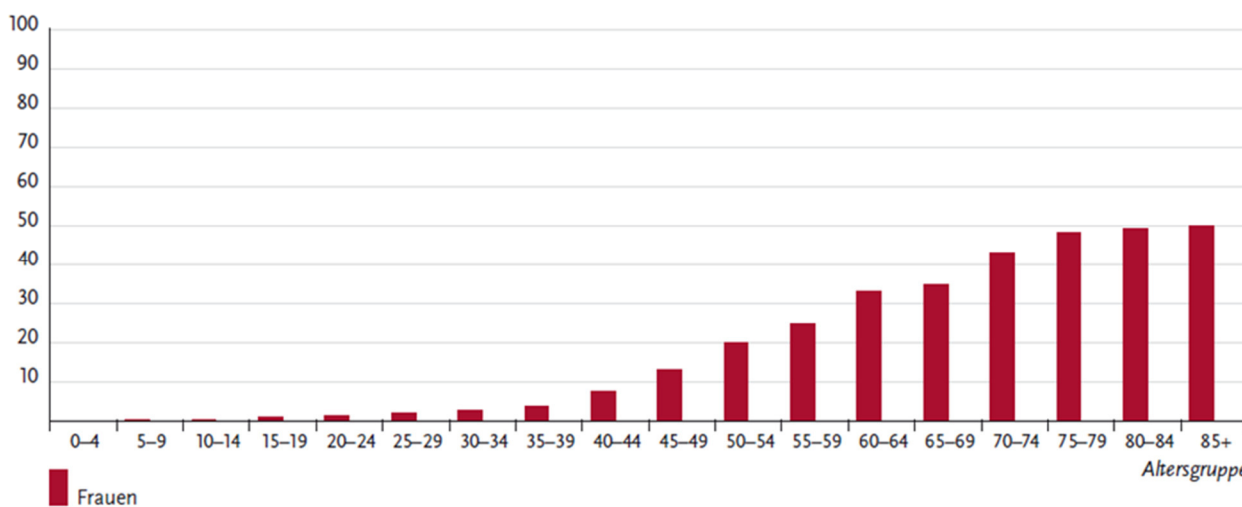


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C54 –C55, Deutschland 2015 – 2016 je 100.000, Krebs in Deutschland 2016, 12. Ausgabe/2019, Kapitel 3.21 „Eierstöcke“, S 95, Abb. 3.21.2

1.2 Risikofaktoren und Ätiologie

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Abb. 2). 90% der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf. Daneben spielt eine genetische und familiäre Prädisposition eine wichtige Rolle. So beträgt der Anteil der genetisch bedingten Ovarialkarzinome etwa 10%, wobei dem familiären Mamma- und Ovarialkarzinom ein autosomal-dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz zugrunde liegt. Am häufigsten betroffen sind dabei die Tumor-Suppressorgene BRCA1, gefolgt von BRCA2. Das Risiko für Mutationsträgerinnen an einem Ovarialkarzinom zu erkranken ist um bis zu 50% erhöht (4). Nach abgeschlossener Familienplanung erweist sich deshalb eine beidseitige Adnektomie bei Trägerinnen einer BRCA1-Mutation als sinnvoll (5).

Es ist noch nicht vollkommen geklärt wie das Ovarialkarzinom entsteht. Als eine mögliche Ursache kommen wiederholte Verletzungen des Oberflächenepithels des Ovars in Frage, wie sie bei der Ovulation entstehen und woraus sich Wachstumsvorgänge und Zysten bilden können. Daher wirken Faktoren wie die Einnahme der Pille (6), die eine Ovulation längerfristig unterdrücken einer Krankheitsentstehung entgegen.

Nicht nur die Einnahme von oralen Kontrazeptiva wirkt protektiv gegen die Entstehung eines Ovarialkarzinoms, sondern auch Schwangerschaften und Stillzeiten gelten vor allem bei älteren Frauen als risikoreduzierender Faktor (7). Eine Hormonersatztherapie dagegen scheint das Risiko eines Ovarialkarzinoms dagegen zu erhöhen (8), ebenso dauerhafte ovulatorische Zyklen, Infertilität und Nulliparität. Neben ethnischen gibt es auch Umweltfaktoren wie Asbest (9), die das Risiko eines Ovarialkarzinom erhöhen.

1.3 Klinik und klinische Diagnostik

Das Ovarialkarzinom gilt als „Problemkarzinom“, unter anderem, weil es als stummes Karzinom sehr lange symptomarm ist und erst in fortgeschrittenem Stadium (FIGO III) erstdiagnostiziert wird (2). Spätsymptome sind vor allem die Zunahme des Bauchumfangs durch Aszites und Stuhlunregelmäßigkeiten durch Darmbefall. Sowohl Obstipation als auch Durchfälle, Bleistiftstühle und Meteorismus können unspezifische Symptome für ein Ovarialkarzinom sein. Weiterhin kann eine Kachexie mit charakteristischerweise eingefallenem Gesicht (Facies ovarica) auftreten (10).

Frühsymptome fehlen und es gibt bisher keine effektive Screeningmethode zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms (11). Nach der S3-Leitlinie sollte besonders bei Auftreten von wiederkehrenden oder anhaltenden uncharakteristischen Beschwerden wie Blähungen, Völlegefühl, unklaren abdominellen Schmerzen oder Beschwerden und Zunahme der Miktionsfrequenz bei Frauen über 50 Jahren Anlass zur Einleitung einer Diagnostik sein, insbesondere wenn eine familiäre Belastung vorliegt, oder bei entsprechender Klinik der Verdacht auf ein Rezidiv oder einen Progress besteht.

Als Standard hat sich eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung durchgesetzt. Zur Abklärung von ovariellen Raumforderungen ist eine sonografische Bildgebung sinnvoll. Bei spezielleren Fragestellungen ist eine weiterführende sonografische beziehungsweise radiologische Diagnostik zweckdienlich. Wenn aufgrund einer Erhöhung des Tumormarkers CA 125 der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, kann eine weiterführende apparative Diagnostik durchgeführt werden. Es hat sich in Bezug auf die Einleitung einer Rezidivtherapie allerdings gezeigt, dass mit einem frühen Therapiebeginn kein Überlebensvorteil erzielt wird (12).

1.4 Prognosefaktoren

Es gibt in der Literatur konträre Angaben bezüglich der Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms. Ob diese Faktoren von denen bisher eine Vielzahl identifiziert worden sind, als echte Prognosefaktoren zu bewerten sind, ist wegen ungenügender Daten bezüglich deren Stellenwert noch Gegenstand der Forschung (13).

Folgende Prognosefaktoren haben sich nach den S3 Leitlinien etabliert:

Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ, Tumorgrading und leitliniengerechte Therapie (11).

1.4.1 Tumorausbreitung und Tumorstadium

Bei der Tumorausbreitung werden eine peritoneale, lymphogene und hämatogene Metastasierung unterschieden. Am häufigsten ist die peritoneale Metastasierung, besonders des Douglas-Raumes mit Infiltration des Kolons. Der Lymphabfluss der Ovarien erfolgt zu den pelvinen, paraaortalen und parakavalen Lymphknoten. Ein Ovarialkarzinom kann in eher seltenen Fällen auch hämatogen in Leber, Lunge, Knochen und das Gehirn metastasieren (10).

Das Tumorstadium als Prognosefaktor für die Überlebensrate ist in verschiedenen Studien untersucht und belegt worden (14,15). Durch das Fehlen von Frühsymptomen wird das Ovarialkarzinom meist spät primärdiagnostiziert (2). Um das Tumorstadium zu bestimmen ist neben der bildgebenden Diagnostik auch der intraoperative und histologische Befund bedeutend. Neben Therapieplanung dient das Stadium auch zur Abschätzung der Prognose.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation und FIGO-Stadium

TNM-Klassifikation	FIGO-Stadium	Beschreibung
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	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
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Metastasen \leq 10 mm
N1b	IIIA1ii	Metastasen $>$ 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens \leq 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	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
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguß mit positiver Zytologie
M1b	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)

1.4.2 Postoperativer Tumorrest

In der Literatur sind die Ergebnisse der Untersuchungen und Analysen über den postoperativen Tumorrest als entscheidender unabhängiger Prognosefaktor einheitlich und übereinstimmend (16–23). Es konnte in der Metaanalyse nach Bristow 2002 (16) gezeigt werden, dass Patientinnen im Stadium FIGO III und IV ohne makroskopischen Tumorrest eine bessere Prognose hatten, gefolgt von Patientinnen mit Tumorresten von $<$ 1cm. In jener Analyse basierend auf 53 Studien mit 6885 Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung (FIGO III/IV) und primäre Operation gefolgt

von adjuvanter Chemotherapie bei maximaler Tumorreduktion von 75% ein medianes Gesamtüberleben von 33,9 Monaten. Bei einer Tumorreduktion von weniger als 25% war das mediane Überleben schlechter (22,7 Monate). Eine 10%ige Tumorreduktion entsprach einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 5,5% (13,16). Unter Berücksichtigung der Komorbiditäten soll daher möglichst immer eine Komplettresektion (R0-Resektion) angestrebt werden (18,21). Pathophysiologisch zeigen größere Tumorreste eine geringe Vaskularisation, zentrale Hypoxie und Nekrose, wodurch die Anzahl sich teilender Zellen abnimmt. Die Wirksamkeit der Chemotherapie nimmt dadurch ab, da diese ihre Wirksamkeit bei sich schnell teilenden Zellen zeigt (2).

1.4.3 Prognose

Durch das Fehlen von Frühsymptomen und die späte Diagnose ist die Prognose beim Ovarialkarzinom nicht besonders gut. Trotz großer Bemühungen auf therapeutischem Gebiet beträgt das 5-Jahres-Überleben in fortgeschrittenen Stadien 30-40% im FIGO-Stadium III und nur 10-20% im FIGO-Stadium IV. Wenn die Primärdiagnose in frühen Stadien gestellt wird, ist die Prognose besser (24). In unten dargestellter Tabelle sind die 5-Jahres-Überlebensraten nach FIGO aufgezeigt. Auch in der Literatur wird bei fortgeschrittenen FIGO-Stadium ein schlechteres Gesamtüberleben berichtet.

Tabelle 3: 5-Jahresüberleben nach FIGO, Tumorzentrum Regensburg, Jahresbericht 2015, S. 155 (24)

FIGO-Stadium	5-JÜR
I	75-90%
II	60-70%
III	30-40%
IV	10-20%

1.5 Therapie des primären Ovarialkarzinoms

Die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms besteht nach den S3-Leitlinien aus zwei Grundpfeilern (11). Zum einen die operative Therapie gefolgt von einer systemischen Therapie, die aus einer adjuvanten Chemotherapie besteht.

1.5.1 Operative Therapie

Die Operation hat zum Ziel die Diagnose zu sichern, im Rahmen eines Stagings das Tumorstadium zu erfassen und das Ovarialkarzinom operativ zu behandeln. Dabei sollte insbesondere beim

fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine makroskopische Komplettresektion erzielt werden (11)

In frühen Stadien ist ein Fertilitätserhalt möglich. So kann bei sicherer Diagnose eines Ovarialkarzinoms im Stadium FIGO IA Grad1 -ggf. 2- unter Beachtung der Prognosefaktoren, sofern ein adäquates Staging vorausgegangen ist ein solches Operationsverfahren gewählt werden.

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom wird mit einer radikalen und oft multiviszeralen Operation behandelt, auf die eine adjuvante systemische zytostatische Therapie folgt. Die multiviszeralen Resektionen können mittels Längslaparotomie die Genitalorgane (Hysterektomie, beidseitige Adnexexstirpation), den Darm, Oberbauchorgane (Milz, Leber, Pankreas), Teilresektionen von Nachbarorganen (Blase, evtl. AP-Anlage), Omentektomie, beidseitige systemische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Desweiteren sollte die gesamte Abdominalhöhle inspiziert und palpiert, eine Zytologie angefertigt und multiple Peritonealbiopsien entnommen werden (11).

1.5.2 Systemische Therapie

Der zweite Grundpfeiler zur Therapie des Ovarialkarzinoms ist die adjuvante platinhaltige Chemotherapie. Heutiger Standard beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist eine systemische Therapie bestehend aus 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. alle 3 Wochen direkt im Anschluss an die Operation (11).

Cisplatin wurde durch Carboplatin ersetzt. Grund hierfür war bei gleicher Wirksamkeit ein unterschiedliches Toxizitätsmuster. Cisplatin hat ein hohes Toxizitätspotential für das Auftreten von Chemotherapie bedingten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und andere gastrointestinale Beschwerden (25). In den 90er Jahren durchgeführte Studien zeigten unter Therapie mit Cisplatin/Paclitaxel eine weitergehende Erhöhung der Remissionsraten und Überlebenszeiten als unter Cisplatin/Cyclophosphamid (2). Kombination mit dem Antikörper Bevacizumab parallel zur Chemotherapie ist möglich (11).

1.6 Das rezidierte Ovarialkarzinom

Die alte kalendarische Einteilung, bei der ausschließlich das Platin-freie Intervall berücksichtigt wird, ist in der Leitlinie von 2016 (11) verlassen worden. Sie ist für zukünftige Therapieentscheidungen nicht mehr ausreichend und dient nur noch dazu, Daten retrospektive vergleichen zu können.

Grund hierfür ist, dass die Art der Rezidivbehandlung von mehreren Faktoren abhängig ist. Dazu zählen Präferenzen der Patientinnen, das Alter, genetische Faktoren und die Gabe von antiangiogenetischen Substanzen und PARP-Inhibitoren, sowie tumorbiologische Aspekte.

1.6.1 Alte kalendarische Einteilung

Die alte kalendarische Einteilung (26) mit einem fixen Cut-off-Datum von 6 Monaten , bei der ausschließlich das Platin-freie Intervall berücksichtigt wird ist in der Leitlinie von 2016 verlassen worden.

- *Platin-sensitiv*: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.
 - partiell platin-sensitiv: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line Chemotherapie an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.
- *Platin-resistent*: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie.
 - Platin-refraktär: Erkrankung spricht nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.

Heute wird vielmehr unter Berücksichtigung der in 1.6.2 aufgezählten Faktoren eine Unterscheidung in Bezug auf die Eignung des Rezidivs zu einer platinhaltigen Therapie getroffen (11):

- *Platin-geeignet*
- *Nicht-Platin-geeignet*

1.6.2 Rezidivtherapie

Die Diagnose eines Rezidivs oder eines Progresses wird anhand klinischer, sonografischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt (11, 27). Besteht der Verdacht auf ein Rezidiv aufgrund eines Anstiegs des Tumormarkers bei Symptommfreiheit der Patientin, soll keine Rezidivbehandlung eingeleitet werden (28).

Das therapeutische Vorgehen im Rezidiv ist von mehreren Faktoren (11) abhängig:

- Präferenzen der Patientinnen
- Alter
- genetische Faktoren
- Gabe von antiangiogenetischen Substanzen und PARP-Inhibitoren
- tumorbiologische Aspekte.

Anhand jener aufgezählten Faktoren wird eine Entscheidung darüber getroffen, ob eine Patientin für eine platinhaltige Therapie geeignet ist. Die Platinsensitivität ist ausschlaggebend für die Art der Therapie und die damit verfolgten Therapieziele. Die Therapie eines platinsensitiven Rezidivs zielt darauf ab, die progressionsfreie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben zu verlängern,

wohingegen beim platinresistenten Rezidiv die Symptomkontrolle und Lebensqualität im Vordergrund steht (11).

1.6.3 Operative Rezidivtherapie

Nach S3-Leitlinien lässt sich der Stellenwert der Rezidivoperation bisher nicht mit prospektiven Studien mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Studien sprechen aber für einen klinischen Nutzen. Bei einer Operation im Rezidiv sollte wie auch bei der primären operativen Therapie eine makroskopische Komplettresektion angestrebt werden.

Am wahrscheinlichsten profitieren nur Patientinnen in der Situation eines platinsensitiven Rezidivs, die im Rezidiv tumorfrei operiert werden können. Umso wichtiger ist es abzuschätzen, ob im Rezidiv durch eine Operation eine makroskopische Komplettresektion erreicht werden kann. Der AGO-Score wurde als prädiktiv günstiger Parameter validiert, um abzuschätzen, ob eine Komplettresektion erzielt werden kann. Ein guter Allgemeinzustand, Tumorfreiheit nach Primäroperation und das Fehlen von Aszites gelten als günstig (29).

Demnach ist eine Rezidivoperation für Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv sinnvoll, wenn sie nach AGO-Score tumorfrei operiert werden können. Bei einem platinresistenten Rezidiv gibt es keine Daten, die durch eine Operation eine Verbesserung der Prognose belegen (11).

1.6.4 Systemische Rezidivtherapie

Gemäß den S3-Leitlinien besteht die Rezidivtherapie eines platin-geeigneten (ehemals platin-sensitiven) Rezidivs aus einer Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und anderen Substanzen. Eine Kombination mit folgenden Substanzen ist dabei möglich (11):

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin

Während Carboplatin/Gemcitabin das progressionsfreie Überleben (5,8 Monate vs 8,6 Monate, $p=0,0031$) positiv beeinflusst (30), hat Carboplatin/Paclitaxel einen zusätzlichen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben (29 vs 24 Monate, $p=0,02$) als eine platinhaltige Monotherapie (31). Allerdings ist eine Therapie aus Carboplatin/pegyliertem liposomalem Doxorubicin einer Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel in Bezug auf das progressionsfreie Überleben überlegen (32). Die Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Gemcitabin verbessert das progressionsfreie Überleben (12,4 vs. 8,4 Monate, $p<0,0001$) und die Ansprechrate gegenüber einer Mono-Chemotherapie (33). Die Rezidivtherapie eines nicht-platin-geeigneten (ehemals platin-resistenten) Rezidivs besteht aus einer zytostatischen Monotherapie. Für eine Kombinationschemotherapie konnte bisher kein Vorteil

aufgezeigt werden (34). Für eine alleinige Chemotherapie geeignet sind Pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel wöchentlich. Eine Addition von Bevacizumab zu pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Topotecan, oder Paclitaxel ist möglich. Die zytostatische Therapie ist einer endokrinen Therapie überlegen. Die Gabe von Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin zeigte in randomisierten Studien einen günstigen Effekt (35). In der Situation des Rezidivs in der platinresistenten Situation hat die Optimierung der Lebensqualität ein übergeordnete Priorität (11).

1.7 Fragestellung

Dieser Untersuchung liegen folgende Hypothesen zugrunde: Patienten mit rezidiviertem Ovarialkarzinom - insbesondere platinsensitive - profitieren von einer leitlinienkonformen Behandlung. Neben der Therapie gibt es wichtige Prognosefaktoren, die das Überleben und das Rezidivrisiko mit beeinflussen.

In dieser Arbeit wird untersucht, wie die Leitlinienempfehlungen in der Versorgung von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom umgesetzt sind.

Untersucht wird die Ergebnisqualität von Patienten mit der Diagnose eines Ovarialkarzinom-Rezidivs in Abhängigkeit von der Therapie des Rezidivs und unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren. Weiterhin wird das Gesamt- und rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Rezidivtherapie und weiteren Einflussfaktoren wie Prognosefaktoren beleuchtet.

2. Patienten und Methode

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde anhand von regionalen, bevölkerungsbezogenen Daten eines klinischen Krebsregisters die Ergebnisqualität von Patienten mit der Diagnose eines Ovarialkarzinom-Rezidivs in Abhängigkeit von der Therapie des Rezidivs und unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren untersucht. Das Patientenkollektiv umfasste 1628 Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Ovars (ICD-10 C56) aus dem Zeitraum Januar 1998 bis Dezember 2013 mit Wohnort innerhalb der Oberpfalz, die im Tumorzentrum Regensburg bezüglich Diagnose, Therapie und Verlauf dokumentiert wurden. Als Endpunkte der Auswertungen wurden Gesamtüberleben der Patienten nach einem Rezidiv, sowie das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie gewählt.

2.2 Datengrundlage

Die Grundlage für die Dokumentation der Daten sind die Arztbriefe und standardisierten Dokumentationsbögen, die von niedergelassenen Ärzten, sowie Kliniken und Pathologen an das Tumorzentrum Regensburg gesandt werden. Die Daten umfassen Informationen zu Diagnose, Therapie und Nachsorge. Weiterhin wird der Lifestatus mittels Totenbescheinigungen der Gesundheitsämter und regelmäßigen Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt. Die Dokumentation erfolgt am Tumorzentrum flächendeckend, bevölkerungsbezogen, verlaufsbegleitend und sektorübergreifend auf gesetzlicher Grundlage.. Angaben zu Stadium und Grading, zu Therapieverfahren und -verlauf, sowie weitere Informationen wie beispielsweise Lokalisation des Rezidivs und des Resektionsstatus wurden geprüft und ggf. ergänzt.

2.3 Einschlusskriterien

Die vorliegende Arbeit basiert auf einem Datensatz von ursprünglich 1628 Patientinnen mit der Diagnose bösartige Neubildungen des Ovars (ICD-10-Code: C56) aus dem Bezirk Oberpfalz mit dem Diagnosezeitraum 1998-2013, die am Tumorzentrum Regensburg registriert und dokumentiert wurden.

Im ursprünglichen Datensatz wurden Ausschlüsse vorgenommen (Abb. 3). Es wurden nur klassische „Ovarialkarzinome“ untersucht und deswegen 290 (17,8%) aufgrund der Histologie (23 spezielle Gonadenneoplasien, 36 andere maligne Neubildungen, 20 maligne Keimzellneoplasien und 211 Borderline-Tumoren) ausgeschlossen (Tab. 6). Zu den Einschlüssen gehörten 6 verschiedene histologische Typen. Seröse, muzinöse, endometrioiden und klarzellige Karzinome, sowie andere Adenokarzinome und andere Karzinome (Tab. 6).

Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Fehlen von schriftlichen Meldungen , so mussten weitere 121 (9,0%) aus der Betrachtung herausgenommen werden. 1217 Patienten bildeten das Grundkollektiv der Ovarialkarzinome, unter denen 300 Rezidive aufgetreten sind. Die Begrifflichkeit eines Rezidivs wurde in dieser Arbeit sehr eng definiert. So gilt als Rezidiv, wenn ein R0-Status histologisch gesichert und die Patienten nicht innerhalb eines Monats nach Diagnose eines Rezidivs verstorben sind. Jedoch erwies sich die Datenlage zum genauen Resektionsstatus im zugrundeliegenden Kollektiv überwiegend als unzureichend. Patienten, bei denen nach der primären Operation der Resektionsstatus unbekannt war, wurden als Rezidiv gewertet, wenn sich aus der Verlaufsdokumentation klinisch Tumorfreiheit ergab, und diese nicht innerhalb der ersten drei Monate nach Primärdiagnose verstorben sind.

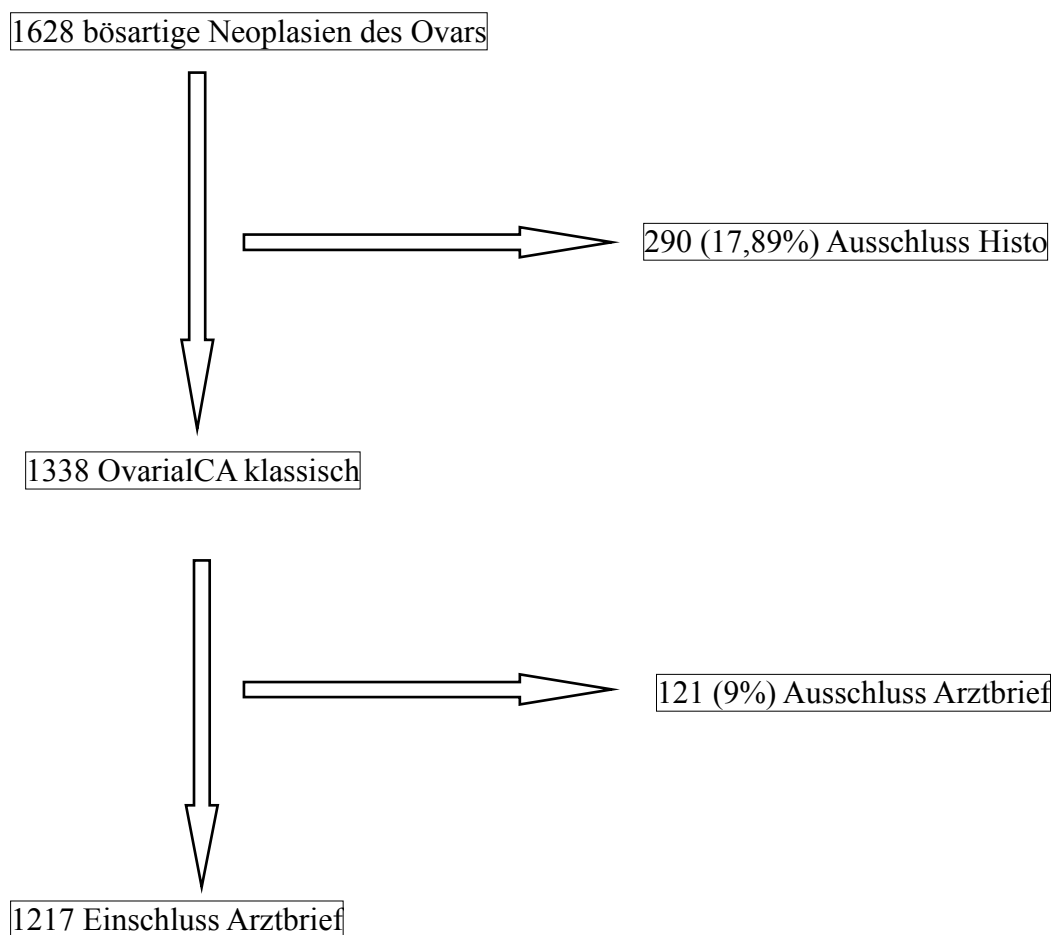


Abbildung 3: Einschlusskaskade

2.4 Dokumentierte klinische und histopathologische Befunde

Für die Auswertungen wurden verschiedene klinische und histopathologische Befunde verwendet, die in dem zugrundeliegenden Datensatz dokumentiert sind:

- epidemiologische Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnosealter, Behandlung in einem zertifiziertem Zentrum

- diagnostische Daten: klinisches und pathologisches UICC-Stadium, TNM-Status, Tumorlokalisation, histologischer Subtyp, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion
- chirurgische Daten: primäre Operationsintention, durchgeführte Operationsart, Anzahl untersuchter Lymphknoten, Residualstatus des Tumors
- Daten zur Ergebnisqualitätsanalyse: letztes Follow-Up-Datum, Sterbedatum, Datum des Rezidivs, Lokalisation des Rezidivs (lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasenrezidiv)

Die Angaben zur Therapie im Rezidiv wurden genutzt, um die Patienten in vier Therapiegruppen einzuteilen. Die unterschiedlichen Therapiegruppen bilden sich aus Patienten die im Rezidiv lediglich operiert wurden, eine alleinige Chemotherapie erhalten hatten, diejenigen die sowohl operiert als auch chemotherapiert wurden und diese, die keine oder supportive Therapie erhalten hatten.

2.5 Statistische Methoden und Analysen

Die metrischen und stetigen Variablen, wie das Diagnosealter, werden mit Lage- und Streuungsmaßen (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung) sowie Histogrammen beschrieben.

Für kategoriale Variablen werden bei den deskriptiven Analysen Häufigkeitstabellen und Kontingenztabelle mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalt-, Zeilen- oder Tabellenprozent erstellt. Weitere Darstellungen erfolgen mittels Balken- oder Kreisdiagrammen. Um die Abhängigkeit unverbundener Variablen zu prüfen, wird bei den Kontingenztabelle zusätzlich der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit durchgeführt.

Für Rezidiv- und Sterbeereignisse und das letzte Datum einer Lebendmeldung ist mit dem 31.12.2014 ein Cut-Off-Datum gesetzt worden, welches das einheitliche Ende der Beobachtungszeit für alle Patientinnen darstellt. Danach aufgetretene Rezidiv- und Todesfälle werden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Überlebenszeit wurde aus dem Diagnosedatum des Primärtumors und je nach vorhandener Angabe aus dem letzten Lebtdatum (letztem Follow-Up-Datum), dem Sterbedatum oder dem Cut-Off-Datum ermittelt. Ebenso wird das rezidivfreie Überleben aus dem Diagnosedatum des Primärtumors, sowie der Differenz zum letzten Lebtdatum, Rezidivdatum, Sterbedatum oder dem Cut-Off-Datum bestimmt. Bei den kumulativen Rezidivraten wurde mit dem Diagnosedatum und dem jeweiligen Rezidivdatum (lokal, lokoregionär oder Fernmetastase) gerechnet, zensiert wurde hierbei mit dem letzten Lebtdatum, Cut-off-Datum oder Sterbedatum.

Die Analysen des kumulativen Gesamtüberlebens, der kumulativen Rezidivraten und des

rezidivfreien Überlebens werden mit der Kaplan-Meier-Methode umgesetzt. Eine Unterteilung erfolgt bei den Rezidivraten in lokale, lokoregionäre und Fernmetastasenrezidive. Die Ergebnisse der Kaplan-Meier Analysen werden jeweils in 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebens- bzw. Rezidivwahrscheinlichkeiten sowie der medianen Überlebenszeit angegeben. Um Unterschiede zwischen den Patientenuntergruppen herauszufinden, wird mittels Log-Rank-Test nach Cox-Mantel auf Signifikanz geprüft. P-Werte $\leq 0,05$ werden als signifikant und p-Werte $< 0,001$ als hochsignifikant bewertet.

Zusätzlich werden univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In den multivariablen Analysen werden sowohl biologische als auch therapeutische Einflussfaktoren gleichzeitig auf ihre Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit oder die Rezidivrate untersucht. Als Maßzahl dieser Analysen wird die Hazard Ratio (HR) zum Vergleich der Überlebenszeiten und als Schätzer der durch die Einflussgröße bedingten Sterberisiken angegeben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert.

Die statistische Analyse der pseudonymisierten Patientendaten wurden mittels der Statistiksoftware „IBM Statistics SPSS Version 22.0“ durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv beschrieben und das Grundkollektiv der Ovarialkarzinome charakterisiert.

3.1.1 Betrachtungszeitraum

Die folgende Tabelle (Tab.4) zeigt das Patientenkollektiv, das aus 1628 Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Ovars (ICD-10 C56) aus dem Zeitraum Januar 1998 bis Dezember 2013 mit Wohnort innerhalb der Oberpfalz bestand. In den Jahren 2004-2013 wurden im Mittel pro Jahr 109 Erkrankungsfälle verzeichnet. Dieser Anstieg im Vergleich zu den Vorjahren 1998 bis 2003 mit durchschnittlich 88 jährlichen Neuerkrankungen ist auf eine verbesserte Meldung und Dokumentation zurückzuführen.

Tabelle 4: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen im Zeitraum von 1998 bis 2013.

Diagnosejahr	1998	83
	1999	94
	2000	83
	2001	80
	2002	98
	2003	91
	2004	110
	2005	112
	2006	116
	2007	108
	2008	118
	2009	89
	2010	116
	2011	101
	2012	116
	2013	113
	Gesamt	1628

Wie schon erwähnt, ist in der Grafik ab dem Jahr 2004 ein Anstieg der jährlichen Neuerkrankungen aufgrund der besseren Melde- und Dokumentationslage zu verzeichnen (Abb. 4).

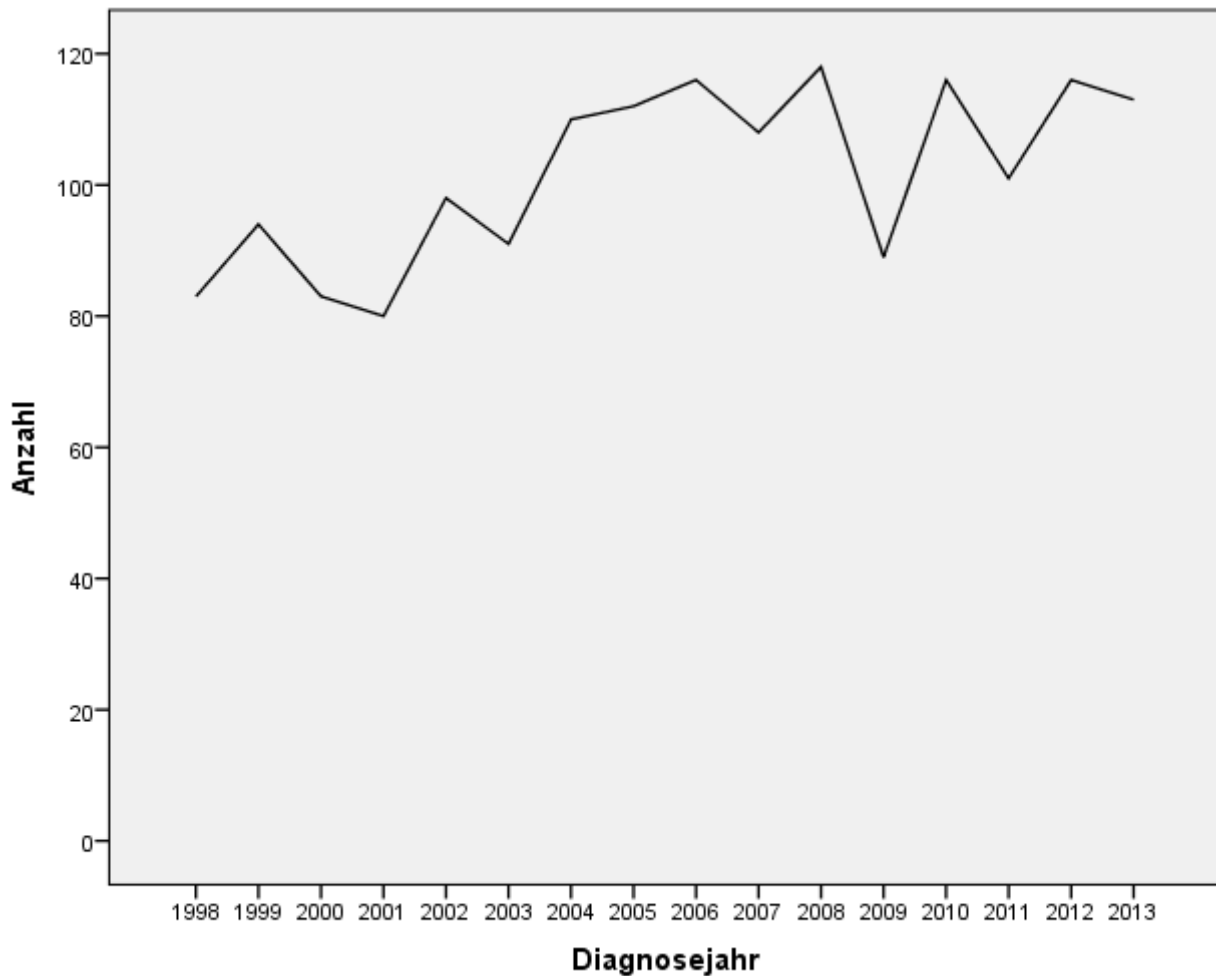


Abbildung 4: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen im Zeitraum 1998-2013

3.1.2 Verteilung histologischer Befunde

Aus der Tabelle (Tab. 5) geht hervor, dass aus dem Patientenkollektiv von 1628 Patientinnen mit malignen Neubildungen des Ovars aufgrund der Histologie 1338 (82,2%) Ovarialkarzinome und damit in der Betrachtung eingeschlossen waren. 290 (17,8%) der malignen Neubildungen des Ovars waren aufgrund der Histologie ausgeschlossen.

Tabelle 5: Anzahl der aufgrund der Histologie eingeschlossenen Patientinnen.

		Anzahl	Spalten%
Einschluss Histologie	ja	1338	82,2%
	nein	290	17,8%
	Gesamt	1628	100,0%

Wie in folgender Tabelle (Tab.6) ersichtlich ist, zählten zu den Ovarialkarzinome die histologischen Typen der serösen, muzinösen, endometrioiden und klarzelligigen Karzinome, sowie andere Adenokarzinome und andere Karzinome. Seröse Karzinome mit n=624 (38,4%), andere Adenokarzinome mit n=340 (20,9%), andere Karzinome mit n=193 (11,9%) bildeten dabei die größten Gruppen. Zu geringeren Anteilen waren endometrioiden Karzinome (5,5%), muzinöse Karzinome (3,7%) und klarzellige Karzinome (1,8%) vertreten. Aufgrund der Histologie waren spezielle Gonadenneoplasien n=23 (1,4%), andere maligne Neubildungen n=36 (2,2%), maligne Keimzellneoplasien n=20 (1,2%) und Borderline-Tumore n=211 (13,0%) ausgeschlossen.

Tabelle 6: Anzahl der histologischen Typen der Ovarialkarzinome

		Anzahl der Tabellen (%)			
Einschluss Histologie	ja	Histolog. Typ	Anzahl	Spalten%	
Einschluss Histologie	ja	Serös	625	38,4%	
		Muzinös	61	3,7%	
		Endometrioid	90	5,5%	
		Klarzellig	29	1,8%	
		andere Adenokarzinome	340	20,9%	
		andere Karzinome	193	11,9%	
	nein	Histolog. Typ	Spezielle Gonadenneoplasien	23	1,4%
			andere Maligne Neubildungen	36	2,2%
			Maligne Keimzellneoplasien	20	1,2%
			Borderline-Tumore	211	13,0%

3.1.3 Grundkollektiv der Ovarialkarzinome

Von 1338 Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind aufgrund fehlender Arztbriefe 121 (9,0%) ausgeschlossen. Das Grundkollektiv der aufgrund der Histologie und vorhandener Arztbriefe eingeschlossenen Patientinnen betrug 1217 (91,0%, Tab. 7).

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen nach Ausschluss wegen nicht vorhandenem Arztbrief

		Anzahl	Spalten%
Einschluss Arztbrief vorhanden	ja	1217	91,0%
	nein	121	9,0%
	Gesamt	1338	100,0%

3.2. Befunde bei Erstdiagnose

Im Folgenden werden die Befunde bei Erstdiagnose nach Alter, Histologie, Stadium und Differenzierung dargelegt.

3.2.1 Alter bei Erstdiagnose

Im Grundkollektiv von 1217 Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren im Mittel bei Erstdiagnose 65,3 Jahre alt. Das mediane Alter betrug 66,7 Jahre (Tab. 8).

Tabelle 8: Mittelwert, Median bei Erstdiagnose

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Diagnosealter	1217	65.3	66.7	18.5	97.3	12.9

Aus der folgenden Tabelle (Tab. 9) auf die sich auch in 3.2.2 und 3.2.3 Bezug genommen wird, geht hervor, dass im Grundkollektiv von 1217 (100%) bei über der Hälfte der Patientinnen n=683 (56,1%) die Erstdiagnose mit über 60 Jahren erfolgte. Dabei waren die meisten Patientinnen n=348 (28,6%) 60-69 Jahre alt und lediglich 47 (3,9 %) bei der Erstdiagnose unter 40 Jahre.

Tabelle 9: Angaben zu Diagnosealter, Histologie, Stadium, Grading bei Erstdiagnose

		Anzahl	Spalten%
Diagnosealter	< 40	47	3,9%
	40-49	117	9,6%
	50-59	223	18,3%
	60-69	348	28,6%
	70-79	335	27,5%
	> 80	147	12,1%
Histolog. Typ	Serös	581	47,7%
	Muzinös	52	4,3%
	Endometrioid	84	6,9%
	Klarzellig	25	2,1%
	andere Adenokarzinome	319	26,2%
	andere Karzinome	156	12,8%
Stadium	I	180	14,9%
	II	66	5,5%
	III	353	29,1%
	IV	331	27,3%
	kA	281	23,2%
Grading	G1	82	6,7%
	G2	354	29,1%
	G3/4	631	51,8%
	GkA	150	12,3%
	Gesamt	1217	100,0%

3.2.2 Histologische Befunde bei Erstdiagnose

Die häufigsten histologischen Typen waren mit n=581 seröse Karzinome (47,7%) und mit n= 319 andere Adenokarzinome (26,2%). (Tab.9)

3.2.3 Stadium und Grading bei Erstdiagnose

In oben genannter Tabelle (Tab.9) wird gezeigt, dass in über der Hälfte der Fälle die Erstdiagnose bei fortgeschrittener Erkrankung erfolgte, bei 353 im Stadium III (29,1%) und bei 331 im Stadium IV (27,1%). 180 (14,9%) wurden im Stadium I und lediglich 66 (5,5%) im Stadium II erstdiagnostiziert. Die meisten Ovarialkarzinome waren schlecht und undifferenziert. Über die Hälfte (51,8%) waren G3/4, 29,1% (n=354) waren G2 und nur 82 (6,7%) waren G1 (Tab. 9).

3.3. Therapie der Ovarialkarzinome

Nach Leitlinien wird in der Situation des primären Ovarialkarzinoms eine operative Therapie gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie empfohlen - dies ist etablierter Standard. Die genaue Verteilung der Therapieart sowie das Ausmaß der resezierenden Operation und gewählte Chemotherapie wurde untersucht.

3.3.1 Primärtherapie der Ovarialkarzinome

Im Grundkollektiv von 1217 Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden mehr als zwei Drittel (69,6%) primär operiert und erhielten eine Chemotherapie (Tab. 10). 246 Patienten (20,2 %) wurden primär operiert, erhielten aber keine Chemotherapie, 58 (4,8%) wurden mit alleiniger Chemotherapie behandelt und 66 (5,4%) Patientinnen wurden weder operativ noch chemotherapeutisch behandelt oder erhielten eine andere Therapie.

Tabelle 10: Angaben zu Primärtherapie

		Anzahl	Spalten%
Primärtherapie	OP+Chemo	847	69,6%
	OP	246	20,2%
	Chemo	58	4,8%
	Therapie keine/andere	66	5,4%
	Gesamt	1217	100,0%

3.3.1.1 Primär operative Therapie

Im Grundkollektiv von 1217 (100%) Patientinnen wurden 1093 (89,8%) in der Situation des primären Ovarialkarzinoms operiert (Tab. 11).

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen mit Primäroperation

		Anzahl	Spalten%
Primäroperation	ja	1093	89,8%
	nein	124	10,2%
	Gesamt	1217	100,0%

887 (72,9%) wurden gynäkologisch operiert (Tab. 12) und bei 771 (63,4%) erfolgte ein operativer Eingriff an Peritoneum und Omentum. Bei 550 (45,2%) wurden Lymphknoten entfernt und bei 148 (12,2%) erfolgte eine Operation ohne nähere Angabe.

Tabelle 12: Angaben zu Primäroperationen

		Anzahl	Spalten%
Primäroperation	ja	1093	89,8%
	nein	124	10,2%
Gynäkolog. Operation	ja	887	72,9%
	nein	330	27,1%
Peritoneum und Omentum	ja	771	63,4%
	nein	446	36,6%
Lymphknoten	ja	550	45,2%
	nein	667	54,8%
Operation ohne nähere Angabe	ja	148	12,2%
	nein	1069	87,8%
Gesamt		1217	100,0%

Tabelle 13 zeigt die Verteilung der gynäkologischen Operationen. Von 1217 (100%) Patientinnen wurde bei 626 (51,6%) eine Uterusexstirpation durchgeführt. 444 (36,5%) erhielten eine Salpingoovarektomie und 58 (4,8%) eine Ovariektomie.

Tabelle 13: Angaben zu gynäkologischen Operationen

Art der Operation		Anzahl	Spalten%
Exenteration	ja	11	0,9%
	nein	1206	99,1%
Uterusexstirpation	ja	626	51,4%
	nein	591	48,6%
Salpingoovarektomie	ja	444	36,5%
	nein	773	63,5%
Ovariektomie	ja	58	4,8%
	nein	1159	95,2%
Sonstige	ja	3	0,2%
	nein	1214	99,8%
Gesamt		1217	100,0%

Wie Tabelle 14 zeigt wurden bei 550 (45,2%) Lymphknoten entnommen. Die Operationen an weiterem lymphatischem Gewebe verteilt sich wie folgt bei n= 399 paraaortal (32,8%), bei n= 286 pelvin (23,5%), bei n= 174 iliakal (14,3%). Lediglich 34 (2,8%) wurden an parakavalen und 16 (1,3%) an inguinalen Lymphknoten operiert. Bei 131 (10,8%) wurde eine Operation an Lymphknoten anderer Regionen als den genannten durchgeführt.

Tabelle 14: Angaben zu Operationen an Lymphknoten/lymphatischem Gewebe

Lymphknoten		Anzahl	Spalten%
Pelvin	ja	286	23,5%
	nein	931	76,5%
Paraaortal	ja	399	32,8%
	nein	818	67,2%
Iliakal	ja	174	14,3%
	nein	1043	85,7%
Inguinal	ja	16	1,3%
	nein	1201	98,7%
parakaval	ja	34	2,8%
	nein	1183	97,2%
Sonstige	ja	131	10,8%
	nein	1086	89,2%
Lymphknoten	ja	550	45,2%
	nein	667	54,8%
	Gesamt	1217	100,0%

3.3.1.2 Primäre Chemotherapie

Aus der folgenden Tabelle (Tab. 15) wird ersichtlich, dass von 1217 Patientinnen 905 (74,3%) eine primäre Chemotherapie erhielten und diese bei mehr als zwei Drittel 851 (69,9%) platinhaltig war. Über die Hälfte der Patientinnen (52,5%) wurden mit einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Taxol behandelt und bei einem Viertel (25,6%) wurde keine Chemotherapie durchgeführt. 54 (4,4%) erhielten eine andere chemotherapeutische Substanz.

Tabelle 15: Angaben zu primärer Chemotherapie

		Anzahl	Spalten%
Chemo primär	+ Platin + Taxol	639	52,5%
	+ Platin - Taxol	212	17,4%
	Andere Substanz	54	4,4%
	keine Chemo	312	25,6%
	Gesamt	1217	100,0%

Von denjenigen, die mit platin- und taxolhaltiger Chemotherapie behandelt wurden, erhielten 88 (5,6%) zusätzlich Cyclophosphamid. 88 Patientinnen (41,5%), die mit platinhaltiger, aber nicht mit taxolhaltiger Chemotherapie behandelt wurden, erhielten stattdessen Cyclophosphamid. 2 (3,7%) Patientinnen, die mit anderen Substanzen als Platin oder Taxol therapiert wurden erhielten Cyclophosphamid (Tab. 16).

Tabelle 16: Angaben zu primärer Chemotherapie mit Cyclophosphamid

				Anzahl	Spalten%
Chemo primär	+ Platin + Taxol	Chemo primär: Cyclophosphamid	ja	36	5,6%
			nein	603	94,4%
	+ Platin - Taxol	Chemo primär: Cyclophosphamid	ja	88	41,5%
			nein	124	58,5%
	Andere Substanz	Chemo primär: Cyclophosphamid	ja	2	3,7%
			nein	52	96,3%
	keine Chemo	Chemo primär: Cyclophosphamid	ja	0	0,0%
			nein	312	100,0%
Gesamt		Chemo primär: Cyclophosphamid	ja	126	10,4%
			nein	1091	89,6%

3.4 Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren von 1217 am Ovarialkarzinom erkrankte Patientinnen 786 (64,6%) verstorben und 431 (35,4%) lebten noch (Tab. 17). Die mittlere Überlebenszeit betrug 5,5 Jahre und die mediane Überlebenszeit 3,0 Jahre (Tab. 18). Das 2-Jahres-Überleben war 61,5% und das 5-Jahres-Überleben war 38,7%, das 10-Jahres-Überleben 22,3% (Abb. 2)

Tabelle 17: Life-Status der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

		Anzahl	Spalten%
Life-Status	lebt	431	35,4%
	verstorben	786	64,6%
	Gesamt	1217	100,0%

Tabelle 18: Mittelwert, Median für Überlebenszeit der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
5,534	,188	5,167	5,902	3,044	,183	2,685	3,404

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

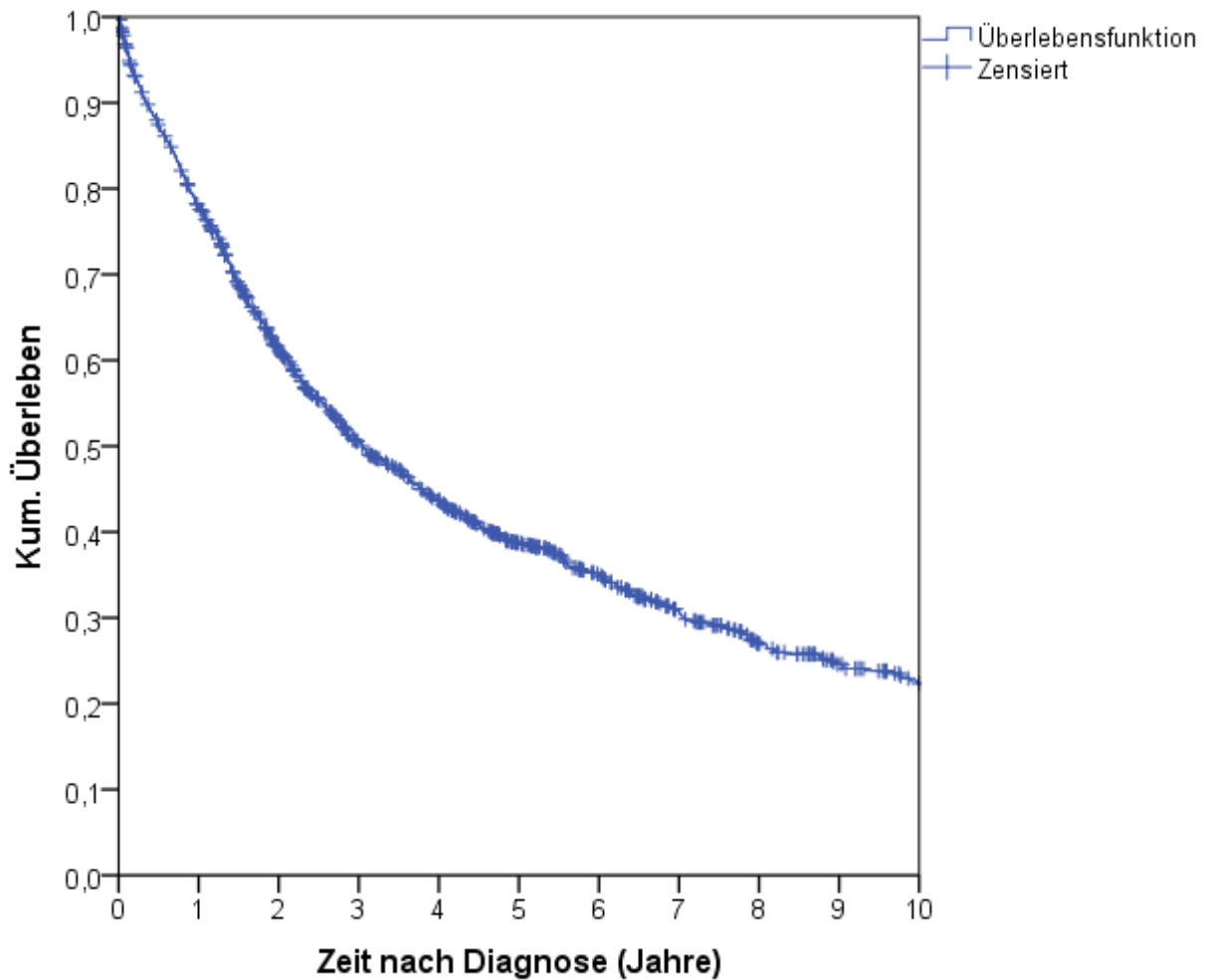


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

3.5 Rezidive

Im Folgenden wird das Grundkollektiv der Rezidive, die Anteile der lokoregionären und Fernmetastasenrezidive sowie kumulative Rezidivraten beschrieben.

3.5.1 Grundkollektiv und Rezidivraten

Im Grundkollektiv von 1217 (100%) Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind 300 (24,7%) Rezidive aufgetreten. Bei 904 (74,3%) handelte es sich nicht um ein Rezidiv und bei 13 (1,1%) war das Rezidiv fraglich (Tab. 19).

Tabelle 19: Darstellung der Rezidive als Anteile

		Anzahl	Spalten%
Rezidiv	ja	300	24,7%
	fraglich	13	1,1%
	nein	904	74,3%
	Gesamt	1217	100,0%

Von 1217 (100%) Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren ein Viertel Rezidive (24,7%) (Tab. 17). Dabei hatten 178 (14,6%) ein lokoregionäres Rezidiv und 111 (9,1%) ein Fernmetastasenrezidiv (Tab. 20).

Tabelle 20: Anteile der lokoregionären Rezidive und Fernmetastasenrezidive

Art des Rezidivs		Anzahl	Spalten%
lokoregionär	nein	1039	85,4%
	ja	178	14,6%
Fernmetastasen	nein	1106	90,9%
	ja	111	9,1%
Rezidiv	nein	917	75,3%
	ja	300	24,7%
	Gesamt	1217	100,0%

Bei 9 (3,0%) Patientinnen ist das Rezidiv innerhalb von 6 Monaten diagnostiziert worden (Tab. 21). 51 (17,0%) rezidierten im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten und die meisten (80,0%) nach über 12 Monaten (Tab. 21).

Die auf die Tabelle 21 folgenden Grafiken zeigen die kumulativen Rezidivraten jeweils in Jahren für die Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv, Fernmetastasenrezidiv und Rezidiv gesamt, berechnet nach Kaplan-Meier.

Beim lokoregionärem Rezidiv betrug die kumulative Rezidivrate nach 2 Jahren 9,9%, nach 5 Jahren 23,5% und nach 10 Jahren 32,0% (Abb. 6). Wohingegen die kumulative Rezidivrate bei einem Fernmetastasenrezidiv nach 2 Jahren 5,7%, nach 5 Jahren 14,9% und nach 10 Jahren 22,3% betrug

(Abb. 7). Die kumulative Rezidivrate für Patienten mit einem Rezidiv betrug im Gesamten nach 2 Jahren 19,9%, nach 5 Jahren 38,0% und nach 10 Jahren 46,4% (Abb. 8).

Tabelle 21: Zeit in der das Rezidiv aufgetreten ist

	Anzahl	Spalten%
Rezidiv Zeit nach Diagnose bis 6 Monate	9	3,0%
6 bis 12 Monate	51	17,0%
mindestens 12 Monate	240	80,0%
Gesamt	300	100,0%

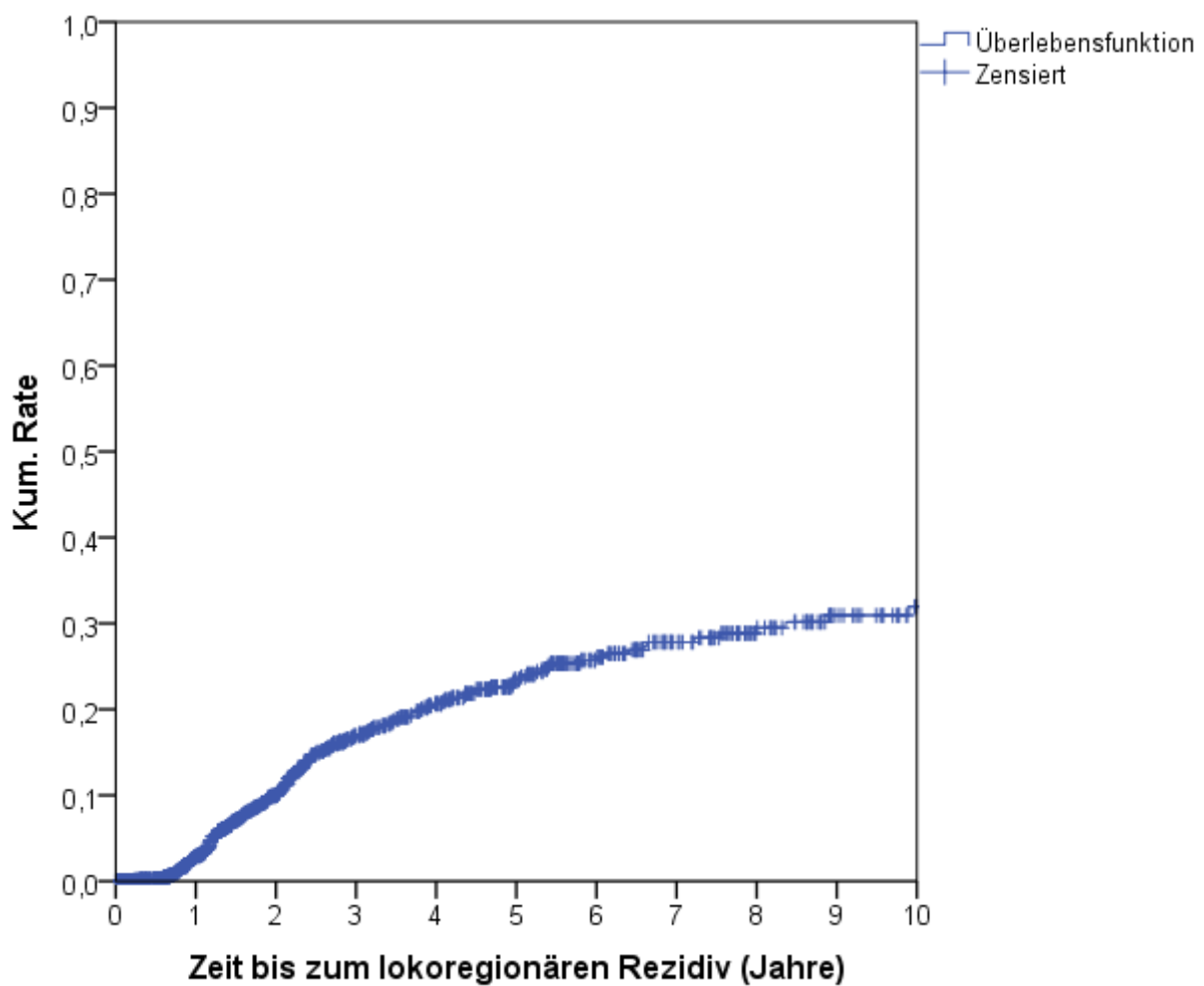


Abbildung 6: kumulative Rezidivraten für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv in Jahren (Kaplan-Meier)

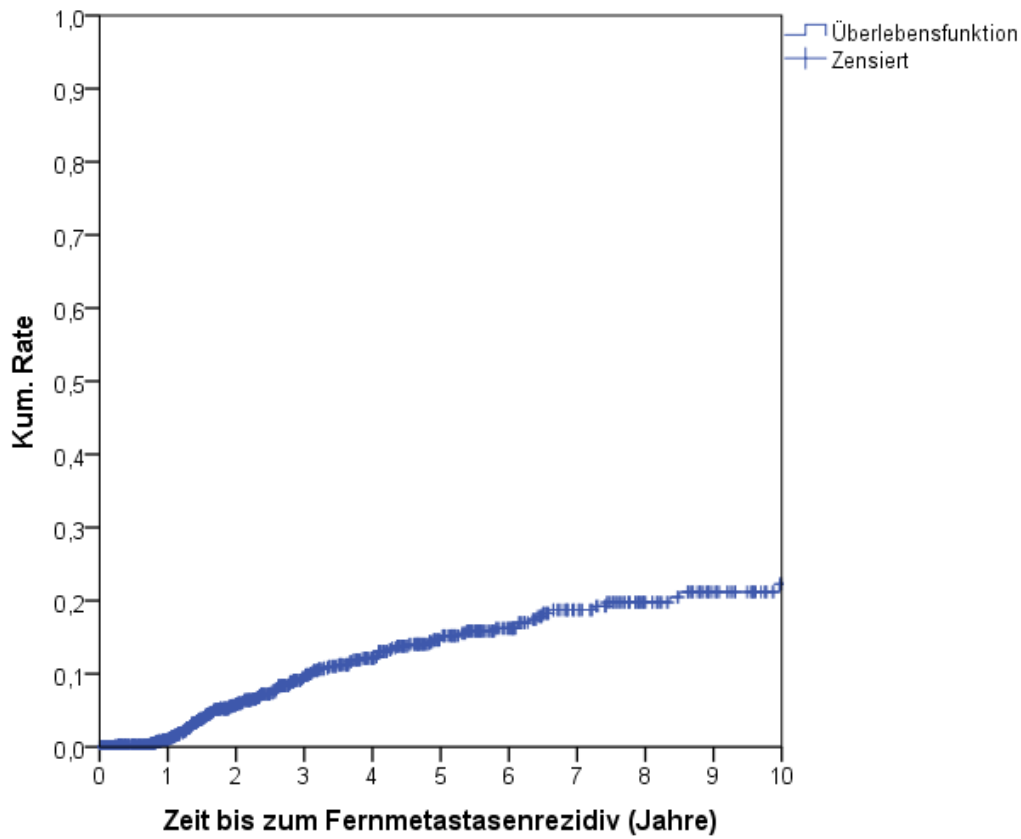


Abbildung 7: kumulative Rezidivraten für Patienten mit Fernmetastasenrezidiv in Jahren (Kaplan-Meier)

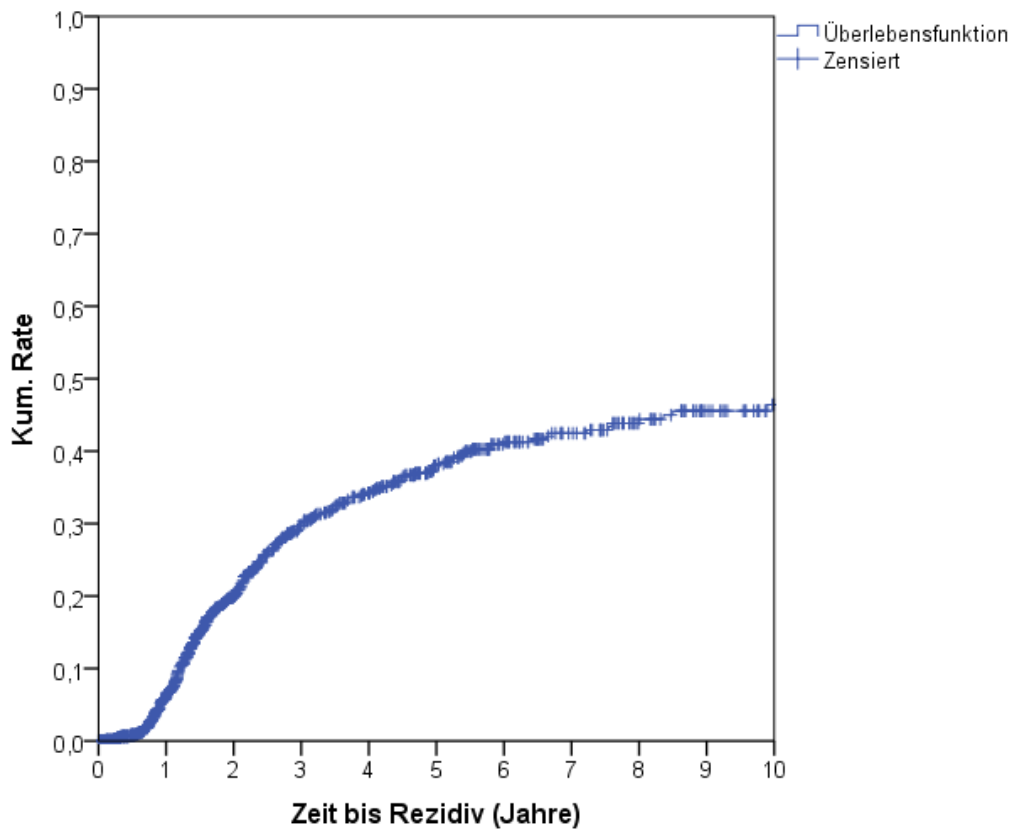


Abbildung 8: kumulative Rezidivraten für Patienten mit Rezidiv in Jahren (Kaplan-Meier)

3.5.2 Befunde der Patientinnen mit Ovarialkarzinom-Rezidiv und Vergleich mit Nicht-Rezidiven

Im Folgenden werden die Befunde der Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms mit den Befunden von Patientinnen ohne Rezidiv in Bezug auf Alter und Befunde bei Primärdiagnose verglichen.

3.5.2.1 Befunde der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Rezidiv

Bei Diagnose des Rezidivs eines Ovarialkarzinoms betrug das mittlere Alter 64,2 Jahre, das Medianalter betrug 66,2 Jahre (Tab. 22).

Tabelle 22: mittleres und medianes Alter bei Diagnose eines Ovarialkarzinom-Rezidivs

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Alter bei Rezidiv	64,2	66,2	28,1	85,2	11,2

Der Tabelle 23 ist zu entnehmen, dass im Grundkollektiv von 300 (100%) Rezidiven die meisten Patientinnen (38,7%) zum Diagnosezeitpunkt 60-69 Jahre alt waren. Fast ein Drittel (28,7%) war zwischen 70-79 Jahre alt, 16,7% der Rezidive sind bei den 50-59 Jährigen aufgetreten. Ein etwas geringerer Anteil (12,3%) war bei Diagnose des rezidierten Ovarialkarzinoms unter 50 Jahre, wobei nur 1 Rezidiv (0,3%) bei den 20-29 Jährigen zu verzeichnen ist. Lediglich 11 (3,7%) waren über 80 Jahre alt.

Tabelle 23: Altersgruppen bei Diagnose eines Ovarialkarzinom-Rezidivs

	Anzahl	Spalten%
Alter bei Rezidiv (Klassiert)		
20 - 29	1	0,3%
30 - 39	9	3,0%
40 - 49	27	9,0%
50 - 59	50	16,7%
60 - 69	116	38,7%
70 - 79	86	28,7%
80 - 89	11	3,7%
Gesamt	300	100,0%

3.5.2.2 Vergleich der Primärbefunde bei Patientinnen mit und ohne Rezidiv

Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom waren bei Primärdiagnose des Ovarialkarzinoms im Mittel 62,0 Jahre alt, das mediane Alter betrug 64,2 Jahre (Tab. 24). Patientinnen mit nicht rezidiertem Ovarialkarzinom dagegen hatten bei Primärdiagnose ein mittleres Alter von 66,3 und ein medianes Alter von 68,3 Jahre (Tab. 24, t-Test $p < 0,001$).

Tabelle 24: Altersunterschied (bei Primärdiagnose, t-Test $p < 0,001$)

Bericht				
Diagnosealter				
Rezidiv	Mittelwert	Median	N	Standardabweichung
Ja	62,0	64,36	300	11,1
Nein	66,3	68,3	917	13,3
Insgesamt	65,3	66,7	1217	12,9

In der Tabelle 25, auf die im Folgenden Bezug genommen wird, sind die Primärbefunde der Patientinnen mit Rezidiv denjenigen ohne Rezidiv gegenübergestellt. So werden zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors Alter, histologischer Typ, sowie Stadium und Grading betrachtet.

Tabelle 25: Vergleich der Primärbefunde bei Patientinnen mit und ohne Rezidiv

		Rezidiv						X ² p
		ja		nein		Gesamt		
		N	%	N	%	N	%	
Diagnosealter bei Primärtumor	< 40	15	5,0%	32	3,5%	47	3,9%	< 0,001
	40-49	25	8,3%	92	10,0%	117	9,6%	
	50-59	68	22,7%	155	16,9%	223	18,3%	
	60-69	116	38,7%	232	25,3%	348	28,6%	
	70-79	71	23,7%	264	28,8%	335	27,5%	
	> 80	5	1,7%	142	15,5%	147	12,1%	
Histolog. Typ	Serös	163	54,3%	418	45,6%	581	47,7%	0,032
	Muzinös	8	2,7%	44	4,8%	52	4,3%	
	Endometrioid	17	5,7%	67	7,3%	84	6,9%	
	Klarzellig	8	2,7%	17	1,9%	25	2,1%	
	andere Adenokarzinome	77	25,7%	242	26,4%	319	26,2%	
	andere Karzinome	27	9,0%	129	14,1%	156	12,8%	
Stadium bei Primärtumor	I	31	10,4%	149	16,3%	180	14,9%	< 0,001
	II	24	8,0%	42	4,6%	66	5,5%	
	III	151	50,5%	202	22,1%	353	29,1%	
	IV	51	17,1%	280	30,7%	331	27,3%	
	kA	42	14,0%	239	26,2%	281	23,2%	
Grading bei Primärtumor	G1	11	3,7%	71	7,7%	82	6,7%	< 0,001
	G2	93	31,0%	261	28,5%	354	29,1%	
	G3/4	176	58,7%	455	49,6%	631	51,8%	
	GkA	20	6,7%	130	14,2%	150	12,3%	
	Gesamt	300	100,0%	917	100,0%	1217	100,0%	

Der Tabelle 25 ist zu entnehmen, dass im Grundkollektiv von 300 (100%) Rezidiven die meisten Patientinnen (38,7%) bei Primärdiagnose des Ovarialkarzinoms 60-69 Jahre alt waren, wohingegen die größte Gruppe der nicht-rezidierten zum selbigen Zeitpunkt bei den 70-79 Jährigen zu finden ist (28,8%). Der Anteil der 60-69 Jährigen nicht rezidierten betrug ein Viertel (25,3%), ein vergleichbarer prozentualer Anteil (23,7%) an Rezidiven ist in der Gruppe der 70-79 Jährigen aufgetreten. Weiterhin fällt auf, dass es in der Gruppe der über 80-Jährigen nur 5 (1,7%) Rezidive gab und 142 (15,5%) in diesem Altersbereich kein Rezidiv hatten. Bei der Betrachtung der 50-59 Jährigen sind 68 (22,7%) Rezidive eingetreten und anteilig etwas weniger Nicht-Rezidive 155 (16,9%). Bei den unter 50-Jährigen gab es 40 (13,3%) Rezidive und 124 (13,5%) Nicht-Rezidive, wobei bei den unter 40-Jährigen anteilig sowohl bei den Rezidierten n=15 (5%) als auch bei den Nicht-Rezidiven n=32 (3,5%) weniger Ereignisse eingetreten sind. Auch in dieser Kategorie zeigt sich

eine Verschiebung mit hoher Signifikanz hin zu höheren Altersgruppen (Tab. 25, Chi-Quadrat, $p < 0,001$).

Bei der Betrachtung des histologischen Typs der Ovarialkarzinome waren sowohl in der Gruppe der Rezidive als auch unter den Nicht-Rezidiven seröse Karzinome mit $n=163$ (54,3%) und andere Adenokarzinome mit $n=77$ (25,7%) vorherrschender histologische Typ. Dabei gab es prozentual mehr seröse Rezidive (54,3%) als seröse Nicht-Rezidive (45,6%), während andere Adenokarzinome zu jeweils einem Viertel bei den Rezidiven (25,7%) und nicht-rezidierten Ovarialkarzinomen (26,4%) vertreten sind. Es gab 129 (14,1%) andere Karzinome bei den Nicht-Rezidiven und 27 (9,0%) bei den Rezidiven. Die anderen Histologien der Ovarialkarzinome waren sowohl bei den Rezidiven, wie auch den Nicht-Rezidiven mit einem unter zehnpromigen Anteil vertreten, wobei die Anteile der Rezidive und Nicht Rezidive eines histologischen Typs in vergleichbaren Gruppierungen aufgetreten sind, eine Signifikanz zeigte sich dabei nicht (Tab. 25).

Bei der Hälfte der Rezidive wurde der Primärtumor im Stadium III (50,5%) und bei 51 (17,1%) im Stadium IV diagnostiziert, während die 202 Nicht-Rezidive (22,1%) dagegen im Stadium III und 80 im Stadium VI (30,7%) primär diagnostiziert wurden (Tab.25). Bei lediglich 31 (10,4%) Rezidiven erfolgte die Primärdiagnose des Ovarialkarzinoms im Stadium I und bei 24 (8,0%) im Stadium II, wogegen der Primärtumor bei den nicht rezidierten bei 149 (16,3%) im Stadium I und 42 (4,6%) im Stadium II diagnostiziert wurden. Bei 239 (26,3%) Nicht-Rezidiven erfolgte keine nähere Angabe über das Stadium des primär diagnostizierten Ovarialkarzinoms. Diese Gruppe war damit anteilig größer als die Gruppe der Rezidive 42 (14,0%) über die zum Stadium der Primärdiagnose keine Angabe erfolgte. Auch in dieser Kategorie zeigt sich eine hoch signifikante Verschiebung hin zu höheren Stadien, somit haben Patientinnen, bei denen die Diagnose des Primärtumors in höheren Stadien erfolgt ist, haben ein signifikant höheres Risiko ein Rezidiv zu bekommen. (Tab. 25, Chi-Quadrat, $p < 0,001$).

Sowohl Rezidive als auch Nicht-Rezidive waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms am häufigsten schlecht und undifferenziert und damit G3/4. Rezidierte (31,0%) wie auch Nicht-Rezidierte (28,5%) waren zu je einem Drittel mit einem mittelgradig differenzierten Ovarialkarzinom primär diagnostiziert worden. Der Anteil derer, zu denen primär keine Angabe über den Differenzierungsgrad gemacht wurde war bei den Nicht-Rezidiven 14,2% größer als bei den Rezidiven. Auch in dieser Kategorie zeigt sich eine Verschiebung mit hoher Signifikanz hin zu undifferenzierten Primärtumoren, somit haben Patientinnen mit undifferenzierten Primärtumor ein höheres Risiko ein Rezidiv zu bekommen (Tab. 25, Chi-Quadrat, $p < 0,001$).

3.5.3 Tumorausbreitung im Rezidiv

Von 300 rezidierten Patientinnen hatten 117 (39,0%) bei Diagnose des Rezidivs eine Peritonealkarzinose (Tab. 26), wobei 65 (21,7%) von diesen zusätzlich die Lokalisation einer Metastase, wie sie in Tabelle 27 aufgeführt werden, bekannt war.

Von 183 (61,0%) Patientinnen, die keine Peritonealkarzinose hatten, war bei 169 (56,3%) eine Metastase mit Lokalisation bekannt (Tab. 26).

Tabelle 26: Peritonealkarzinose und Lokalisation von Metastasen im Rezidiv

		Peritonealkarzinose				Gesamt	
		ja		nein			
		Anzahl	Anzahl der Tabellen (%)	Anzahl	Anzahl der Tabellen (%)	Anzahl	Anzahl der Tabellen (%)
Metastase mit Lokalisation	ja	65	21,7%	169	56,3%	234	78,0%
	nein	52	17,3%	14	4,7%	66	22,0%
	Gesamt	117	39,0%	183	61,0%	300	100,0%

Die Tumorausbreitung erfolgt häufig auf peritonealem Weg, so zeigt sich auch in vorliegender Betrachtung, dass im Rezidiv die meisten eine Tumorausbreitung im Peritoneum (39,3%). Die weitere Ausbreitung des Tumorleidens im Rezidiv verteilt sich wie folgt zu n=77 (25,7%) auf die Leber, zu n=25 (8,3%) auf den Darm, zu n=21 (7,0%) auf andere abdominelle Organe, zu n=8 (2,7%) auf die Bauchwand, zu n=13 (4,3%) auf die Milz, zu n=1 (0,3%) auf die Nebenniere. 26 (8,7%) Patientinnen zeigten im Rezidiv eine Tumorausbreitung in der Lunge, 13 (4,3%) in der Pleura, bei 18 (6,0%) war der Befund der Tumorausbreitung in der Pleura fraglich. 11 (3,7%) Patientinnen hatten in der Situation des Rezidivs eine Tumorausbreitung im Gehirn, 4 (1,3%) im Knochen, 36 (12,0%) in Fern-Lymphknoten, 6 (2%) extraabdominell und 68 (22,7%) auf eine andere Lokalisation (Tab. 27).

Tabelle 27: Tumorausbreitung im Rezidiv (Mehrfachnennung möglich)

Tumorausbreitung	ja		fraglich		nein/kA	
	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%
Peritoneum	118	39,3%	7	2,3%	175	58,3%
Leber	77	25,7%	8	2,7%	215	71,7%
Darm	25	8,3%	0	0,0%	275	91,7%
andere abdominell	61	20,3%	0	0,0%	239	79,7%
Bauchwand	13	4,3%	0	0,0%	287	95,7%
Milz	13	4,3%	2	0,7%	285	95,0%
Nebenniere	1	0,3%	1	0,3%	298	99,3%
Lunge	27	9,0%	0	0,0%	273	91,0%
Pleura	13	4,3%	18	6,0%	269	89,7%
Hirn	12	4,0%	0	0,0%	288	96,0%
Knochen	4	1,3%	0	0,0%	296	98,7%
Tumorausbreitung Fern- Lymphknoten	50	16,7%	3	1,0%	247	82,3%
Tumorausbreitung extra- abdominell andere	6	2,0%	0	0,0%	294	98,0%
Tumorausbreitung andere	109	36,3%	3	1,0%	188	62,7%

3.6 Therapie der Ovarialkarzinom-Rezidive

Das folgende Kapitel stellt die Therapie der Ovarialkarzinome dar. Zunächst wird ein Überblick über die chemotherapeutische und operative Therapie gegeben und anschließend auf die Verteilung von Alter und Patientencharakteristika in den Therapiegruppen genauer eingegangen.

3.6.1 Übersicht der Rezidivtherapie

Von 300 (100%) Rezidiv-Patientinnen wurden 121 (40,3%) im Rezidiv operiert und erhielten anschließend eine Chemotherapie (Tab. 28). In der Gruppe derer, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt wurden war ein vergleichbarer Anteil von 126 (42,0%) Patienten. 29 (9,7%) Patientinnen wurden weder operiert noch chemotherapiert oder erhielten eine andere Therapie als Operation und Chemotherapie. Ähnlich groß war der Anteil der lediglich operierten Patientinnen (8,0%) (Tab. 28).

Tabelle 28: Angaben über Therapie im Rezidiv

		Anzahl	Spalten%
Therapie Rezidiv	OP+Chemo	121	40,3%
	OP	24	8,0%
	Chemo	126	42,0%
	Therapie keine/andere	29	9,7%
	Gesamt	300	100,0%

Aus Tabelle 29 geht hervor, dass von denjenigen Patientinnen, die im Rezidiv sowohl operiert als auch chemotherapiert wurden, die meisten (45,5%) 60-69 Jahre, 23,1% waren über 70 Jahre, 17,4% 50-59 Jahre und 14,0% unter 50 Jahre alt waren (Tab. 29).

Bei den lediglich Operierten (41,7%) war der größte Anteil bei den über 70jährigen zu finden und (37,5% waren 60-69 Jahre alt. In der Gruppe der unter 50 Jährigen wurden 4 (16,7%) im Rezidiv operiert und den kleinsten Anteil stellten die 50-51 Jährigen (Tab. 29).

Bei der Betrachtung der nur mit Chemotherapie behandelten Patienten gab es zwei etwa gleich große Gruppen, 46 (36,5%) waren über 70 Jahre und 45 (35,7%) 60-69 Jahre alt. Unter den 50-59 Jährigen erhielt ein Fünftel (19,3%) eine alleinige Chemotherapie und die kleinste Gruppe stellten die unter 50 Jährigen (7,9%).

Von denjenigen die eine andere oder keine Therapie als die genannten erhalten hatten waren die meisten über 70 (44,8%) und die kleinste Gruppe war bei den 50-59 Jährigen (10,3%) zu finden. 7 (24,1%) waren 60-69 Jahre und 6 (20,7%) unter 50 Jahre alt (Tab.29).

Tabelle 29: Therapie im Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter

		Therapie Rezidiv									
		OP+Chemo		OP		Chemo		Therapie kei- ne/andere		Gesamt	
		Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%
Alter bei Rezidiv (Klassiert)	- 49	17	14,0%	4	16,7%	10	7,9%	6	20,7%	37	12,3%
	50 - 59	21	17,4%	1	4,2%	25	19,8%	3	10,3%	50	16,7%
	60 - 69	55	45,5%	9	37,5%	45	35,7%	7	24,1%	116	38,7%
	70 +	28	23,1%	10	41,7%	46	36,5%	13	44,8%	97	32,3%
	Gesamt	121	100,0%	24	100,0%	126	100,0%	29	100,0%	300	100,0%

Patientinnen die im Rezidiv sowohl operiert als auch chemotherapiert wurden, waren im Mittel 62,8 und im Median 63,9 Jahre alt (Tab. 30). Bei Patientinnen, die nur operiert wurden betrug das mittlere Alter 65,4 und das mediane Alter 68,0 Jahre. Diejenigen die lediglich Chemotherapie erhalten

hatten, waren im Mittel 65,1 und im Median 66,3 Jahre alt. Diejenigen rezidierten Patientinnen, die keine oder eine andere Therapie erhalten haben, waren im Mittel 65,5 und im Median 78,7 Jahre alt (Tab. 30).

Somit zeigt sich eine Bevorzugung von jüngeren Patienten in der Gruppe der Operierten und gleichzeitig Chemotherapierten.

Tabelle 30: Mittleres und medianes Alter bei Rezidiv in Abhängigkeit von der Art der Therapie

		Alter bei Rezidiv	
		Mittelwert	Median
Therapie Rezidiv	OP+Chemo	62,8	63,9
	OP	65,4	68,0
	Chemo	65,1	66,3
	Therapie keine/andere	65,5	68,7
	Gesamt	64,2	66,2

3.6.2 Operative Therapie im Rezidiv

Von 300 rezidierten Patientinnen wurden insgesamt 145 (48,3%) im Rezidiv operiert und 155 (51,7%) erhielten keine operative Therapie (Tab. 31).

Tabelle 31: Angaben zu Rezidiv-Operationen

		Anzahl	Spalten%
Operation im Rezidiv	Ja	145	48,3%
	nein	155	51,7%
	Gesamt	300	100,0%

In der folgenden Tabelle 32 zu den Angaben der operativen Eingriffe im Rezidiv sind auch Mehrfachnennungen möglich. Von 145 (48,3%) im Rezidiv operierten Patientinnen wurden 102 (34,0%) laparotomiert. 74 (24,7%) wurden gastroenterologisch, 48 (16,0%) an Omentum, Peritoneum, Zwerchfell, Bauchwand operiert und 36 (12,0%) erhielten eine Operation an anderen abdominellen Strukturen. Bei 38 (12,7%) wurden Lymphknoten reseziert und lediglich 22 (7,3%) wurden gynäkologisch operiert (Tab. 32).

Tabelle 32: Angaben zu operativen Eingriffen im Rezidiv

Rezidivoperationen		Anzahl	Spalten%
Omentum, Peritoneum, Zwerchfell, Bauchwand	ja	48	16,0%
	nein	252	84,0%
Magen und Darm	ja	74	24,7%
	nein	226	75,3%
Andere abdominelle Operationen	ja	36	12,0%
	nein	264	88,0%
Gynäkologisch	ja	22	7,3%
	nein	278	92,7%
Lymphknoten	ja	38	12,7%
	nein	262	87,3%
Laparotomien	ja	102	34,0%
	nein	198	66,0%
Rezidivoperation	ja	145	48,3%
	nein	155	51,7%
	Gesamt	300	100,0%

Tabelle 33 zeigt die Verteilung der Rezidivoperationen an thorakalen und abdominellen Strukturen. 48 (16,0%) Patientinnen wurden im Rezidiv an Omentum, Peritoneum, Zwerchfell, Bauchwand operativ behandelt (Tab. 33). 22 (7,3%) erhielten eine Operation an Peritoneum, 17 (5,7%) an Omentum und Mesenterium, 12 (4,0%) an Zwerchfell und Mediastinum, 12 (4,0%) an der Bauchwand (Tab 33).

Tabelle 33: Angaben zu Rezidivoperationen an thorakalen und abdominellen Strukturen

Rezidivoperationen		Anzahl	Spalten%
Omentum und Mesenterium	ja	17	5,7%
	nein	283	94,3%
Peritoneum	ja	22	7,3%
	nein	278	92,7%
Zwerchfell und Mediastinum	ja	12	4,0%
	nein	288	96,0%
Bauchwand	ja	12	4,0%
	nein	288	96,0%
Omentum, Peritoneum, Zwerchfell, Bauchwand	ja	48	16,0%
	nein	252	84,0%
	Gesamt	300	100,0%

Tab. 34 zeigt, dass unter den gastroenterologischen Rezidiv-Operationen 3 (1,0%) an Magen, 30 (10%) an Dünndarm und 23 (7,7%) an Dickdarm, 3 (1,0%) an Appendix und 18 (6,%) an Rektum operiert wurden. 74 (24,7%) wurden an Magen und Darm operiert und 33 (11,0%) erhielten ein Enterostoma und eine Anastomose (Tab. 34).

Tabelle 34: gastroenterologische Rezidivoperationen

Rezidivoperationen		Anzahl	Spalten%
Magen	ja	3	1,0%
	nein	297	99,0%
Dünndarm	ja	30	10,0%
	nein	270	90,0%
Dickdarm	ja	23	7,7%
	nein	277	92,3%
Enterostoma und Anastomose	ja	33	11,0%
	nein	267	89,0%
Appendix	ja	3	1,0%
	nein	297	99,0%
Rektum	ja	18	6,0%
	nein	282	94,0%
Magen und Darm	ja	74	24,7%
	nein	226	75,3%
	Gesamt	300	100,0%

Tabelle 35 zeigt die Verteilung der Rezidivoperationen an abdominellen Organen und Strukturen. Im Rezidiv wurden 12 (4,0%) an der Leber, 11 (3,7%) an Gallenblase, 4 (1,3%) an Pankreas und 13 (4,3%) an der Milz operiert. 16 (5,3%) erhielten Rezidivoperationen an anderen abdominellen Organen und 36 (12,0%) andere abdominelle Operationen (Tab. 35).

Tabelle 35: Rezidivoperationen an abdominellen Organen und Strukturen

Rezidivoperationen		Anzahl	Spalten%
Leber	ja	12	4,0%
	nein	288	96,0%
Gallenblase	ja	11	3,7%
	nein	289	96,3%
Pankreas	ja	4	1,3%
	nein	296	98,7%
Milz	ja	13	4,3%
	nein	287	95,7%
Sonstige Bauch	ja	16	5,3%
	nein	284	94,7%
Andere abdominell	ja	36	12,0%
	nein	264	88,0%

3.6.3 Chemotherapie im Rezidiv

Tabelle 36 gibt einen Überblick über die systemische Therapie. Von 300 (100%) Rezidiv-Patientinnen erhielten fast zwei Drittel (59,7%) eine platinhaltige Chemotherapie, wobei 95 (31,7%) mit alleiniger platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden und 84 (28,0%) eine Kombination aus platinhaltigem Chemotherapeutikum und Taxol erhalten haben. 68 (22,7%) erhielten andere Substanzen als Genannte und 53 (17,7%) wurden nicht chemotherapiert (Tab. 36).

Tabelle 36: Übersicht über Chemotherapie im Rezidiv

	Anzahl	Spalten%
Chemo Rezidiv + Platin + Taxol	84	28,0%
+ Platin - Taxol	95	31,7%
Andere Substanz	68	22,7%
keine Chemo	53	17,7%
Gesamt	300	100,0%

3.6.4 Verteilung der Patientencharakteristika in den Therapiegruppen

Der nun folgende Abschnitt, der sich auf die Patientencharakteristika in den Therapiegruppen bezieht, nimmt auf Tabelle 37 Bezug. Zu den vier Gruppen zählten Patientinnen, die operativ und mit Chemotherapie behandelt wurden, diejenigen, die jeweils nur operativ und nur chemotherapeutisch therapiert worden sind und diejenigen, die keine oder eine andere Therapie erhielten.

Von 300 rezidierten Patientinnen wurden 121 (100%) sowohl operiert als auch chemotherapiert (Tab. 37). In dieser Gruppe waren die meisten (45,5%) 60-69 Jahre alt, 23,1% waren über 70 Jahre, 17,4% waren 50-59 Jahre und 14,0% waren unter 50 Jahre alt. In dieser Gruppe vergingen bei 98 (81,0%) mindestens 12 Monate, bei 20 (16,5%) 6-12 Monate bis zum Auftreten des Rezidivs und lediglich 3 (2,5%) rezidierten innerhalb der ersten 6 Monate (Tab. 37). Die histologischen Typen in dieser Gruppe waren vornehmlich seröse Karzinome (57,0%) und andere Adenokarzinome (24,8%). Andere histologische Typen waren jeweils mit unter zehn Prozent vertreten (Tab. 37). Schlecht bis gar nicht differenzierte Karzinome waren mit einem Anteil von n=71 (58,7%) am häufigsten vertreten und ein Drittel (33,9%) wies eine mäßige Differenzierung auf. Nur 4 (3,3%) waren gut differenziert und bei 5 (4,1%) konnte keine Angabe über die Differenzierung gemacht werden. Des Weiteren waren in der Gruppe der Operierten und Chemotherapierten (37,2%) in der Situation des Rezidivs bei 45 (37,2%) eine Peritonealkarzinose und bei 103 (85,1%) die Lokalisation einer Metastase beschrieben. Bei 37 (30,6%) waren extraabdominelle Metastasen bekannt, bei 27 (22,3%) Lebermetastasen und bei 26 (21,5%) Metastasen in Fernlymphknoten beschrieben (Tab. 37).

Von 300 rezidierten Patientinnen wurden 24 (100%) lediglich operiert (Tab. 37), wobei dabei die meisten (42,7%) über 70, 9 (37,5%) 60-69 und 4 (16,7%) unter 50 Jahre alt. In dieser Therapiegruppe vergingen bei 16 (66,7%) mindestens 12 Monate, bei 6 (25,0%) 6-12 Monate und bei 2 (8,3%) unter 6 Monate bis zum Auftreten des Rezidivs. Auch hier waren die häufigsten histologischen Typen seröse Karzinome (45,8%) und andere Adenokarzinome (25,0%). Andere histologische Typen waren seltener vertreten (Tab. 37). Auch hier zeigt sich eine Bevorzugung von schlecht bis gar nicht (37,5%) und mäßig (45,8%) differenzierten Karzinomen. Bei 8 (33,3%) war eine Peritonealkarzinose und bei 19 (79,2%) die Lokalisation einer Metastase bekannt. Bei 6 (25%) war eine extraabdominelle Metastasierung beschrieben, 5 (20,8%) hatten Lebermetastasen und 2 (8,3%) eine Tumorausbreitung in Fernlymphknoten (Tab. 37).

In der Gruppe derer, die eine alleinige Chemotherapie erhalten hatten, waren 126 (100%) Patientinnen (Tab. 37). Dabei gab es zwei vergleichbar große Gruppen bei den über 70 Jährigen mit einem Anteil von n=46 (36,5%) und 60-69 Jährigen mit einem Anteil von n=45 (35,7%). 25 (19,8%) waren 50-59 und 10 (7,9%) unter 50 Jahre alt. Bei 104 (82,5%) vergingen bis zum Auftreten des Rezidivs mindestens 12 Monate, bei 20 (15,9%) 6-12 Monate und bei 2 (1,6%) ist das Rezidiv innerhalb von 6 Monaten aufgetreten. Es zeigte sich eine Bevorzugung von serösen Karzinomen und anderen Adenokarzinome und die meisten waren auch in dieser Therapiegruppe am häufigsten schlecht bis gar nicht 72 (57,1%) und mäßig 39 (31,0%) differenziert (Tab.34). Bei 56 (44,4%) war eine Peritonealkarzinose und bei 93 (73,8%) die Lokalisation einer Metastase bekannt. Eine Tumo-

rausbreitung war bei 46 (36,5%) extraabdominell, bei 41 (32,5%) in der Leber und bei 18 (14,3%) in Fernlymphknoten beschrieben (Tab. 37).

29 Patientinnen waren nicht therapiert worden oder hatten eine andere als genannte Therapie erhalten. Dabei waren die meisten (44,8%) über 70, ein Anteil von n=7 (24,1%) konnte unter den 60-69 Jährigen verzeichnet werden, ein Anteil von n=6 (20,7%) findet sich unter den 50 –Jährigen und nur 3 Patientinnen (10,3%) waren 50-59 Jahre alt. Auch in dieser Gruppe vergingen bei den meisten (75,9%) mindestens 12 Monate bis zum Auftreten des Rezidivs, 5 (17,2%) rezidierten nach 6-12 Monaten und nur 2 (6,9%) hatten innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv. Die vorherrschenden histologischen Typen waren wie auch in den anderen Therapiegruppen seröse Karzinome (58,6%) und andere Adenokarzinome (27,6%). 24 (82,8%) waren schlecht bis gar nicht differenziert und bei 3 (10,3%) wurden zum Differenzierungsgrad keine Angaben gemacht. Nur 2 (6,9%) waren mäßig differenziert und keine hatten eine gute Differenzierung. Bei 8 (27,6%) war eine Peritonealkarzinose und bei 19 (65,5%) die Lokalisation einer Metastase bekannt. Bei 10 (34,5%) wurde eine Metastase extraabdominell, bei 4 (16,8%) in der Leber und bei 4 (13,8%) in Fernlymphknoten beschrieben (Tab. 37).

Bei den Patientencharakteristika ergab sich eine Signifikanz bei Alter und der Differenzierung. Der Anteil an Patienten die in der Situation des Rezidivs keine Kombinationstherapie, sondern lediglich eine Chemotherapie erhalten hatten ist unter den Älteren höher. In allen Therapiegruppen war die Differenzierung schlecht (Chi-Quadrat, t-Test $p < 0,050$).

Tabelle 37: Verteilung der Patientencharakteristika in den Therapiegruppen

		Therapie Rezidiv										X ²
		OP+Chemo		OP		Chemo		Therapie keine		Gesamt		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p
Alter bei Rezidiv (Klassiert)	- 49	17	14,0	4	16,7	10	7,9	6	20,7	37	12,3	
	50 - 59	21	17,4	1	4,2	25	19,8	3	10,3	50	16,7	,045
	60 - 69	55	45,5	9	37,5	45	35,7	7	24,1	116	38,7	
	70 +	28	23,1	10	41,7	46	36,5	13	44,8	97	32,3	
Rezidiv Zeit nach Diagnose	bis 6 Monate	3	2,5	2	8,3	2	1,6	2	6,9	9	3,0	
	6 bis 12 Monate	20	16,5	6	25,0	20	15,9	5	17,2	51	17,0	,378
	mindestens 12 Monate	98	81,0	16	66,7	104	82,5	22	75,9	240	80,0	
Histolog. Typ	Serös	69	57,0	11	45,8	66	52,4	17	58,6	163	54,3	
	Muzinös	2	1,7	2	8,3	3	2,4	1	3,4	8	2,7	
	Endometrioid	11	9,1	2	8,3	4	3,2	0	0,0	17	5,7	,412
	Klarzellig	3	2,5	1	4,2	3	2,4	1	3,4	8	2,7	
	andere Adenokarzinome	30	24,8	6	25,0	33	26,2	8	27,6	77	25,7	
	andere Karzinome	6	5,0	2	8,3	17	13,5	2	6,9	27	9,0	
Grading	G1	4	3,3	3	12,5	4	3,2	0	0,0	11	3,7	
	G2	41	33,9	11	45,8	39	31,0	2	6,9	93	31,0	,011
	G3/4	71	58,7	9	37,5	72	57,1	24	82,8	176	58,7	
	GkA	5	4,1	1	4,2	11	8,7	3	10,3	20	6,7	
Peritonealkarzinose	Ja	45	37,2	8	33,3	56	44,4	8	27,6	117	39,0	,302
	nein/k.A.	76	62,8	16	66,7	70	55,6	21	72,4	183	61,0	
Lokalisation einer Metastase (außer PeritonealCa)	Ja	103	85,1	19	79,2	93	73,8	19	65,5	234	78,0	,057
	nein/k.A.	18	14,9	5	20,8	33	26,2	10	34,5	66	22,0	
Tumorausbreitung extraabdominell	Ja	37	30,6	6	25,0	46	36,5	10	34,5	99	33,0	,627
	nein/k.A.	84	69,4	18	75,0	80	63,5	19	65,5	201	67,0	
Tumorausbreitung Leber	Ja	27	22,3	5	20,8	41	32,5	4	13,8	77	25,7	
	fraglich	6	5,0	0	0,0	2	1,6	0	0,0	8	2,7	,099
	nein/kA	88	72,7	19	79,2	83	65,9	25	86,2	215	71,7	
Tumorausbreitung Fern-Lymphknoten	Ja	26	21,5	2	8,3	18	14,3	4	13,8	50	16,7	
	Fraglich	2	1,7	0	0,0	1	0,8	0	0,0	3	1,0	,517
	nein/kA	93	76,9	22	91,7	107	84,9	25	86,2	247	82,3	
	Gesamt	121	100,0	24	100,0	126	100,0	29	100,0	300	100,0	

3.6.5 Verteilung der Patientencharakteristika und Chemo-Protokolle in den Therapiegruppen unter operierten Patienten

Der folgende Text bezieht sich auf Tabelle 38 und handelt von den Patientencharakteristika und Chemo-Protokollen unter den operierten Patienten.

Von 145 im Rezidiv operierten Patientinnen wurden 55 (100%) Rezidierte mit Platin und Taxol behandelt, wobei die Hälfte davon mit n=28 (50,9%) 60-69, ein Fünftel (20,0%) über 70, 10 Patientinnen (18,2%) 50-59 und 6 Patientinnen (10,0%) unter 50 Jahre alt waren. In dieser Therapiegruppe vergingen bei 48 (87,3%) mindestens 12 Monate, bei 6 (10,9%) 6-12 Monate bis zum Auftreten des Rezidivs und 1 (1,8%) rezidierte innerhalb von 6 Monaten. Die häufigsten histologischen Typen waren auch hier seröse Karzinome (56,4%) und andere Adenokarzinome (27,3%). Die häufigste Differenzierung war schlecht bis undifferenziert (52,7%) und mäßig (38,2%). Bei 22 (40,0%) war eine Peritonealkarzinose und bei 50 (90,0%) die Lokalisation einer Metastase bekannt. Die Tumorausbreitung war wie folgt, bei 17 (30,9%) extraabdominell, bei 11 (20,0%) in der Leber und bei 13 (23,6%) in Fernlymphknoten beschrieben (Tab. 38).

46 (100%) haben eine alleinige platinhaltige Chemotherapie erhalten (Tab. 38). Auch in dieser Gruppe waren die meisten (41,3%) 60-69, 12 (26,1%) über 70, 8 (17,4%) unter 50 und 7 (15,2%) 50-59 Jahre alt. Bei 40 (87,0%) vergingen mindestens 12 Monate, bei 4 (8,7%) 6-12 Monate bis zum Rezidiv und 2 (4,3%) rezidierten innerhalb von 6 Monaten. Häufigste Histologien waren seröse Karzinome und andere Adenokarzinome, die häufigsten Differenzierungsgrade waren G3/4 und G2 (Tab. 38). Bei 13 (38,3 %) war eine Peritonealkarzinose und bei 37 (80,4%) die Lokalisation einer Metastase beschrieben. Bei 14 (30,4%) war die Tumorausbreitung extraabdominell, bei 12 (26,1%) in der Leber und bei 10 (21,7%) in Fernlymphknoten.

20 (100%) erhielten eine andere chemotherapeutische Therapie als Platin mit oder ohne Taxol. Dabei waren 8 (40,0%) 60-69, ein Viertel (25,0%) über 70, 4 (20,0%) 50-59 und 3 (15,0%) unter 50 Jahre alt. Innerhalb der ersten 6 Monate ist in dieser Therapiegruppe kein Rezidiv aufgetreten, 10 (50,0%) rezidierten innerhalb von 6-12 Jahren und bei 10 (50%) vergingen mindestens 12 Monate. Die häufigsten Histologien waren seröse Karzinome und andere Adenokarzinome, die häufigsten Differenzierungsgrade waren G3/4 und G2 (Tab. 38). Bei 10 (50,0 %) war eine Peritonealkarzinose und bei 16 (80,0%) die Lokalisation einer Metastase bekannt. Bei 6 (30,0%) war die Tumorausbreitung extraabdominell, bei 4 (20,0%) in der Leber und bei 3 (15,0%) in Fernlymphknoten.

24 (100%) erhielten keine Chemotherapie, wobei die meisten mit n=10 (41,7%) in dieser Therapie-

gruppe über 70 Jahre und 9 (37,5%) 60-69 Jahre alt waren, wohingegen nur 4 (16,7%) unter 50 Jährige und 1 (4,2%) 50-59 Jährige nicht chemotherapeutisch behandelt wurden. Bei Zwei Drittel dieser Patienten mit einem Anteil von n=16 (66,7%) vergingen mindestens 12 Monate bis zum Auftreten des Rezidivs, 6 (25%) rezidierten im Zeitraum von 6-12 Monaten und 2 (8,3%) innerhalb von 6 Monaten. Die häufigsten Histologien waren seröse Karzinome und andere Adenokarzinome. Die häufigsten Differenzierungsgrade waren G3/4 und G2 (Tab. 38). Bei 8 (33,3%) war eine Peritonealkarzinose und bei 19 (79,2%) die Lokalisation einer Metastase beschrieben. Bei 6 (25,0%) war die Tumorausbreitung extraabdominell, bei 5 (20,8%) in der Leber und bei 2 (8,3%) in Fernlymphknoten.

Unter den im Rezidiv operierten Patienten ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Zeit, die bis zum Auftreten des Rezidivs vergangen ist (Chi-Quadrat, t-Test $p < 0,050$).

So rezidierten die meisten Patienten, die Platin- und Taxol und Platin mono als Chemotherapie erhalten hatten nicht innerhalb der ersten zwölf Monate, sondern es vergingen über 12 Monate.

Auch konnte aufgezeigt werden dass in jeder Therapiegruppe eine schlechte Differenzierung vorlag (Chi-Quadrat, t-Test $p < 0,050$).

Tabelle 38: Patientencharakteristika und Chemo-Protokolle unter operierten Patienten

		Chemo Rezidiv										X ²
		+ Platin + Taxol		+ Platin - Taxol		Andere Substanz		keine Chemo		Gesamt		
a		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p
Alter bei Rezidiv (Klassiert)	- 49	6	10,9%	8	17,4%	3	15,0%	4	16,7%	21	14,5%	,599
	50 - 59	10	18,2%	7	15,2%	4	20,0%	1	4,2%	22	15,2%	
	60 - 69	28	50,9%	19	41,3%	8	40,0%	9	37,5%	64	44,1%	
	70 +	11	20,0%	12	26,1%	5	25,0%	10	41,7%	38	26,2%	
Rezidiv Zeit nach Diagnose	bis 6 Monate	1	1,8%	2	4,3%	0	0,0%	2	8,3%	5	3,4%	,001
	6 bis 12 Monate	6	10,9%	4	8,7%	10	50,0%	6	25,0%	26	17,9%	
	mindestens 12 Monate	48	87,3%	40	87,0%	10	50,0%	16	66,7%	114	78,6%	
Histolog. Typ	Serös	31	56,4%	27	58,7%	11	55,0%	11	45,8%	80	55,2%	,883
	Muzinös	0	0,0%	1	2,2%	1	5,0%	2	8,3%	4	2,8%	
	Endometrioid	5	9,1%	4	8,7%	2	10,0%	2	8,3%	13	9,0%	
	Klarzellig	1	1,8%	1	2,2%	1	5,0%	1	4,2%	4	2,8%	
	andere Adeno- karzinome	15	27,3%	12	26,1%	3	15,0%	6	25,0%	36	24,8%	
	andere Karzi- nome	3	5,5%	1	2,2%	2	10,0%	2	8,3%	8	5,5%	
Grading	G1	3	5,5%	0	0,0%	1	5,0%	3	12,5%	7	4,8%	,256
	G2	21	38,2%	14	30,4%	6	30,0%	11	45,8%	52	35,9%	
	G3/4	29	52,7%	31	67,4%	11	55,0%	9	37,5%	80	55,2%	
	GkA	2	3,6%	1	2,2%	2	10,0%	1	4,2%	6	4,1%	
Peritonealkarzinose	ja	22	40,0%	13	28,3%	10	50,0%	8	33,3%	53	36,6%	,346
	nein/k.A.	33	60,0%	33	71,7%	10	50,0%	16	66,7%	92	63,4%	
Lokalisation einer Metastase (außer PeritonealCa)	ja	50	90,9%	37	80,4%	16	80,0%	19	79,2%	122	84,1%	,382
	nein/k.A.	5	9,1%	9	19,6%	4	20,0%	5	20,8%	23	15,9%	
Tumorausbreitung extraabdominal	ja	17	30,9%	14	30,4%	6	30,0%	6	25,0%	43	29,7%	,959
	nein/k.A.	38	69,1%	32	69,6%	14	70,0%	18	75,0%	102	70,3%	
Tumorausbreitung Leber	ja	11	20,0%	12	26,1%	4	20,0%	5	20,8%	32	22,1%	,725
	fraglich	3	5,5%	3	6,5%	0	0,0%	0	0,0%	6	4,1%	
Tumorausbreitung Fern-Lymphknoten	nein/kA	41	74,5%	31	67,4%	16	80,0%	19	79,2%	107	73,8%	,674
	ja	13	23,6%	10	21,7%	3	15,0%	2	8,3%	28	19,3%	
	fraglich	1	1,8%	1	2,2%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,4%	
	nein/kA	41	74,5%	35	76,1%	17	85,0%	22	91,7%	115	79,3%	
Gesamt		55	100,0%	46	100,0%	20	100,0%	24	100,0%	145	100,0%	

3.6.6 Verteilung der Patientencharakteristika nach Chemotherapie unter nicht-operierten Patienten

Die folgende Tabelle 39 gibt einen Überblick über Patientencharakteristika und Chemo-Protokolle unter nicht-operierten Patienten.

Von 155 im Rezidiv nicht operierten Patientinnen wurden 29 (100 %) mit Platin und Taxol behandelt, wobei 8 (27,6%) 60-69, 8 (27,6%) über 70, 11 (37,9%) 50-59 und 2 (10,0%) unter 50 Jahre alt waren. In dieser Gruppe verging bei 24 (82,8%) mindestens 12 Monate, bei 4 (13,8%) 6-12 Monate bis zum Auftreten des Rezidivs und 1 (3,3%) rezidierte innerhalb von 6 Monaten. Die häufigsten Histologien waren seröse Karzinome und andere Adenokarzinome. Die häufigsten Differenzierungsgrade waren G3/4 und G2 (Tab. 39). Bei 12 (41,4%) war eine Peritonealkarzinose und bei 24 (82,8%) die Lokalisation einer Metastase beschrieben. Die Tumorausbreitung war bei 10 (34,5%) extraabdominell, bei 11 (37,9%) in der Leber und bei 6 (20,7%) in Fernlymphknoten.

49 (100%) haben eine alleinige platinhaltige Chemotherapie erhalten. In dieser Gruppe waren 23 (46,9%) 60-69, 18 (36,7%) über 70, 4 (8,2%) unter 50 und 4 (8,2%) 50-59 Jahre alt. Bei 48 (98,0%) vergingen mindestens 12 Monate, bei 1 (2,0%) 6-12 Monate bis zum Rezidiv. Keine rezidierte innerhalb der ersten 6 Monate. Die häufigsten Histologien waren auch hier wieder seröse Karzinome und andere Adenokarzinome. Die häufigsten Differenzierungsgrade waren G3/4 und G2 (Tab. 36). Bei 24 (49,0%) war eine Peritonealkarzinose und bei 37 (75,5%) die Lokalisation einer Metastase beschrieben. Die Tumorausbreitung war bei 21 (42,9%) extraabdominell, bei 18 (36,7%) in der Leber und bei 10 (20,4%) in Fernlymphknoten.

48 (100%) erhielten eine andere Therapie als Platin in Kombination mit und ohne Taxol. Die meisten 20 (41,7%) in dieser Therapiegruppe waren über 70 Jahre, 14 (29,2%) 60-69 Jahre alt, 10 (20,8%) 50-59 Jährige, wohingegen nur 4 (8,3%) unter 50 Jährige in dieser Therapiegruppe anzutreffen waren. Bei 32 (66,7%) vergingen mindestens 12 Monate, bei 15 (31,3%) 6-12 Monate bis zum Rezidiv und 1 (2,1%) rezidierte innerhalb von 6 Monaten. Die häufigsten Histologien waren seröse Karzinome und andere Adenokarzinome. Die häufigsten Differenzierungsgrade waren G3/4 und G2 (Tab. 39). Bei 20 (41,7%) war eine Peritonealkarzinose und bei 15 (66,7%) die Lokalisation einer Metastase beschrieben. Bei 15 (31,3%) war die Tumorausbreitung extraabdominell, bei 12 (25,0%) in der Leber und bei 2 (4,2%) in Fernlymphknoten.

Unter denjenigen 155 Patientinnen die im Rezidiv nicht operiert worden waren, wurden 29 (100%) nicht chemotherapeutisch behandelt. Wie auch bei der im vorigen Absatz beschriebenen Therapie-

gruppe waren die meisten Patienten (44,8%) über 70, 7 (24,1%) 60-69,6 (20,7%) unter 50 und 3 (10,3%) 50-59 Jahre. Bei 22 (75,9%) vergingen mindestens 12 Monate, bei 5 (17,2%) 6-12 Monate bis zum Rezidiv und 2 (6,9%) rezidierten innerhalb von 6 Monaten. Die häufigsten Histologien waren seröse Karzinome und andere Adenokarzinome. Die häufigsten Differenzierungsgrade waren G3/4 und G2 (Tab. 39). Bei 8 (27,6%) war eine Peritonealkarzinose und bei 19 (65,5%) die Lokalisation einer Metastase. Die Tumorausbreitung war bei 10 (34,5%) extraabdominell, bei 4 (13,8%) in der Leber und bei 4 (13,8%) in Fernlymphknoten.

Bei den Patientencharakteristika unter nicht-operierten Patienten zeigte sich eine Signifikanz bei dem Alter bei Rezidiv, die Zeit in der Patienten rezidierten, dem Grading und der Tumorausbreitung in der Leber (Chi-Quadrat, t-Test $p < 0,05$). Die meisten unter den nicht operierten Patientinnen haben eine platinhaltige Chemotherapie erhalten. Diejenigen, die keine oder eine andere Chemotherapie bekamen, waren älter. Eine platinhaltige Chemotherapie wurde vor allem bei Patientinnen angewandt, bei denen mehr als 12 Monate bis zum Rezidiv vergangen sind. In allen Therapiegruppen war die Differenzierung schlecht. Patientinnen mit einer Tumorausbreitung in der Leber haben mehrheitlich eine platinhaltige Chemotherapie erhalten.

Tabelle 39: Patientencharakteristika und Chemo-Protokolle unter nicht operierten Patienten

		Chemo Rezidiv										X ² p
		+ Platin +		+ Platin -		Andere Sub-		keine Chemo		Gesamt		
		Taxol	Taxol	Taxol	Taxol	stanz	stanz	keine Chemo	keine Chemo	Gesamt	Gesamt	
a		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Alter bei Rezidiv (Klassiert)	- 49	2	6,9%	4	8,2%	4	8,3%	6	20,7%	16	10,3%	,023
	50 - 59	11	37,9%	4	8,2%	10	20,8%	3	10,3%	28	18,1%	
	60 - 69	8	27,6%	23	46,9%	14	29,2%	7	24,1%	52	33,5%	
	70 +	8	27,6%	18	36,7%	20	41,7%	13	44,8%	59	38,1%	
Rezidiv Zeit nach Diagnose	bis 6 Monate	1	3,4%	0	0,0%	1	2,1%	2	6,9%	4	2,6%	,003
	6 bis 12 Monate mindestens 12 Monate	4	13,8%	1	2,0%	15	31,3%	5	17,2%	25	16,1%	
Histolog. Typ	Serös	13	44,8%	31	63,3%	22	45,8%	17	58,6%	83	53,5%	,208
	Muzinös	0	0,0%	2	4,1%	1	2,1%	1	3,4%	4	2,6%	
	Endometrioid	1	3,4%	3	6,1%	0	0,0%	0	0,0%	4	2,6%	
	Klarzellig	1	3,4%	0	0,0%	2	4,2%	1	3,4%	4	2,6%	
	andere Adeno- karzinome	8	27,6%	12	24,5%	13	27,1%	8	27,6%	41	26,5%	
	andere Karzi- nome	6	20,7%	1	2,0%	10	20,8%	2	6,9%	19	12,3%	
Grading	G1	0	0,0%	4	8,2%	0	0,0%	0	0,0%	4	2,6%	,047
	G2	10	34,5%	13	26,5%	16	33,3%	2	6,9%	41	26,5%	
	G3/4	16	55,2%	28	57,1%	28	58,3%	24	82,8%	96	61,9%	
	GkA	3	10,3%	4	8,2%	4	8,3%	3	10,3%	14	9,0%	
Peritonealkarzi- nose	ja	12	41,4%	24	49,0%	20	41,7%	8	27,6%	64	41,3%	,328
	nein/k.A.	17	58,6%	25	51,0%	28	58,3%	21	72,4%	91	58,7%	
Lokalisation einer Metastase (außer PeritonealCa)	ja	24	82,8%	37	75,5%	32	66,7%	19	65,5%	112	72,3%	,353
	nein/k.A.	5	17,2%	12	24,5%	16	33,3%	10	34,5%	43	27,7%	
Tumorausbreitung extraabdominal	ja	10	34,5%	21	42,9%	15	31,3%	10	34,5%	56	36,1%	,677
	nein/k.A.	19	65,5%	28	57,1%	33	68,8%	19	65,5%	99	63,9%	
Tumorausbrei- tung Leber	ja	11	37,9%	18	36,7%	12	25,0%	4	13,8%	45	29,0%	,016
	fraglich	2	6,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,3%	
	nein/kA	16	55,2%	31	63,3%	36	75,0%	25	86,2%	108	69,7%	
Tumorausbrei- tung Fern- Lymphknoten	ja	6	20,7%	10	20,4%	2	4,2%	4	13,8%	22	14,2%	,201
	fraglich	0	0,0%	0	0,0%	1	2,1%	0	0,0%	1	0,6%	
	nein/kA	23	79,3%	39	79,6%	45	93,8%	25	86,2%	132	85,2%	
Gesamt		29	100,0%	49	100,0%	48	100,0%	29	100,0%	155	100,0%	

3.7 Gesamtüberleben der Patientinnen nach Rezidiv

Das folgende Kapitel zeigt die Überlebenszeit in Abhängigkeit von den jeweiligen Patientencharakteristika.

3.7.1 Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv insgesamt

Von 300 Rezidivpatientinnen sind zum Betrachtungszeitpunkt 234 Patientinnen infolge des Rezidivs verstorben (Tab. 40).

Tabelle 40: Anzahl Verstorbener unter den Patientinnen mit Rezidiv insgesamt

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
		N	Prozent	
300	234	66	22,0%	

Der Mittelwert für die Überlebenszeit nach dem Rezidiv betrug 2,9 Jahre und der Median 1,8 Jahre (Tab. 41). Das 2-Jahres-Überleben betrug 46,9%, das 5-Jahres-Überleben 16,0%, das 10 Jahres-Überleben 4,7% (Abb. 9).

Tabelle 41: Mittelwert und Mediane für die Überlebenszeit nach dem Rezidiv

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit							
Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

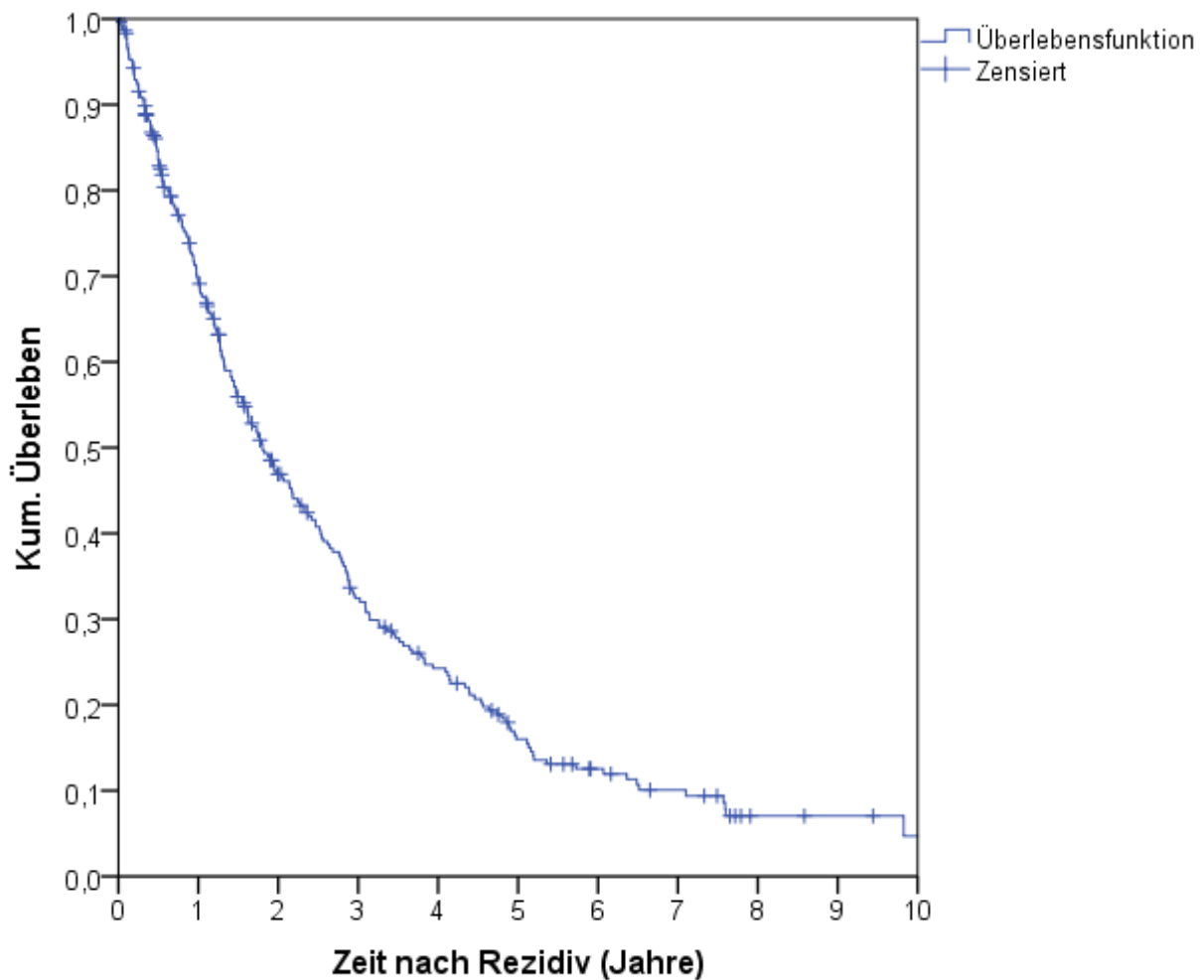


Abbildung 9: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Diagnose eines Rezidivs in Jahren

3.7.1.1 Anteil der Frühverstorbenen

Von 300 (100%) rezidierten Patientinnen sind 4 (1,3%) innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnose des Rezidivs verstorben, 14 (4,7%) innerhalb von 60 Tagen und 23 (7,7%) innerhalb von 90 Tagen (Tab. 42).

Tabelle 42: Mortalität innerhalb der ersten ein, zwei und drei Monate nach Rezidiv

	Ja		nein		Gesamt	
	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%
Mortalität nach Rezidiv (30 Tage)	4	1,3%	296	98,7%	300	100,0%
Mortalität nach Rezidiv (60 Tage)	14	4,7%	286	95,3%	300	100,0%
Mortalität nach Rezidiv (90 Tage)	23	7,7%	277	92,3%	300	100,0%

3.7.2 Gesamtüberleben nach Altersgruppen

Die Anzahl aller rezidierten Patienten die zum Betrachtungszeitpunkt verstorben waren betrug n=234 (78%). Die Anzahl der Verstorbenen in der Gruppe der unter 50 Jährigen beträgt n=22 in der Gruppe der 50-59 Jährigen n=42, in der Gruppe der 60-69-Jährigen n=95 und in der Gruppe der 70-79-Jährigen 75 (Tab. 43).

Tabelle 43: Gesamtüberleben nach Altersgruppen

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Alter bei Rezidiv (Klassiert)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
- 49	37	22	15	40,5%	
50 - 59	50	42	8	16,0%	
60 - 69	116	95	21	18,1%	
70 +	97	75	22	22,7%	
Gesamt	300	234	66	22,0%	

Je höher das Alter der rezidierten Patientinnen war, desto schlechter war die mittlere und mediane Überlebenszeit. Unter 50 Jährige lebten im Mittel 4,4 Jahre und im Median 2,6 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit der 50-59 Jährigen betrug 3,2 Jahre und die mediane Überlebenszeit 2,5 Jahre. 60-69 Jährige lebten im Mittel 2,6 Jahre und im Median 1,6 Jahre, über 70 Jährige dagegen hatten im Mittel eine Überlebenszeit von 2,1 Jahre und im Median 1,4 Jahre (Tab. 44).

Tabelle 44: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Altersgruppen

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Alter bei Rezidiv (Klassiert)	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
- 49	4,477	,731	3,045	5,909	2,680	1,480	,000	5,581
50 - 59	3,221	,488	2,264	4,178	2,541	,409	1,740	3,342
60 - 69	2,613	,253	2,117	3,109	1,634	,292	1,062	2,207
70 +	2,145	,234	1,687	2,604	1,421	,180	1,069	1,773
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Unter 50 Jährige zeigten ein signifikant besseres kumulatives Überleben nach dem Rezidiv als Patientinnen die 60-69 Jahre (p=0,013) und über 70 Jahre alt waren (p=0,005, Tab. 45). Demgegenüber gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen den Alterskategorien über 50. In Abbildung 10 wird der Überlebensvorteil der jüngeren Patienten deutlich.

Tabelle 45: Paarweise Vergleiche der Überlebensfunktionen nach Alter

		Paarweise Vergleiche							
		- 49		50 - 59		60 - 69		70 +	
	Alter bei Rezidiv (Klassiert)	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	- 49			2,855	,091	6,208	,013	7,720	,005
	50 - 59	2,855	,091			,890	,345	3,583	,058
	60 - 69	6,208	,013	,890	,345			1,076	,300
	70 +	7,720	,005	3,583	,058	1,076	,300		

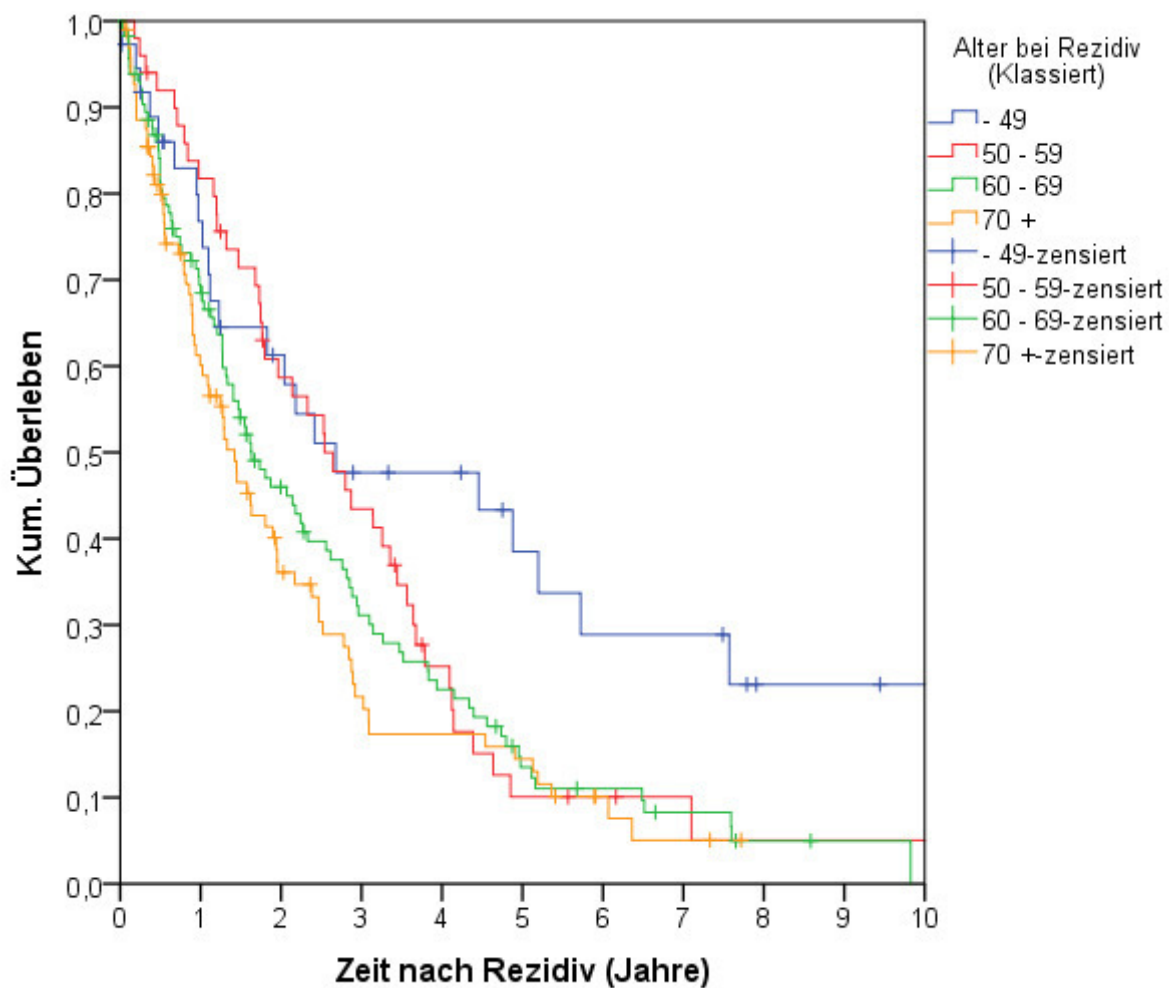


Abbildung 10: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach dem Rezidiv nach Alter

3.7.3 Gesamtüberleben nach zeitlichem Abstand nach Primärdiagnose

Von 300 rezidierten Patientinnen lebten 240 mindestens 12 Monate nach Diagnose des Ovarialkarzinoms, 51 nach 6 bis 12 Monaten und 9 nach 6 Monate (Tab. 46).

Tabelle 46: Gesamtüberleben nach zeitlichem Abstand nach Primärdiagnose

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Rezidiv Zeit nach Diagnose	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
bis 6 Monate	9	7	2	22,2%	
6 bis 12 Monate	51	40	11	21,6%	
mindestens 12 Monate	240	187	53	22,1%	
Gesamt	300	234	66	22,0%	

Diejenigen, bei denen mindestens 12 Monate bis zum Rezidiv vergingen, überlebten nach Diagnose im Mittel 2,7 Jahre. Diejenigen, die innerhalb von 6-12 Monaten rezidierten, überlebten nach Diagnose des Rezidivs im Mittel 3,4 Jahre und diejenigen, die innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv hatten, überlebten nach Diagnose 1,9 Jahre (Tab. 47).

Tabelle 47: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Diagnose eines Rezidivs

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Rezidiv Zeit nach Diagnose	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
bis 6 Monate	1,925	,967	,030	3,819	,687	,416	,000	1,503
6 bis 12 Monate	3,473	,720	2,062	4,883	,999	,333	,347	1,652
mindestens 12 Monate	2,735	,170	2,402	3,067	2,138	,219	1,709	2,568
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Diejenigen bei denen mindestens 12 Monate bis zum Rezidiv vergangen ist, zeigten ein signifikant besseres Überleben gegenüber denjenigen, die innerhalb von 6-12 Monaten rezidierten. Auch in der Gruppe derjenigen, die innerhalb von 6-12 Monaten ein Rezidiv hatten, zeigte sich eine signifikant besseres Überleben gegenüber denjenigen, die innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv hatten (Tab. 48, Abb. 11).

Tabelle 48: Vergleich der Überlebenszeiten nach Diagnose eines Rezidivs

		Paarweise Vergleiche					
		bis 6 Monate		6 bis 12 Monate		mindestens 12 Monate	
	Rezidiv Zeit nach Diagnose	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	bis 6 Monate			,338	,561	,550	,458
	6 bis 12 Monate	,338	,561			,030	,862
	mindestens 12 Monate	,550	,458	,030	,862		

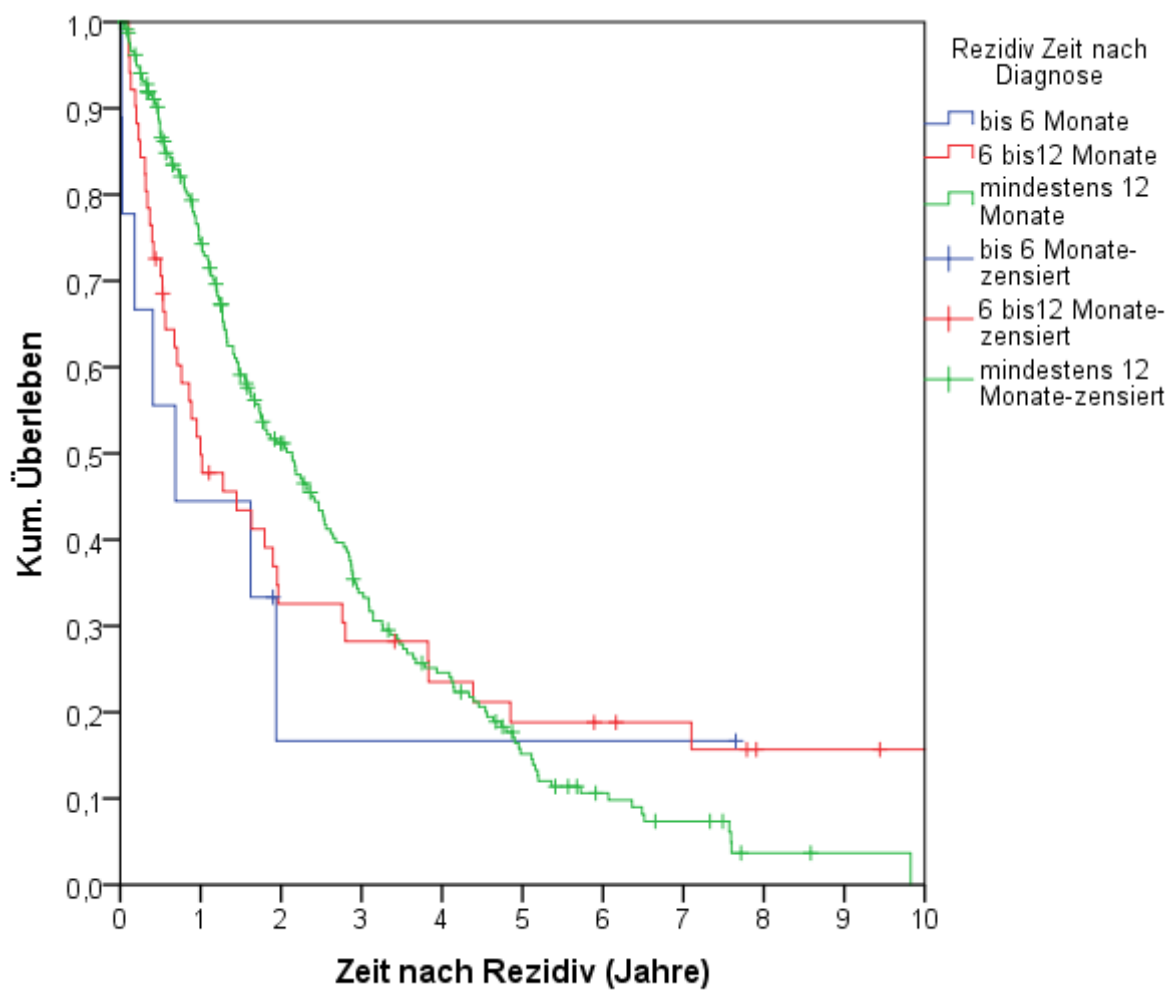


Abbildung 11: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Zeit, in der das Rezidiv aufgetreten ist

3.7.4 Gesamtüberleben nach Histologie

Tabelle 49 zeigt die Verteilung der histologischen Typen.

Tabelle 49: Verteilung der histologischen Typen

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Histolog. Typ	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Serös	163	126	37	22,7%
Muzinös	8	5	3	37,5%
Endometrioid	17	10	7	41,2%
Klarzellig	8	6	2	25,0%
Andere Adenokarzinome	77	63	14	18,2%
Andere Karzinome	27	24	3	11,1%
Gesamt	300	234	66	22,0%

Die mittlere Überlebenszeit nach der Histologie verteilt sich wie folgt: andere Karzinome 2,1 Jahre, klarzellige Karzinome 2,2 Jahre, seröse Karzinome 2,5 Jahre, andere Adenokarzinome 2,7 Jahre. Der Median betrug wie folgt 1,4 Jahre für andere Karzinome, 1,6 Jahre für klarzellige Karzinome, 1,8 Jahre für andere Adenokarzinome, 1,9 Jahre für seröse Karzinome. Bei Patientinnen mit einem muzinösen Karzinom betrug die mittlere Überlebenszeit 3,4 Jahren und im Median 0,4 Jahre. Beim endometrioiden Karzinom hatten die Patientinnen eine mittlere Überlebenszeit von 5,3 Jahren und eine mediane Überlebenszeit von 3,2 Jahren (Tab. 50).

Tabelle 50: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Histologie

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Histolog. Typ	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Serös	2,527	,181	2,173	2,882	1,955	,270	1,426	2,484
Muzinös	3,448	1,177	1,141	5,756	,493	2,713	,000	5,810
Endometrioid	5,310	1,531	2,309	8,312	3,255	1,490	,334	6,176
Klarzellig	2,286	,719	,878	3,695	1,681	,237	1,216	2,146
andere Adenokarzinome	2,788	,322	2,156	3,419	1,804	,335	1,148	2,460
andere Karzinome	2,183	,499	1,204	3,162	1,470	,562	,368	2,572
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Die Histologie scheint in Bezug auf das Gesamtüberleben der rezidierten Patientinnen keine Rolle zu spielen. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, die ein besseres oder schlechteres Überleben aufgrund der Histologie annehmen lassen (Tab 51, Abb. 12).

Tabelle 51: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten nach Histologie der rezidierten Ovarialkarzinome

		Paarweise Vergleiche											
		Seröse Ca		Muzinöse Ca		Endometr. Ca		Klarzell. Ca		Adenokarzinome andere		Karzinome andere	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Histolog. Typ												
	Serös			1,212	,271	2,778	,096	,001	,973	,139	,709	1,281	,258
	Muzinös	1,212	,271			,024	,878	,120	,729	,532	,466	1,622	,203
	Endometrioid	2,778	,096	,024	,878			,319	,572	2,331	,127	3,012	,083
	Klarzellig	,001	,973	,120	,729	,319	,572			,006	,938	,337	,561
	andere Adeno- karzinome	,139	,709	,532	,466	2,331	,127	,006	,938			1,059	,303
	andere Karzi- nome	1,281	,258	1,622	,203	3,012	,083	,337	,561	1,059	,303		

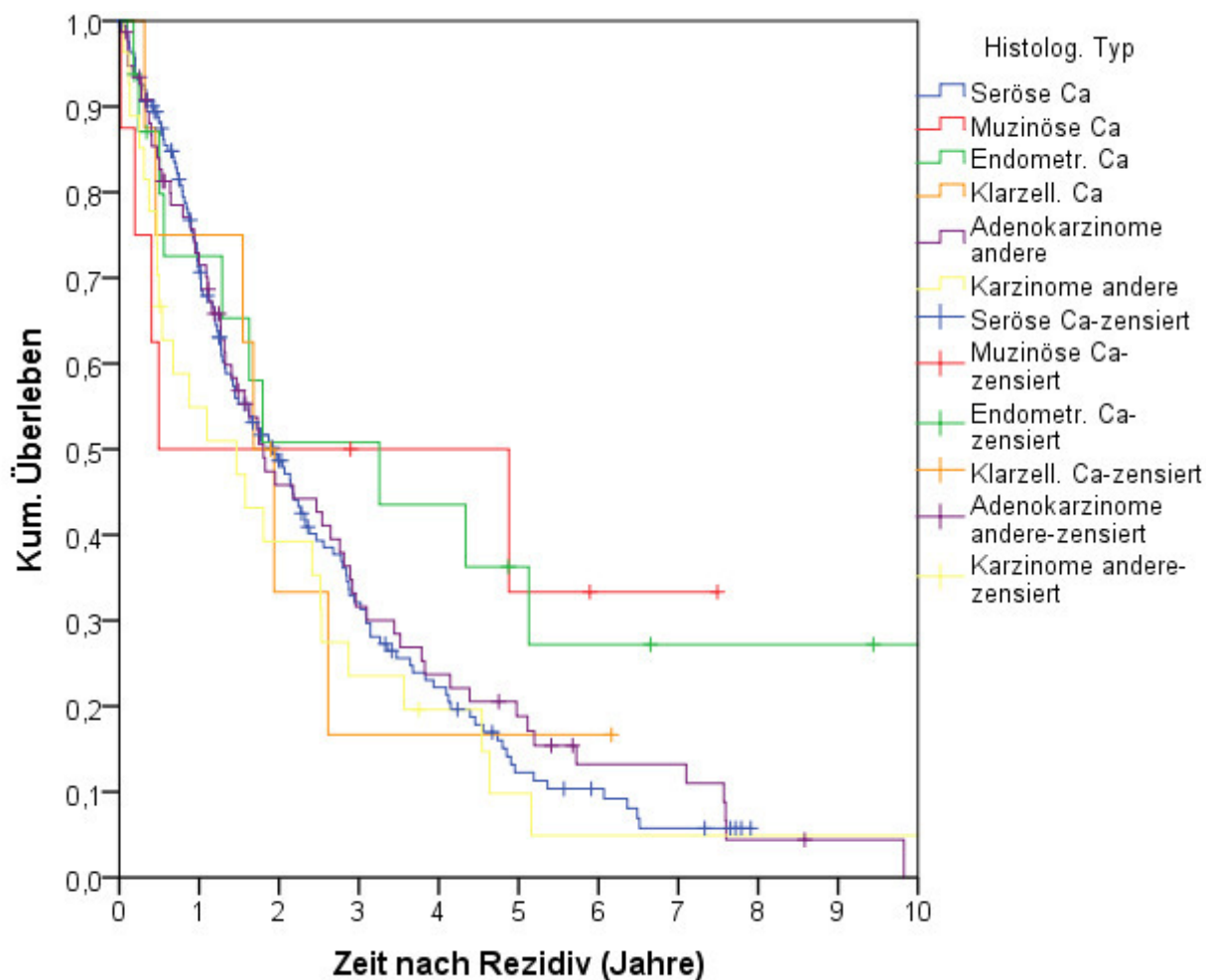


Abbildung 12: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach histologischem Typ

3.7.5 Gesamtüberleben nach Grading des Primärtumors

Tabelle 52 zeigt die Differenzierung des Primärtumors Dabei wies der überwiegende Teil eine schlechte Differenzierung auf.

Tabelle 52: Gesamtüberleben nach Grading des Primärtumors

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Grading	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
G1	11	7	4	36,4%
G2	93	76	17	18,3%
G3/4	176	134	42	23,9%
GkA	20	17	3	15,0%
Gesamt	300	234	66	22,0%

Die mittlere Überlebenszeit bei gut differenzierten Karzinomen war mit 3,6 Jahren am längsten, wobei der Median 2,3 Jahre betrug. Bei G2-Tumoren betrug die mittlere Überlebenszeit 2,8 Jahre, Median dabei war 2,0 Jahre. Patienten mit einem G3/4-Tumor hatten eine mittlere Überlebenszeit von 2,9 Jahren, der Median betrug 1,7. Bei Ovarialkarzinomen, bei denen zum Differenzierungsgrad keine Angabe gemacht werden konnte, betrug die mittlere Überlebenszeit 2,4 und der Median 1,4 Jahre (Tab 53, Abb. 13).

Tabelle 53: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Grading des Primärtumors

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Grading	Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
		Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
G1	3,692	,919	1,891	5,494	4,123	2,312	,000	8,654
G2	2,874	,286	2,313	3,435	2,070	,428	1,231	2,909
G3/4	2,902	,307	2,300	3,505	1,766	,268	1,241	2,291
GkA	2,043	,490	1,082	3,004	1,470	,294	,894	2,046
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Das Grading des Primärtumors scheint in Bezug auf die Überlebenszeit der rezidierten Patientinnen keinen Unterschied zu machen. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 54: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten nach Grading des Primärtumors

Paarweise Vergleiche									
	Grading	G1		G2		G3/4		GkA	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	G1			1,610	,204	1,681	,195	1,974	,160
	G2	1,610	,204			,350	,554	1,149	,284
	G3/4	1,681	,195	,350	,554			1,065	,302
	GkA	1,974	,160	1,149	,284	1,065	,302		

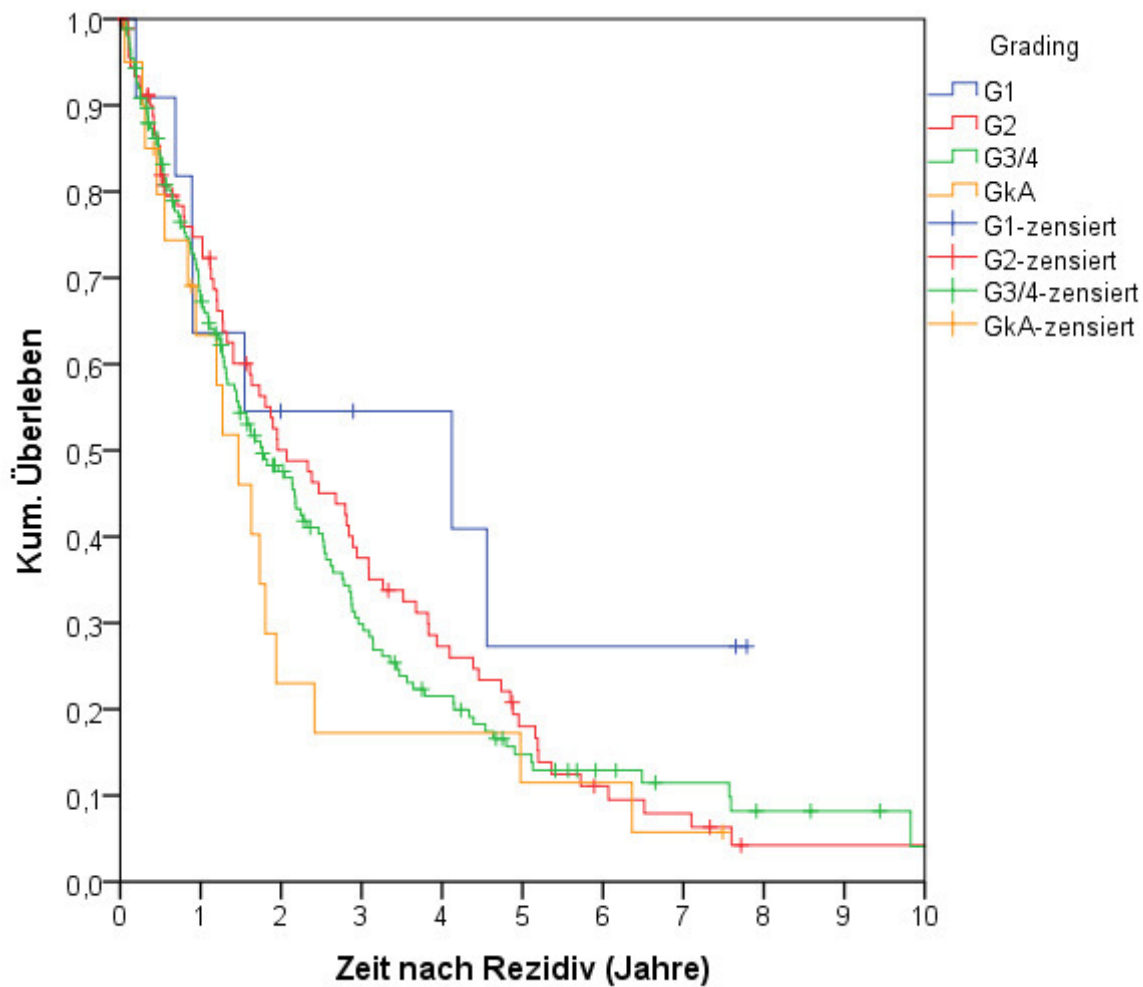


Abbildung 13: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Grading

3.7.6 Gesamtüberleben der Patienten mit Peritonealkarzinose

Tabelle 55 zeigt die Anzahl der Patienten mit einer Peritonealkarzinose, die bei einem Großteil der Patienten im Rezidiv vorhanden war.

Tabelle 55: Gesamtüberleben der Patienten mit Peritonealkarzinose

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Peritonealkarzinose	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
ja	117	100	17	14,5%
nein	183	134	49	26,8%
Gesamt	300	234	66	22,0%

Die Überlebenszeit betrug bei Patienten mit Peritonealkarzinose im Rezidiv im Mittel 2,4 und im Median 1,7 Jahre (Tab.56).

Tabelle 56: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Patienten mit Peritonealkarzinose

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mittelwert ^a					Median			
Peritonealkarzinose	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			ja	2,405			,224	1,966
nein	3,439	,344	2,764	4,114	1,938	,233	1,481	2,396
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Das Vorhandensein einer Peritonealkarzinose im Rezidiv scheint keinen Einfluss auf die Überlebenszeit zu nehmen. Ein signifikantes Ergebnis ergab sich dabei nicht (Tab. 57, Abb. 14).

Tabelle 57: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten von Patienten mit Peritonealkarzinose

Paarweise Vergleiche					
	Peritonealkarzinose	ja		nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			3,323	,068
	nein	3,323	,068		

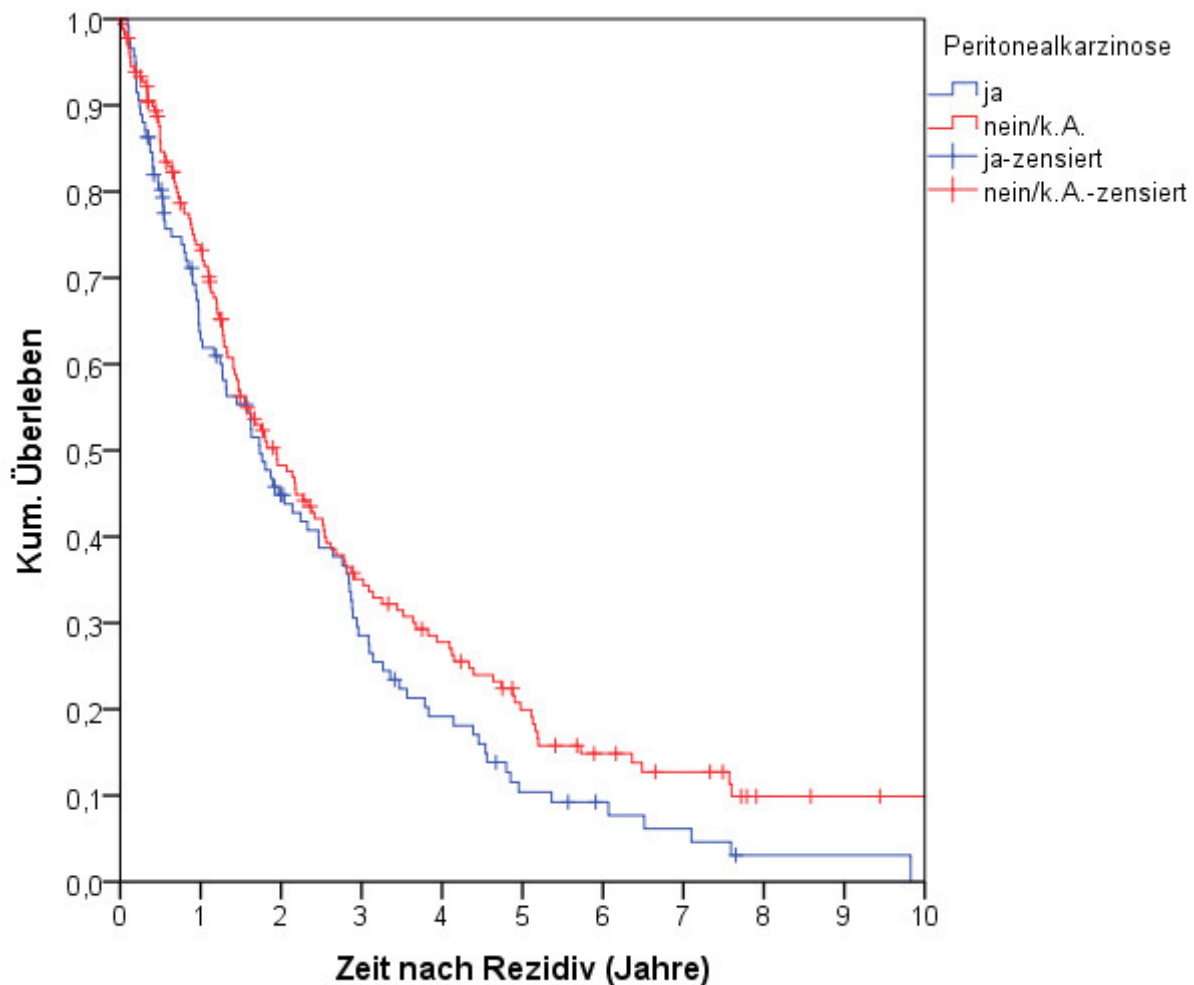


Abbildung 14: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Vorhandensein einer Peritonealkarzinose

3.7.7 Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer Metastase

Tabelle 58 zeigt die Anzahl der Patientinnen mit Lokalisation einer Metastase

Tabelle 58: Anzahl der Patienten mit einer Metastase

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Lokalisation einer Metastase (außer PeritonealCa)	Gesamtzahl	Anzahl der Er- eignisse	Zensiert		Prozent
			N		
ja	234	178	56		23,9%
nein	66	56	10		15,2%
Gesamt	300	234	66		22,0%

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten, bei denen die Lokalisation einer Metastase bekannt war, betrug 2,3 Jahre, die mediane dagegen 2,2 (Tab. 59, Abb. 15).

Tabelle 59: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Patienten mit Lokalisation einer Metastase

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mittelwert ^a					Median			
Metastase (außer PeritonealCa)	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			ja	3,294			,262	2,780
nein	1,566	,244	1,088	2,044	,903	,127	,654	1,153
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Das Vorhandensein einer Metastase scheint einen Einfluss auf das Überleben zu nehmen. Dabei hatten diejenigen Patienten mit Metastase eine bessere Überlebenszeit (Tab. 60, $p < 0,001$, Abb. 15).

Tabelle 60: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten von Patienten mit Metastase

Paarweise Vergleiche					
	Metastase (außer PeritonealCa)	ja		Nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			22,244	,000
	nein	22,244	,000		

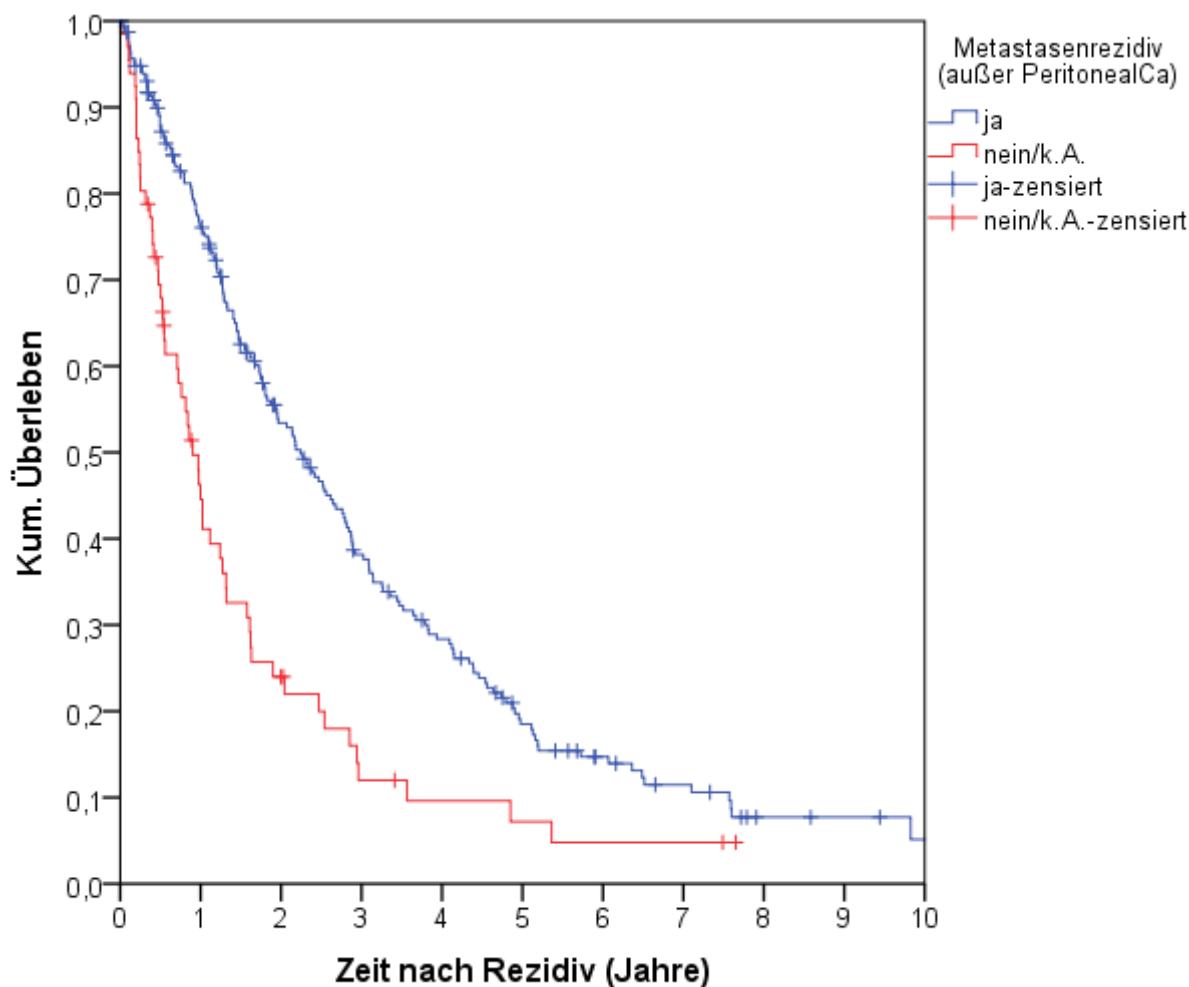


Abbildung 15: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Vorhandensein einer Metastase

3.7.8 Gesamtüberleben nach Angabe einer extraabdominellen Lokalisation einer Metastase

Tab 61 zeigt das Vorhandensein einer extraabdominellen Tumorausbreitung. Es scheint unerheblich für die Überlebenszeit zu sein, wenn eine extraabdominelle Tumorausbreitung vorliegt. Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich hierbei nicht (Tab. 62, 63, Abb. 16).

Tabelle 61: Gesamtüberleben bei Vorhandensein einer extraabdominellen Tumorausbreitung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Metastase extraabdominell	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
ja	99	74	25	25,3%	
nein	201	160	41	20,4%	
Gesamt	300	234	66	22,0%	

Tabelle 62: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei Patienten mit einer extraabdominellen Tumorausbreitung

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mittelwert ^a					Median			
Metastase extra-abdominell	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			ja	3,413			,471	2,490
nein	2,665	,207	2,260	3,071	1,747	,146	1,460	2,033
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 63: Vergleich der Überlebenszeit bei extraabdominellen Tumorausbreitung

Paarweise Vergleiche					
	Tumorausbreitung extraabdominell	ja		nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			1,191	,275
	nein	1,191	,275		

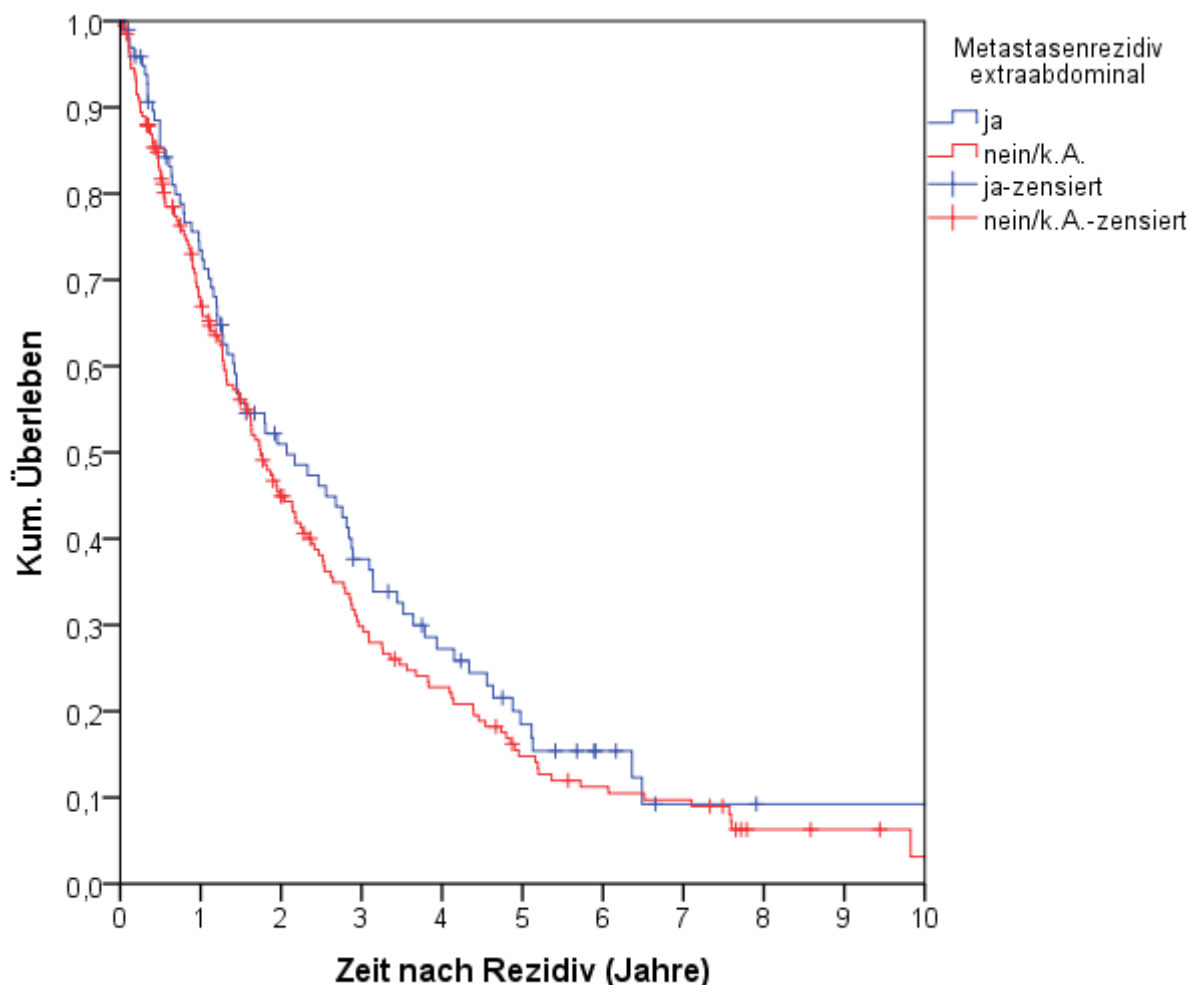


Abbildung 16: Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer extraabdominellen Tumorausbreitung

3.7.9 Gesamtüberleben nach Tumorausbreitung in der Leber

Tabelle 64 zeigt die Häufigkeit einer Tumorausbreitung in der Leber. Es scheint unerheblich für die Überlebenszeit zu sein, wenn die Leber betroffen ist. Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich hierbei nicht (Tab. 65, 66, Abb. 17).

Tabelle 64: Gesamtüberleben nach Tumorausbreitung in der Leber

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Tumorausbreitung Leber	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Prozent
			N		
ja	77	64	13		16,9%
fraglich	8	8	0		0,0%
nein/kA	215	162	53		24,7%
Gesamt	300	234	66		22,0%

Tabelle 65: Mittelwerte und Median Tumorausbreitung in der Leber

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit									
		Mittelwert ^a			Median				
			95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall		
Tumorausbreitung	Schätzer		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze	
Leber	Schätzer	Standardfehler	Grenze	Grenze	Schätzer	Standardfehler	Grenze	Grenze	
ja	2,605	,234	2,147	3,063	2,168	,280	1,620	2,717	
fraglich	2,656	,575	1,530	3,783	1,317	1,318	,000	3,901	
nein/kA	3,139	,311	2,530	3,748	1,621	,170	1,287	1,955	
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153	

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 66: Vergleich der Überlebenszeit bei einer Tumorausbreitung in der Leber

		Paarweise Vergleiche					
		ja		fraglich		nein/kA	
Tumorausbreitung		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	Leber ja			,026	,871	,026	,871
	fraglich	,026	,871			,004	,947
	nein/kA	,026	,871	,004	,947		

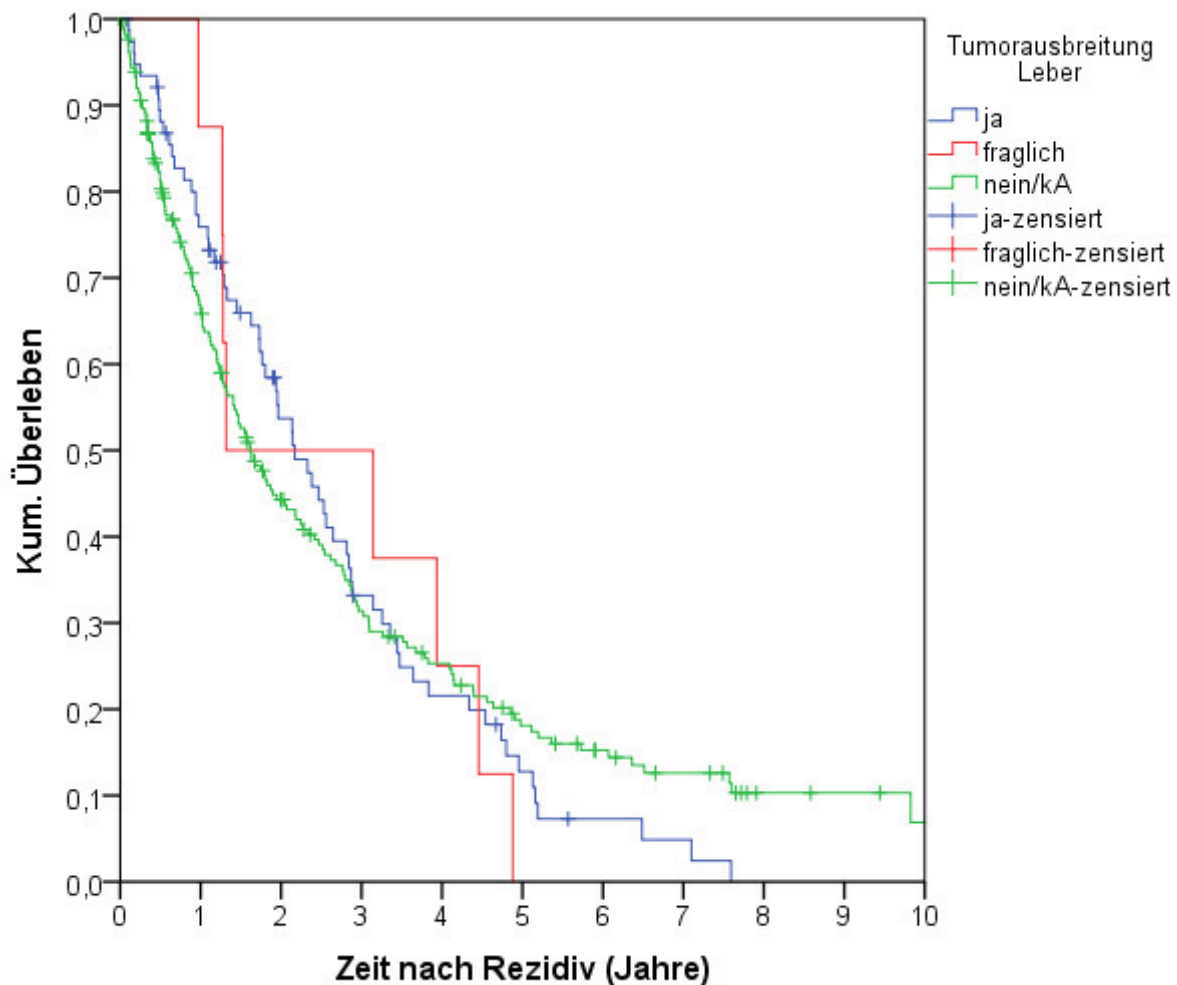


Abbildung 17: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Tumorausbreitung in der Leber

3.7.10 Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten

Tabelle 67 zeigt die Gesamtzahl der Patienten mit einer Tumorausbreitung in Fernlymphknoten. Dabei hatten diejenigen mit einer Tumorausbreitung in Fernlymphknoten ein besseres Überleben (Tab. 68, $p < 0,05$, Abb. 18).

Tabelle 67: Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Tumorausbreitung Fern-Lymphknoten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Prozent
			N		
ja	50	33	17		34,0%
fraglich	3	2	1		33,3%
nein/kA	247	199	48		19,4%
Gesamt	300	234	66		22,0%

Tabelle 68: Mittelwerte und Mediane bei Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit									
Tumorausbreitung	Mittelwert ^a				Median				
	Fern-Lymphknoten	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	4,888	,807	3,306	6,470	2,877	,350	2,191	3,563	
fraglich	2,034	,572	,913	3,156	2,530	,000	.	.	
nein/kA	2,589	,180	2,237	2,942	1,730	,171	1,395	2,065	
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153	

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 69: Vergleich der Überlebenszeiten bei Vorhandensein von Fern-Lymphknoten

Paarweise Vergleiche							
	Tumorausbreitung Fern-Lymphknoten	ja		fraglich		nein/kA	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	ja			,365	,546	6,091	,014
	fraglich	,365	,546			,018	,895
	nein/kA	6,091	,014	,018	,895		

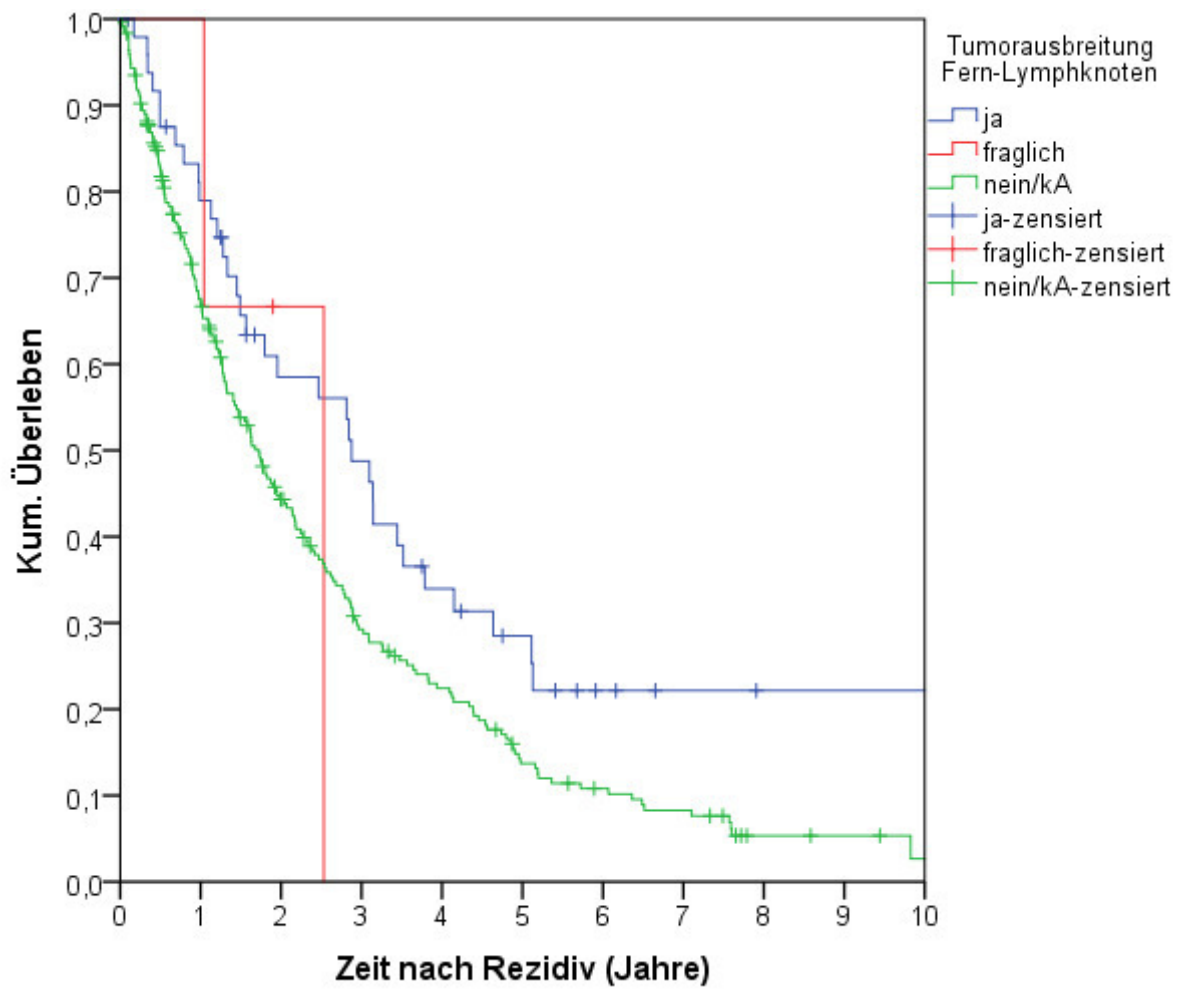


Abbildung 18: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten

3.8 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie unter Einschluss aller Patienten

Im Folgenden wird das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der Therapie dargestellt.

Tabelle 71 gibt dabei einen Überblick über das mediane Überleben, sowie das 2-, 5- und 10-Jahresüberleben unter Einschluss aller Patienten je nach Therapie.

Von 300 Rezidierten haben 121 eine kombinierte Therapie bestehend aus Operation und Chemo erhalten. 126 erhielten lediglich eine Chemotherapie, 24 wurden alleinig operativ behandelt und 29 erhielten keine oder eine supportive Therapie (Tab 70).

Tabelle 70: Angaben zu Therapie im Rezidiv

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Therapie Rezidiv	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
OP+Chemo	121	84	37	30,6%	
OP	24	18	6	25,0%	
Chemo	126	111	15	11,9%	
Therapie keine/andere	29	21	8	27,6%	
Gesamt	300	234	66	22,0%	

3.8.1 Gesamtüberleben in den Therapiegruppen

Die folgende Tabelle 71 zeigt neben Median, Gesamtzahl und Anzahl der Ereignisse die Werte für das 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben, das sich in den folgenden Therapiegruppen im Rezidiv im Gesamtkollektiv wie folgt verteilt zu 46,9%, 16,0% und 4,7%. In der Gruppe der kombiniert mit *Operation und adjuvanter Chemo* behandelten Patienten verteilen sich die 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten zu 75,1%, 30,4% und 6,7%. In derjenigen Patientengruppe, die *lediglich operiert* wurde zu 26,5%, 14,1% und 14,1% und der, die *alleinig chemotherapeutisch* behandelt wurde zu 31,0%, 4,6% und 1,1%. Diejenigen, die *keine oder supportive Therapie* erhalten hatten, zeigten 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten zu jeweils 6,3%.

Tabelle 71: Medianes Überleben und Überlebensraten, Gesamtzahl und Anzahl nach Therapiegruppen

Therapie Rezidiv	Überlebensraten in %				Gesamtzahl	Ereignisse
	Median	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre		
OP+Chemo	3,6	75,1	30,4	6,7	121	84
OP	1,1	26,5	14,1	14,1	24	18
Chemo	1,3	31,0	4,6	1,1	126	111
Therapie keine/andere	,40	6,3	6,3	6,3	29	21
Gesamt	1,8	46,9	16,0	4,7	300	234

Im Gesamten betrug die mediane Überlebenszeit 1,8 Jahre, wobei diese bei denjenigen die operiert und chemotherapiert wurden mit 3,6 Jahren am besten war. Die mediane Überlebenszeit in den anderen Therapiegruppen verteilt sich wie folgt zu 1,1 Jahre bei lediglich operierten, 1,3 Jahre bei denjenigen die nur chemotherapeutisch behandelt wurden und 0,3 Jahre in der Gruppe, die keine oder eine andere Therapie erhalten hatten (Tab. 72).

Tabelle 72: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Therapie Rezidiv	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
OP+Chemo	4,517	,416	3,701	5,332	3,644	,451	2,761	4,527
OP	2,349	,802	,778	3,921	1,106	,418	,288	1,925
Chemo	1,757	,126	1,510	2,004	1,328	,115	1,103	1,553
Therapie kei- ne/andere	,942	,310	,334	1,550	,397	,171	,062	,732
Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Wie in Tabelle 73 und Abbildung 19 zu sehen ist, hatten die operativ und chemotherapeutisch behandelten Patienten eine signifikant bessere Überlebenszeit gegenüber denjenigen, die nur operiert wurden. Gegenüber der Gruppe der lediglich chemotherapeutisch behandelten und derjenigen, die keine oder eine andere Therapie erhalten hatten, hatten die kombiniert operativ und chemotherapeutisch behandelten Patienten eine wesentlich bessere Überlebenszeit. Hier zeigte sich ein hoch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Die Gruppe derer, die keine oder eine andere Therapie erhalten hatten, hatten ein signifikant schlechteres Überleben als die lediglich Chemotherapierten und ein sehr viel schlechteres Überleben als operativ und chemotherapeutisch Behandelte ($p < 0,001$).

Tabelle 73: Vergleich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Therapie

		Paarweise Vergleiche							
		OP+Chemo		OP		Chemo		Therapie keine/andere	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Chemo			11,999	,001	59,514	,000	54,551	,000
	OP	11,999	,001			,006	,938	2,051	,152
	Chemo	59,514	,000	,006	,938			10,576	,001
	Therapie keine/andere	54,551	,000	2,051	,152	10,576	,001		

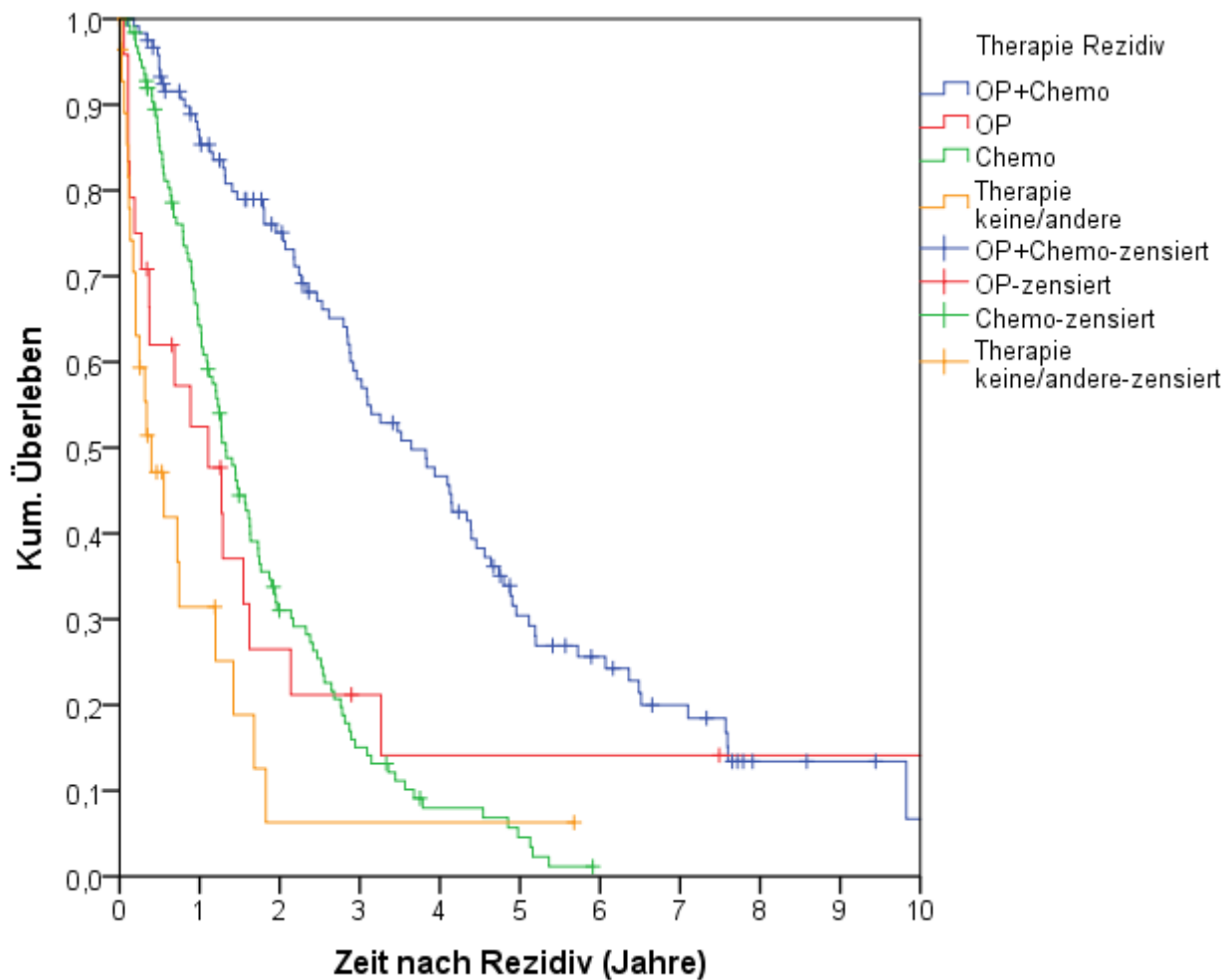


Abbildung 19: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Therapie

3.8.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Therapieprotokoll der operierten und nicht operierten

Von 145 im Rezidiv *operierten Patienten* hatten mit n=55 (30,9%) die meisten eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie in Kombination mit Taxol erhalten, 46 (30,4%) dagegen wurden nur mit Platin behandelt. 20 (30,0%) erhielten eine andere chemotherapeutische Substanz und 24 (25,0%) erhielten keine Chemotherapie (Tab. 74).

Von 155 Patientinnen, die Im Rezidiv *nicht operiert* worden sind, wurden 29 (13,8%) mit Platin und Taxol und 49 (18,4%) nur mit Platin therapiert. 48 (4,2%) erhielten eine andere Substanz und 29 (27,6%) keine Chemotherapie (Tab. 74).

Tabelle 74: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie unter operierten und nicht-operierten Patienten

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
OP im Rezidiv	Chemo Rezidiv	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
ja	+ Platin + Taxol	55	38	17	30,9%
	+ Platin – Taxol	46	32	14	30,4%
	Andere Substanz	20	14	6	30,0%
	keine Chemo	24	18	6	25,0%
	Gesamt	145	102	43	29,7%
nein	+ Platin + Taxol	29	25	4	13,8%
	+ Platin – Taxol	49	40	9	18,4%
	Andere Substanz	48	46	2	4,2%
	keine Chemo	29	21	8	27,6%
	Gesamt	155	132	23	14,8%
Gesamt	Gesamt	300	234	66	22,0%

Von im Rezidiv *operierten Patienten*, die eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie in Kombination mit Taxol erhalten haben, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 4,4 Jahren auf und lebten im Mittel 5,3 Jahre (Tab. 75, Abb. 21). Dagegen zeigten die nur mit Platin behandelten eine mediane Überlebenszeit von 2,8 Jahren auf. 20 erhielten eine andere chemotherapeutische Substanz (medianes Überleben 2,4 Jahre) und 24 erhielten keine Chemo (Tab. 75).

In Abbildung 20 und Tab. 76 wird der signifikante lebensverlängernde Einfluss der operierten und kombiniert chemotherapierten Patientinnen deutlich.

Tabelle 75: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung bei operierten und nicht operierten Patienten

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit									
		Mittelwert ^a				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
OP im Rezidiv	Chemo Rezidiv			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	+ Platin + Taxol	5,315	,559	4,219	6,412	4,457	,358	3,757	5,158
	+ Platin - Taxol	3,248	,384	2,496	4,000	2,853	,431	2,008	3,697
	Andere Substanz	3,845	,806	2,264	5,425	2,467	,781	,937	3,997
	keine Chemo	2,349	,802	,778	3,921	1,106	,418	,288	1,925
	Gesamt	4,289	,396	3,513	5,065	3,099	,313	2,485	3,713
nein	+ Platin + Taxol	2,194	,238	1,728	2,660	1,963	,495	,992	2,934
	+ Platin - Taxol	1,992	,234	1,532	2,451	1,470	,158	1,161	1,780
	Andere Substanz	1,292	,170	,960	1,625	,983	,125	,738	1,228
	keine Chemo	,942	,310	,334	1,550	,397	,171	,062	,732
	Gesamt	1,622	,119	1,389	1,856	1,229	,099	1,035	1,424
Gesamt	Gesamt	2,966	,228	2,519	3,413	1,804	,178	1,456	2,153

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 76: Vergleich der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung bei operierten und nicht-operierten Patienten

		Paarweise Vergleiche									
				+ Platin + Taxol		+ Platin - Taxol		Andere Substanz		keine Chemo	
	OP im Rezidiv	Chemo Rezidiv	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	ja	+ Platin + Taxol			6,831	,009	1,432	,231	14,301	,000	
		+ Platin - Taxol	6,831	,009			,306	,580	5,198	,023	
		Andere Substanz	1,432	,231	,306	,580			3,128	,077	
		keine Chemo	14,301	,000	5,198	,023	3,128	,077			
	nein	+ Platin + Taxol				,339	,560	6,978	,008	10,390	,001
		+ Platin - Taxol	,339	,560			6,554	,010	11,901	,001	
		Andere Substanz	6,978	,008	6,554	,010			2,447	,118	
		keine Chemo	10,390	,001	11,901	,001	2,447	,118			

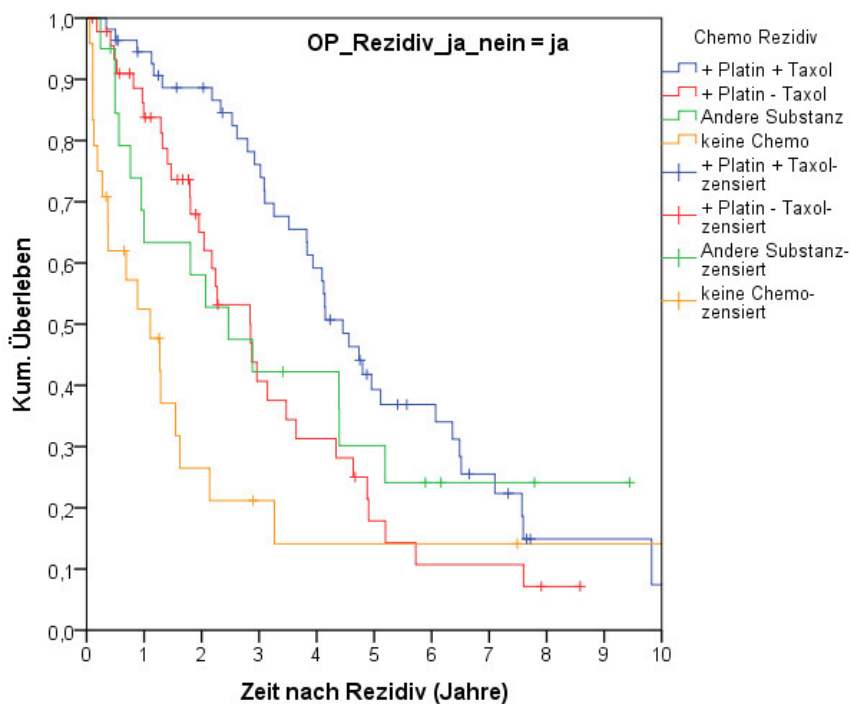


Abbildung 20: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben der operierten Patienten in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung

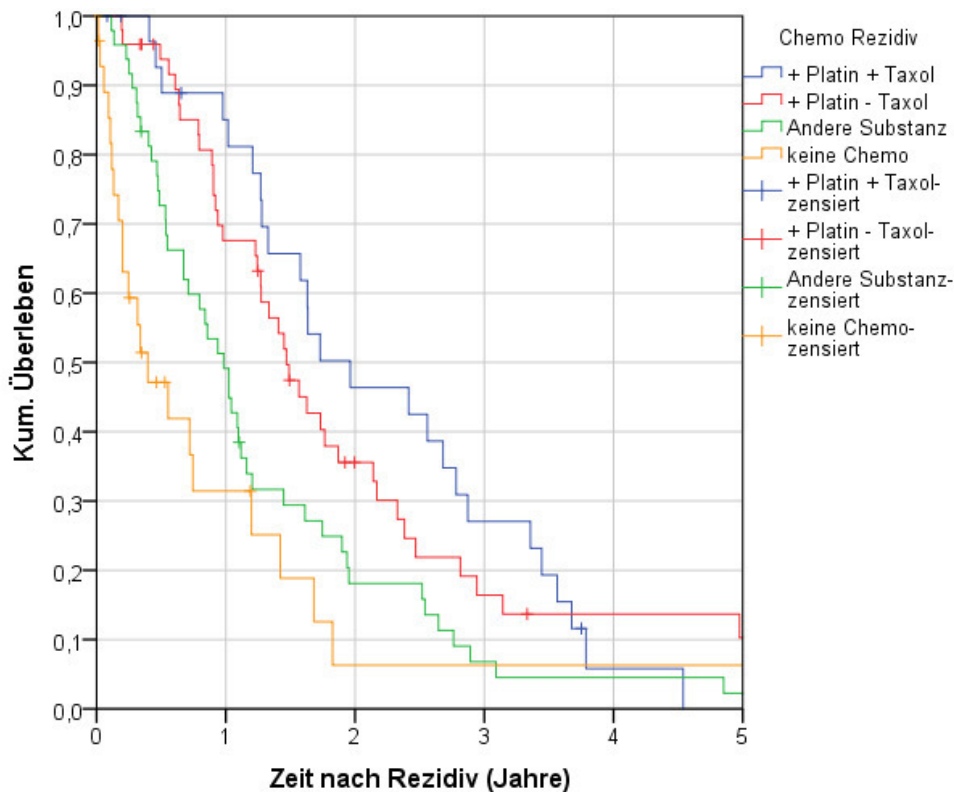


Abbildung 21: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben der nicht-operierten Patienten in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung

3.9 Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen dargelegt, die in den folgenden Tabellen veranschaulicht werden.

3.9.1 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe univariabel (Cox-Regression)

Bei der univariablen Analyse zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppen hatte eine kombinierte Therapie bestehend aus Operation und adjuvanter Chemotherapie mit einer HR von 0,169 ein signifikant besseres Überleben im Gegensatz zu der Referenzgruppe von Patienten, die keine oder supportive Therapie erhalten haben (95%-KI: 0,103-0,277; $p < 0,001$, siehe Tabelle 77).

Eine alleinige Chemo oder auch alleinige Operation erwies sich in Bezug auf die Überlebenszeit im Gegensatz zur Referenzgruppe als tendenziell bessere Therapieoption. Das Ergebnis dazu war nicht signifikant und der Effekt eher klein (Tab. 77).

Den überlegenen Effekt der kombiniert chemotherapeutisch und operativ Behandelten zeigt auch der Kurvenverlauf in Abbildung 22. Patientinnen, die operiert und mit adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden hatten ein wesentlich besseres Überleben als die als Referenz herangezogene Therapiegruppe, die keine oder supportive Therapie erhalten hatte. Auch lediglich Operierte und mit

alleiniger Chemotherapie zeigten ein besseres Überleben, das aber immer noch deutlich geringer als das der operierten und chemotherapierten Patientinnen war (Abb. 22).

Tabelle 77: Ergebnisse der univariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppen

		Signifikanz p	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
				Untere	Obere
Therapie Rezidiv	Therapie keine/andere	<0,001	1,000		
	OP+Chemo	<0,001	,169	,103	,277
	OP	,007	,413	,218	,784
	Chemo	,002	,478	,298	,766

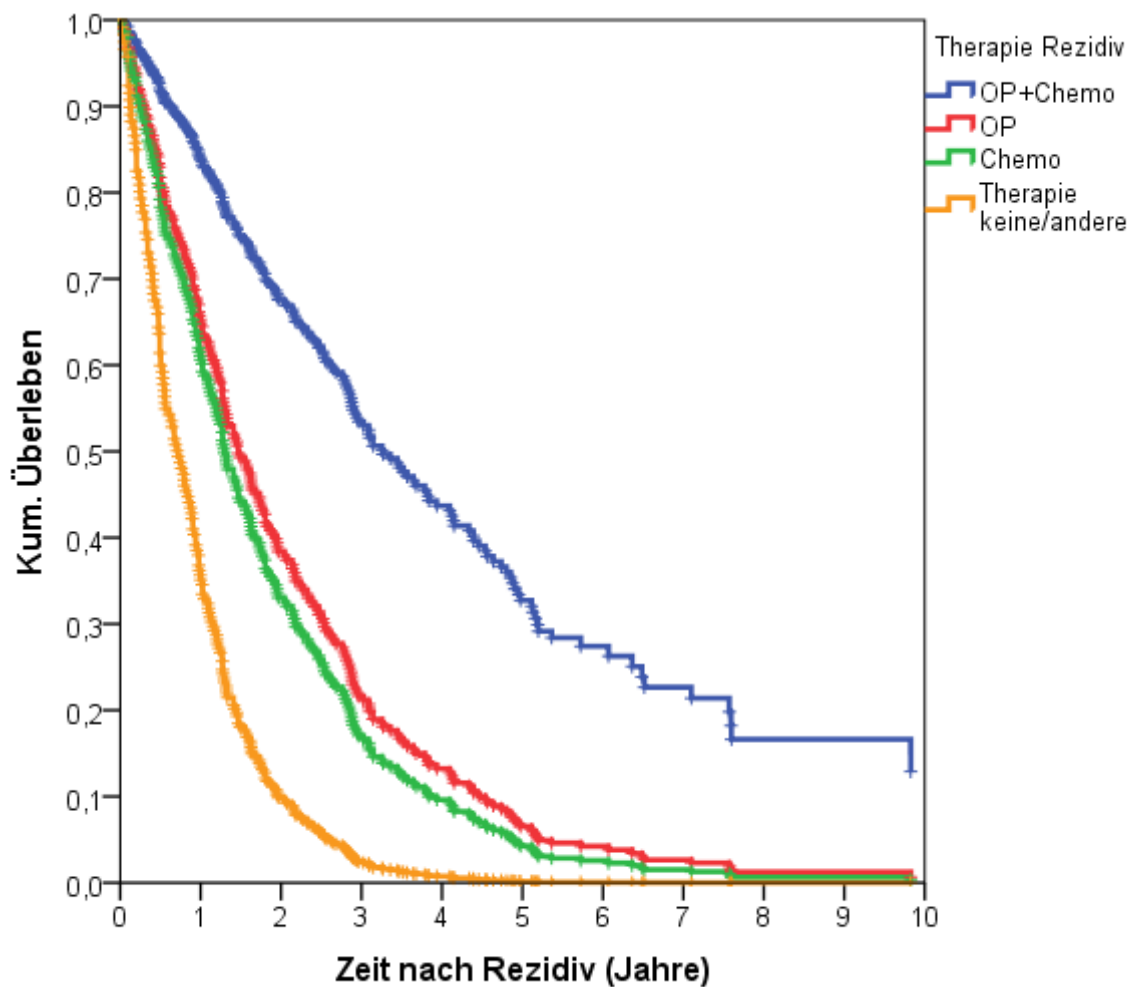


Abbildung 22: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Therapiegruppe (univariabel)

3.9.2 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe multivariabel (Cox-Regression)

Tabelle 78 zeigt die Ergebnisse zur multivariablen Analyse der *Therapieart im Rezidiv*. Hierbei erwies sich die adjuvante Chemotherapie nach Operation mit einer HR von 0,162 als signifikant günstiger gegenüber der als Referenz gewählten Gruppe, die keine oder nur supportive Therapie (95%-KI: 0,094-0,279; $p < 0,001$, siehe Tabelle 78) erhalten hatte. Auch die alleinige Operation und alleinige Chemotherapie erwies sich in Bezug auf die Überlebenszeit als tendenziell günstigere Therapieoption. Dieser Effekt ist aber in der Analyse kleiner und nicht signifikant. Weiterhin waren beide alleinigen Therapien immer noch deutlich ungünstiger als die Kombination von Operation und Chemotherapie.

Wurden bei der multivariablen Analyse der Einfluss des *Alters* auf das Gesamtüberleben betrachtet, so hatten ältere Patientinnen über 50 Jahre ein schlechteres Überleben als die zur Referenz herangezogenen jungen Patienten unter 50 Jahre. Eine Signifikanz zeigte sich hierbei jedoch nicht (Tab. 78). Erst in den Altersgruppen ab 60 Jahren zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zur Altersgruppe unter 50. Auch die im Folgenden berichteten Ergebnisse beziehen sich auf Tabelle 78. Die jeweiligen Effekte sind klein und nicht signifikant.

Ein *frühes Rezidiv* zeigte eine Tendenz zu einer besseren Überlebenszeit, hierbei bot sich ein Gradient. Die *Histologie* nahm tendenziell keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Eine schlechte *Differenzierung* wirkte sich negativ auf die Überlebenszeit aus, auch hierbei zeigte sich ein Gradient in der HR hin zu einer schlechten Differenzierung G3/4. Mit einer HR von 1,096 hatten Patienten, die keine *Peritonealkarzinose* ein schlechteres Überleben. Ähnlich verhielt es sich bei Patienten mit Vorhandensein einer *Metastase*. Diejenigen die kein Metastase hatten, hatten tendenziell ein schlechteres Überleben (HR=1,773 95%-KI: 1,149-2,329; $p=0,010$). Wohingegen diejenigen mit einer *extraabdominalen Tumorausbreitung* mit einer HR von 0,880 ein besseres Überleben aufwiesen. Eine *Tumorausbreitung in der Leber* wirkte sich nachteilig auf das Überleben aus, so hatten diejenigen Patientinnen, die im Rezidiv keine Tumorausbreitung in der Leber hatten mit einer HR von 0,94 ein besseres Überleben. Dieser Effekt war jedoch klein und nicht signifikant, ebenso wie bei Patienten die eine Tumorausbreitung in *Fern-Lymphknoten* aufwiesen. Im Gegensatz hatten aber Patientinnen mit einer Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten eine bessere Überlebenszeit.

Auch in der multivariablen Analyse hat eine kombinierte Therapie, die aus Operation mit adjuvanter Chemotherapie besteht den günstigsten Einfluss auf die Überlebenszeit (Abb. 23).

Tabelle 78: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe

		Signifikanz p	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
				Untere	Obere
Therapie Rezidiv	Therapie keine/andere	<0,001	1,000		
	OP+Chemo	<0,001	,162	,094	,279
	OP	,076	,520	,253	1,072
	Chemo	,001	,430	,256	,723
Alter bei Rezidiv	- 49	,009	1,000		
	50 - 59	,161	1,520	,846	2,733
	60 - 69	,003	2,254	1,320	3,851
	70 +	,007	2,124	1,231	3,663
Zeit nach Diagnose	bis 6 Monate	,421	1,000		
	6 bis 12 Monate	,640	1,241	,501	3,072
	mindestens 12 Monate	,205	1,269	,878	1,835
Histolog. Typ	Serös	,911	1,000		
	Muzinös	,308	,578	,201	1,657
	Endometrioid	,473	,779	,394	1,541
	Klarzellig	,930	1,042	,419	2,589
	and. Adenokarzinome	,785	,955	,689	1,325
	Andere Karzinome	,959	,988	,609	1,601
Grading	G1	,256	1,000		
	G2	,292	1,592	,671	3,777
	G3/4	,108	2,015	,858	4,736
	GkA	,280	1,691	,651	4,390
Peritonealkarzinose	ja		1,000		
	nein	,574	1,096	,796	1,510
Lokalisation einer Metastase (außer PeritonealCa)	ja		1,000		
	nein	,010	1,773	1,149	2,736
Tumorausbreitung extraabdominal	ja		1,000		
	nein	,544	,880	,583	1,329
Tumorausbreitung Leber	ja	,137	1,000		
	fraglich	,082	2,010	,916	4,411
	nein	,725	,940	,664	1,329
Tumorausbreitung Fernlymphknoten	ja	,037	1,000		
	fraglich	,188	2,718	,614	12,023
	nein	,014	1,866	1,137	3,064

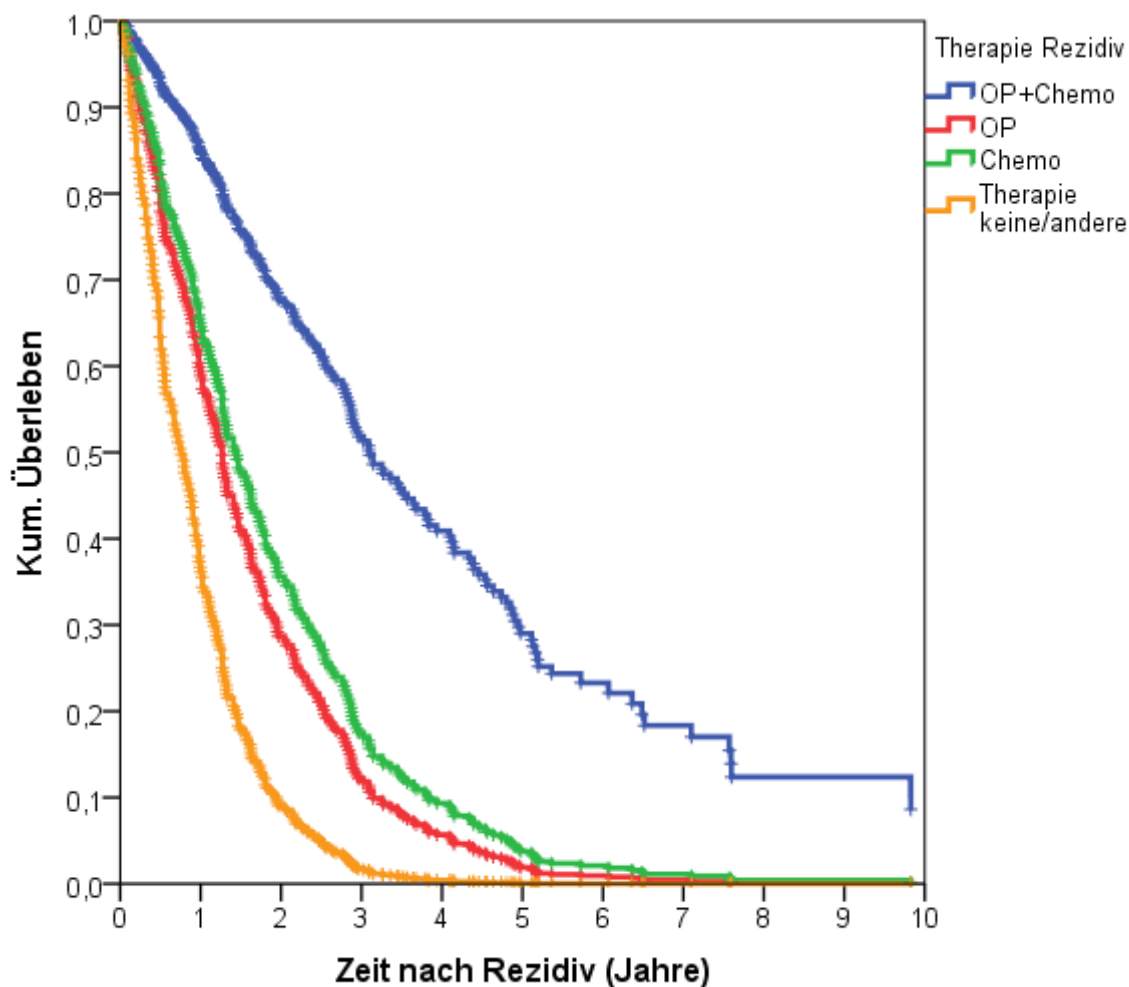


Abbildung 23: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Therapiegruppe (multivariabel)

3.9.3 Gesamtüberleben nach Chemotherapiegruppe uni- und multivariabel (Cox-Regression) getrennt für Operierte und nicht Operierte

Wie aus Tabelle 79 bei der *univariablen Analyse* des Gesamtüberlebens nach Art der Chemotherapie unter operierten Patienten hervorgeht, zeigte diejenige Gruppe, die kombiniert mit Platin und Taxol behandelt wurde mit einer HR von 0,327 ein signifikant günstigeres Überleben gegenüber der als Referenz gewählten Gruppe, die keine oder nur supportive Therapie (95%-KI: 0,185-0,579; $p < 0,001$, siehe Tabelle 79) erhalten hat. Einen tendenziell günstigen Effekt hat auch die Behandlung mit platinhaltiger Chemo oder einer anderen chemotherapeutischen Substanz, allerdings war dieser klein und nicht signifikant (Tab. 79).

Bei der *multivariablen Analyse* des Gesamtüberlebens nach Art der Chemotherapie unter operierten Patienten, zeigte diejenige Gruppe, die kombiniert mit Platin und Taxol behandelt wurde mit einer HR von 0,118 ein signifikant günstigeres Überleben gegenüber der als Referenz gewählten Gruppe, die keine oder nur supportive Therapie (95%-KI: 0,058-0,242; $p < 0,001$, siehe Tabelle 79) erhalten

hatte. Auch diejenigen, die platinhaltige Chemo erhielten, wiesen mit einer HR von 0,246 ein signifikant günstigeres Überleben gegenüber der als Referenz gewählten Gruppe, die keine oder nur supportive Therapie (95%-KI: 0,121-0,497; $p < 0,001$, siehe Tabelle 79) erhalten hatte. Auch die Behandlung mit einer anderen chemotherapeutischen Substanz beeinflusst die Überlebenszeit günstig, das Ergebnis hierzu war nicht signifikant (Tab. 79).

Tabelle 79: Ergebnisse uni- und multivariabler Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Chemotherapiegruppen (operierte Patientinnen)

		Signifikanz p	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
				Untere	Obere
Univariable Analyse					
Chemotherapie Rezidiv	keine Chemo	,002	1,000		
	+ Platin + Taxol	<0,001	,327	,185	,579
	+ Platin - Taxol	,044	,549	,306	,985
	Andere Substanz	,029	,455	,225	,923
Multivariable Analyse*					
Chemotherapie Rezidiv	keine Chemo	<0,001	1,000		
	+ Platin + Taxol	<0,001	,118	,058	,242
	+ Platin - Taxol	<0,001	,246	,121	,497
	Andere Substanz	,001	,272	,123	,603

*adjustiert für Alter, Zeit nach Diagnose des Primärtumors, Histologiegruppe und Grading des Primärtumors, Peritonealkarzinose, Vorliegen extraabdominaler Metastasen, Lebermetastasen, Metastasen der Fernlymphknoten (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

Wie sich bei der *univariablen Analyse* des Gesamtüberlebens nach Art der Chemotherapie unter nicht operierten Patienten gezeigt hat, zeigte diejenige Gruppe, die kombiniert mit Platin und Taxol behandelt wurde mit einer HR von 0,346 ein signifikant günstigeres Überleben gegenüber der als Referenz gewählten Gruppe, die keine oder nur supportive Therapie (95%-KI: 0,191-0,629; $p < 0,001$, siehe Tabelle 80) erhalten hatte. Einen tendenziell günstigen Effekt hatte auch die Behandlung mit platinhaltiger Chemo oder einer anderen chemotherapeutischen Substanz, allerdings war dieser klein und nicht signifikant (Tab. 80).

Bei der *multivariablen Analyse* des Gesamtüberlebens zeigte die Behandlung mit kombinierter Chemo bestehend aus Platin und Taxol, alleinige platinhaltige Chemotherapie oder die Gabe einer anderen Substanz die Tendenz sich günstig auf die Überlebenszeit auszuwirken. Es bot sich ein Gradient, wobei sich die Therapie aus Platin und Taxol am günstigsten auf die Überlebenszeit auswirkte und die Gabe einer alleinigen platinhaltigen Chemotherapie eine mittlere Position einnahm. Die Therapie mit einer anderen chemotherapeutischen Substanz zeigte im Gegensatz zur Referenz-

gruppe ein tendenziell günstigeres Überleben. Dieser Effekt war klein und das Ergebnis nicht signifikant (Tab. 80).

Tabelle 80: Ergebnisse uni- und multivariabler Cox-Regressionen zum Gesamtüberleben nach Chemotherapiegruppen (nicht operierte Patientinnen)

		Signifikanz p	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
				Untere	Obere
Univariable Analyse					
Chemotherapie Rezidiv	keine Chemo	<0,001	1,000		
	+ Platin + Taxol	<0,001	,346	,191	,629
	+ Platin - Taxol	,001	,395	,231	,674
	Andere Substanz	,129	,666	,394	1,125
Multivariable Analyse*					
Chemotherapie Rezidiv	keine Chemo	,004	1,000		
	+ Platin + Taxol	,002	,326	,158	,673
	+ Platin - Taxol	,001	,351	,184	,669
	Andere Substanz	,073	,550	,287	1,057

*adjustiert für Alter, Zeit nach Diagnose des Primärtumors, Histologiegruppe und Grading des Primärtumors, Peritonealkarzinose, Vorliegen extraabdominaler Metastasen, Lebermetastasen, Metastasen der Fernlymphknoten (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

3.9.4 Gesamtüberleben nach Therapie und Chemotherapiegruppe unter Ausschluss früh verstorbener Patientinnen (Sensitivitätsanalyse)

In den folgenden Analysen wurden nur noch diejenigen 277 Patienten betrachtet, die nicht innerhalb von 90 Tagen verstorben sind. (Tab. 81).

Tabelle 81: Anteile der früh verstorbenen Patientinnen (30-, 60-, 90 Tage) unter den Therapiegruppen

		Therapie Rezidiv									
		OP+Chemo		OP		Chemo		Therapie kei- ne/andere		Gesamt	
		Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%
Mortalität nach Re-	ja	0	0,0%	1	4,2%	0	0,0%	3	10,3%	4	1,3%
zidiv (30 Tage)	nein	121	100,0%	23	95,8%	126	100,0%	26	89,7%	296	98,7%
Mortalität nach Re-	ja	0	0,0%	5	20,8%	2	1,6%	7	24,1%	14	4,7%
zidiv (60 Tage)	nein	121	100,0%	19	79,2%	124	98,4%	22	75,9%	286	95,3%
Mortalität nach Re-	ja	2	1,7%	6	25,0%	5	4,0%	10	34,5%	23	7,7%
zidiv (90 Tage)	nein	119	98,3%	18	75,0%	121	96,0%	19	65,5%	277	92,3%
Gesamt		121	100,0%	24	100,0%	126	100,0%	29	100,0%	300	100,0%

Bei der multivariablen Analyse der *Therapieart beim Rezidiv* erwies sich die adjuvante Chemotherapie nach Operation mit einer HR von 0,270 als signifikant günstiger gegenüber der als Referenz gewählten Gruppe, die keine oder nur supportive Therapie (95%-KI: 0,137-0,532; $p < 0,001$, siehe Tabelle 82) erhalten hatte. Auch die alleinige Operation und alleinige Chemotherapie erwies sich als tendenziell günstiger auf die Überlebenszeit aus. Dieser Effekt ist aber in der Analyse kleiner und nicht signifikant.

Betrachtet man die Gruppe der im Rezidiv *operierten Patienten*, erwies sich die adjuvante Chemotherapie mit Platin und Taxol mit einer HR von 0,168 als signifikant günstiger gegenüber der ohne Chemotherapie behandelten Referenzgruppe (95%-KI: 0,074-0,384; $p < 0,001$, siehe Tabelle 82). Eine platinhaltige Chemotherapie ohne Taxol und auch eine chemotherapeutische Behandlung mit einer anderen Substanz zeigte in Bezug auf das Überleben einen günstigen Effekt, der jedoch in der Analyse nicht signifikant war.

Bei der multivariablen Analyse der Chemotherapie im Rezidiv bei *nicht operierten Patienten* zeigte sich kein signifikant besseres Überleben gegenüber der Referenzgruppe die keine Chemotherapie erhalten hatten. Jedoch scheint eine platinhaltige Chemotherapie sowohl mit als auch ohne Taxol einen günstigen Effekt auf das Überleben zu haben (Tab.82).

Tabelle 82: Ergebnisse multivariabler Cox-Regressionen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppen und Chemotherapiegruppen (operiert und nicht operiert) unter Ausschluss der innerhalb von 90 Tagen nach Rezidivdiagnose verstorbenen Frauen (N=277)

		Signifikanz p	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
				Untere	Obere
Multivariable Analysen*					
Therapie Rezidiv	Therapie keine/and.	<0,001	1,000		
	OP+Chemo	<0,001	,270	,137	,532
	OP	,473	,715	,287	1,785
	Chemo	,433	,764	,389	1,498
Chemotherapie Rezidiv operierte Patientinnen	keine Chemo	<0,001	1,000		
	+ Platin + Taxol	<0,001	,168	,074	,384
	+ Platin - Taxol	,007	,324	,143	,730
	Andere Substanz	,024	,352	,142	,873
Chemotherapie Rezidiv nicht-operierte Patientinnen	keine Chemo	,102	1,000		
	+ Platin + Taxol	,448	,714	,299	1,705
	+ Platin - Taxol	,258	,625	,277	1,411
	Andere Substanz	,583	1,265	,547	2,926

*adjustiert für Alter, Zeit nach Diagnose des Primärtumors, Histologiegruppe und Grading des Primärtumors, Peritonealkarzinose, Vorliegen extraabdominaler Metastasen, Lebermetastasen, Metastasen der Fernlymphknoten (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4. Diskussion

4.1 Hintergrund und Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Durch die fehlende Früherkennung wird das Ovarialkarzinom erst spät klinisch manifest. Die Prognose ist dadurch schlecht und hat von den gynäkologischen Karzinomen die höchste Mortalitätsrate. Die Leitliniengerechte Therapie des primären Ovarialkarzinom besteht aus Operation und adjuvanter Chemotherapie. Auch im Rezidiv profitieren Patientinnen von einer Chemotherapie. Der Stellenwert der Rezidiv-Chirurgie lässt sich jedoch nicht hinreichend mit validen Studien belegen und ist in der klinischen Praxis kein etablierter Therapiebestandteil.

Auch wenn Verbesserungen in der Therapie verzeichnet werden können, sind die Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Bei der Erstdiagnose hat das Tumorstadium prognostische Bedeutung. Ferner ist der stärkste unabhängige Prognosefaktor der postoperative Tumorrest, demnach soll sowohl bei der Primär-, wie auch der Rezidivtherapie eine komplette Tumoresektion angestrebt werden, um eine Verlängerung des rezidiv- und progressfreien Intervalls sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erzielen. Die First-Line-Kombinationschemotherapie mit sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel hat sich als Standard durchgesetzt. Dennoch rezidivieren zwei Drittel der Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre.

In der Rezidiv-Situation ist keine kurative Therapie möglich. Der Erhalt der Lebensqualität und Symptomkontrolle stehen dabei im Vordergrund. Ziel ist es, das progressionsfreie Überleben zu verbessern und das Gesamtüberleben zu verlängern.

Die vorliegende Arbeit basiert auf einem Datensatz von ursprünglich 1628 Patientinnen mit der Diagnose bösartige Neubildungen des Ovars (ICD-10-Code: C56) aus dem Bezirk Oberpfalz mit dem Diagnosezeitraum 1998-2013, die am Tumorzentrum Regensburg registriert und dokumentiert wurden. In die Betrachtung eingeschlossen sind nach Histologie 1338 Patienten mit klassischen Ovarialkarzinom, von denen nach Ausschluss derjenigen bei denen die Dokumentation unzureichend ist (n=121) noch 1217 Patienten mit primären Ovarialkarzinom in die Betrachtung eingeschlossen sind. In diesem Kollektiv von 1217 Patientinnen mit klassischen Ovarialkarzinom sind 300 Rezidive aufgetreten.

Dieser Untersuchung liegen folgende Hypothesen zugrunde: Patienten mit rezidiviertem Ovarialkarzinom - insbesondere platinsensitive - profitieren von einer leitlinienkonformen Behandlung. Neben der Therapie gibt es wichtige Prognosefaktoren, die das Überleben mit beeinflussen.

In dieser Arbeit wird untersucht, wie die Leitlinienempfehlungen in der Versorgung von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom umgesetzt sind.

Weiterhin wird das Gesamt- und rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Rezidivtherapie

und weiteren Einflussfaktoren beleuchtet.

Die Ergebnisse zur Verteilung der Befunde und Analysen im untersuchten Rezidiv-Kollektiv, insbesondere die Überlebensanalysen werden im Folgenden mit denen aus Literaturangaben verglichen.

4.2 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der 1217 Patientinnen mit klassischen Ovarialkarzinom, diagnostiziert in den Jahren 1998-2013, war bei Erstdiagnose 65,3 Jahre (Median: 66,7) und ist unter dem von Kaatsch et al., 2015 (36) angegebenen mittleren Alter von 69 Jahren

Unter den klassischen Ovarialkarzinomen waren die häufigsten histologischen Typen bei Diagnose des Primärtumors seröse Karzinome 581 (47,7%) und andere Adenokarzinome 319 (26,2%). Auch in der Literatur gehören diese Histologien zu den vorherrschenden Typen. Der Einfluss der unterschiedlichen histologischen Tumortypen auf das Überleben wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, hierbei hatten die unterschiedlichen Histologien der klassischen Ovarialkarzinome keinen signifikanten Unterschied.

In dem zugrunde gelegten Kollektiv erfolgte bei über der Hälfte die Erstdiagnose bei fortgeschrittener Erkrankung im Stadium III 353 (29,1%) und Stadium IV 331 (27,1%).

Mehr als die Hälfte 631 (51,8%) waren G3/4 und damit schlecht bis undifferenziert. Dieses entspricht auch den Literaturangaben, die zeigen, dass die meisten Ovarialkarzinome in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden und eine schlechte Differenzierung haben, was eine schlechtere Prognose zu Folge hat.

Sehoulis 2005, Dembo AJ 1990 und Sevelda P 1990 (13–15) berichten übereinstimmend, dass die Ausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors einen wichtigen Prognosefaktor darstellt.

4.3 Therapie des primären Ovarialkarzinoms

Die etablierte Therapie des primären Ovarialkarzinoms besteht aus Operation und Chemotherapie. Als Primäroperation sollte eine Uterusexstirpation, Omentektomie, Peritonektomie und Lymphonodektomie erfolgen. Etablierter Standard als Chemotherapie ist eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Taxol.

Im Grundkollektiv der primären Ovarialkarzinome (n=1217; 100%) sind die meisten (n=847; 69,6%) primär operiert und chemotherapiert worden. Insgesamt wurden 89,8% primär operiert, wobei bei 72,9% eine gynäkologische Operation (Uterusexstirpation, Salpingoovariektomie, Ovariektomie) bei 63,4% eine Operation an Omentum und Peritoneum durchgeführt wurde. Bei 45,2%

wurden Lymphknoten entfernt.

Zahlreiche Publikationen von Martius G. 2008, Bristow RE et al. 2002, Elattar et al. 2011, Harter P et al. 2009 und Piver MS et al. 1986 wie auch Tingulstad et al. 2003, Du Bois (2009) und Heitz F et al. 2011 (16–22) belegen den postoperativen Tumorrest als stärksten unabhängigen Prognosefaktor sowohl für die Primär- als auch Sekundäroperation.

In dem zugrunde liegenden Kollektiv der 1217 Ovarialkarzinome waren Patienten mit R0-Resektionsstatus nach der primären Operation und mit einem längeren krankheitsfreien klinischen Verlauf von mindestens 6 Monaten eingeschlossen. Bei der Gruppe derer, die aufgrund eines längeren Krankheitsverlaufes eingeschlossen waren, lagen keine Angaben zum postoperativen Tumorrest vor, oder ein Resttumor konnte nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine R0-Situation oder auch ein Tumorrest von kleiner als 1 cm gilt hinsichtlich des rezidiv- und progressionsfreien Überlebens als günstiger Prognosefaktor. Es werden weitere Studien notwendig sein, um eine Aussage auch über den postoperativen Tumorrest nach einer Rezidiv-Operation machen zu können.

Insgesamt erhielten von 1217 (100%) Personen 74,3% eine leitliniengerechte Therapie bestehend aus Chemotherapie, die bei 69,9% (n=851) platinhaltig war. Die Standardtherapie bestehend aus Platin- und Taxol-haltiger Chemotherapie erhielt die Mehrheit (52,5%)

Young Robert C. et al. 1990 wie auch Dizon DS et al. 2003 (37,38) zeigten, dass Carboplatin aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils (keine Alopezie, geringe Übelkeit) einer Therapie mit Cisplatin überlegen ist

Aufgrund des Alters oder Unverträglichkeit von Taxol erhielten 17,4% Platin ohne Taxol. Von denjenigen, die mit Platin ohne Taxol therapiert wurden, ist stattdessen bei 41,5% eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid durchgeführt worden.

Eine Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel gilt als Standard. Adams G et al. 2010 (39) konnte zeigen, dass die Kombination einer platinhaltigen Chemotherapie mit Docetaxel einer Kombination mit Paclitaxel nicht überlegen ist. McGuire William P. et al. 1996 (40) sind der Meinung, dass hinsichtlich des Gesamt- und Progressionsfreien Überlebens die Kombination einer platinhaltigen Chemotherapie mit Paclitaxel einer Kombination mit Cyclophosphamid vorzuziehen ist.

5.4 Rezidivkollektiv und prognostische Faktoren

Trotz maximaler operativer und medikamentöser Therapie rezidivieren zwei Drittel der an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen. In dieser Situation ist eine kurative Behandlung nicht mehr möglich.

Die alte kalendarische Einteilung mit einem fixen Cut-off-Datum von 6 Monaten, bei der ausschließlich das Platin-freie Intervall berücksichtigt wird, ist in der Leitlinie von 2016 verlassen worden. Die Einteilung in Platin-resistente und Platin-sensible Rezidive in dieser Untersuchung dient der retrospektiven Vergleichbarkeit. Heute wird vielmehr unter Berücksichtigung der in 1.6.2 aufgezählten Faktoren eine Unterscheidung in Bezug auf die Eignung des Rezidivs zu einer platinhaltigen Therapie getroffen und die Rezidive dadurch in Platin-geeignet und Nicht-Platin-geeignet eingeteilt. Im Folgenden ist die alte Einteilung beibehalten worden, da es sich um eine retrospektive Studie handelt. Im Kollektiv von 1217 Patienten mit klassischen Ovarialkarzinom sind 300 Rezidive aufgetreten. Die kumulative Rezidivrate für Patienten mit einem Rezidiv betrug im Gesamten nach 2 Jahren 19,9%, nach 5 Jahren 38,0% und nach 10 Jahren 46,4%. Das sind weniger als die in der Literatur angegebenen Rezidivraten von zwei Drittel wie bei Jänicke 1999 (2) beschrieben. Ein Grund hierfür könnte darin begründet sein, dass der Begriff des Rezidivs in der vorliegenden Arbeit eng definiert ist (siehe 2.3) und in der Literatur der Begriff des Rezidivs oftmals eine Tumorprogression ohne vorherige Tumorfreiheit mit einschließt.

Bei der Diagnose des Primärtumors waren sowohl Rezidiv-, wie auch Nicht-Rezidiv-Patientinnen über 60 bzw. über 70 Jahre alt. Es zeigt sich im Mittel bei den Patienten mit Rezidiv ein signifikant jüngeres mittleres Alter bei Diagnose des Primärtumors als bei Patienten ohne Rezidiv (62 Jahre vs 66 Jahre, $p < 0,001$). Die größte Gruppe der rezidivierten Patientinnen ($n=116$, 38,7%) fand sich unter den 60-69-Jährigen, unter den Nicht-Rezidiven ($n=264$, 28,8%) ist die größte Gruppe unter den 70-79-Jährigen.

In beiden Gruppen zeigte sich eine Tendenz zu höheren Altersgruppen und Stadien.

Bei Rezidiven, wie Nicht-Rezidiven zeigte sich eine Verschiebung hin zu fortgeschrittenen Stadien III und IV bei Diagnose des Primärtumors ($p < 0,001$). Bezüglich des Tumorstadiums zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Rezidive und der Nicht-Rezidive. ($p < 0,001$). Während die größte Gruppe der Rezidive im Stadium III primärdiagnostiziert wurde, sind Nicht-Rezidive im Vergleich dazu im weiter fortgeschrittenen Stadium IV primärdiagnostiziert worden oder es konnte über das Stadium keine Angabe gemacht werden.

Ditto A. et al. 2019 (41) zeigte in einer retrospektiven multivariaten Analyse mit 429 Patienten, dass das Alter bei Diagnose (HR 1,68, 95% CI 1,14-2,47) und Stadium (HR 2,29, 95% CI 1,01-6,39) unabhängige prognostische Faktoren sind, die mit einem schlechteren Gesamtüberleben vergesell-

schaftet sind.

Sowohl Rezidive wie auch Nicht-Rezidive neigten zu undifferenzierten Primärtumoren. Mit signifikantem Ergebnis ($p < 0,001$) waren Patientinnen mit Rezidiv im Vergleich zum Nicht-Rezidiv bei Diagnose des Primärtumors jünger und die Tumorerkrankung weniger weit fortgeschritten. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Patienten mit einem ausgedehnteren Tumorleiden primär nicht mehr makroskopisch tumorfrei operiert werden können und jüngere Patienten in aller Regel in einem besseren Allgemeinzustand sind und besser auf die primäre Therapie ansprechen.

5.5 Therapie im Rezidiv

Während bei der Therapie des primären Ovarialkarzinoms eine Kombinationstherapie aus Operation und platinhaltiger Chemotherapie etablierter Standard ist, ist die optimale Therapie in der Rezidivsituation noch Gegenstand der Forschung mit vielen offenen Fragen. Es besteht Einigkeit darüber, dass im Rezidiv auch eine Chemotherapie angeboten werden soll. Allerdings gibt es keine prospektiven Daten, die den Stellenwert einer chirurgischen Intervention mit hohem Evidenzniveau belegen, da dazu lediglich retrospektive Studien existieren.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den jeweiligen Therapiegruppen im Rezidiv sind in Tabelle 83 dargestellt. Von $n=300$ (100%) Rezidiven haben 82,3% ($n=247$) Patienten eine Chemotherapie erhalten und 40,3% ($n=121$) sind zusätzlich operiert worden (Medianes Alter 63,9 Jahre), wobei sich mit signifikantem Ergebnis ($p < 0,043$) eine Bevorzugung von jüngeren Patienten gegenüber anderen Therapiegruppen zeigte. In jener Gruppierung betrug die mediane Überlebenszeit 43,2 Monate und weist mit 68,7% die beste 2-Jahres-Überlebensrate auf.

Der Überlebensvorteil in der Gruppe der kombiniert mit Operation und Chemotherapie behandelten Patienten blieb in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse gegenüber denjenigen die keine tumorspezifische Therapie erhalten haben bestehen.

Auch die lediglich Chemotherapierten (42,0%) dagegen waren jünger (Median: 66,3 Jahre) und hatten mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 15,6 Monaten im Gegensatz zu denjenigen die keine tumorspezifische Therapie erhalten hatten ein deutlich besseres Gesamtüberleben. (15,6 vs 4,8 Monate). Der Überlebensvorteil einer alleinigen Chemotherapie wirkt sich sowohl in der univariablen ($HR=0,478$; 95%-KI:0,298-0,766; $p=0,002$) als auch der multivariablen Analyse ($HR=0,430$; 95%-KI:0,256-0,723; $p=0,001$) günstiger auf die Überlebenszeit aus.

Tabelle 83: Überblick über Ergebnisse der eigenen Untersuchung aus der multivariablen Analyse mit medianem Alter bei Rezidiv, medianer Überlebenszeit in Monaten und 2-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Therapieregime

Art der Therapie	Medianes Alter bei Rezidiv in Jahre (p=0,043)	Mediane Überlebenszeit in Monaten	2 Jahres-Überleben in %	Hazard Ratio
OP+Chemo n=121 (40,3%)	63,9	43,2	68,751	HR 0,162; 95%-KI 0,094-0,279; p=<0,001
OP n=24 (8,0%)	68,0	13,2	32,857	HR 0,520; 95%-KI 0,253-1,072; p=<0,076
Chemo n=126 (42,0%)	66,3	15,6	38,571	HR 0,430; 95%-KI 0,256-0,723; p=<0,001
Keine Therapie n=29 (9,7%)	68,7	4,8	9,7	HR 1,000 Referenz
Gesamt n=300 (100%)	66,2	21,6	47,5	

Die Wahl einer geeigneten Therapie im Rezidiv ist komplex und hängt von mehreren Faktoren ab. Für die Wahl einer geeigneten Chemotherapie spielt dabei neben dem Platin-freien Intervall, den aktuellen Symptomen und Toxizität vorangegangener Chemotherapien, das Alter und insbesondere der Allgemeinzustand eine wichtige Rolle, wie Rakowki et al. 2012 (42) und Gabra H. 2014 (43) gezeigt haben. Jüngeren Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand wird eine Chemotherapie und auch eine Operation eher empfohlen.

Bei Ditto A. et al. 2019 (41) war das Alter (HR 1,68, 95% KI 1,14-2,47) derjenige Prognosefaktor, der das Gesamtüberleben negativ beeinflusst. Auch Rose PG et al. 2019 (44) zeigten das Alter, wie auch den Allgemeinzustand und das Tumorstadium als prognostische Variablen auf. Das Gesamtüberleben im Rezidiv im zugrunde liegenden Rezidivkollektiv betrug unabhängig von der Art der Therapie 21,8 Monate und liegt im Bereich von Rose PG et al. 2019 (44) berichteten 21,4 Monaten.

Wie aus Tabelle 83 hervorgeht, haben im zugrunde liegenden Rezidivkollektiv (n=300; 100%) insgesamt 82,3% entsprechend den aktuellen Empfehlungen auch im Rezidiv eine Chemotherapie erhalten und wiesen mit einer medianen Überlebenszeit von 15,6 Monaten ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zur Referenzgruppe auf (HR 0,43; 95%-KI 0,256-0,723; p<0,001). Fast

zwei Drittel der Patienten (n=179; 59,7%) erhielten auch im Rezidiv eine platinhaltige Chemotherapie mit einem besseren medianen Gesamtüberleben wie im Folgenden noch erörtert wird. Bei den verbliebenen 12,3% wurde aufgrund der großen Vielfalt an chemotherapeutischen Substanzen auf die Bildung weiterer Chemotherapiegruppen verzichtet.

Retrospektive Studien wie auch die vorliegende sprechen für den Nutzen einer operativen Therapie im Rezidiv. Eine operative Therapie ist jedoch in der klinischen Routine nicht etabliert. Zum einen fehlen validierte Studien, zum anderen kommt der Lebensqualität in der Situation des Rezidivs eine große Bedeutung zu. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie zeigte in einer großen prospektiven Studie (DESKTOP I, n=276) um Harter et al. 2006 (45), dass Patienten, bei denen durch eine erneute chirurgische Intervention eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann, von einer erneuten Operation im Rezidiv profitieren. In Anbetracht, dass im Rezidiv neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem auch die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund steht, ist es umso wichtiger, prädiktive Faktoren zu etablieren, um den Patienten, die nicht von einer zytoreduktiven Therapie im Rezidiv profitieren, eine ineffektive und potentiell schädliche Therapie zu ersparen. In der DESKTOP I-Studie waren prädiktive Faktoren ein guter Allgemeinzustand, R0-Resektion nach Primärtherapie oder FIGO I/II bei Primärdiagnose und Aszitesmenge <500ml. Jener Score wurde in der DESKTOP II-Studie um Harter et al. 2011 (29) prospektiv validiert.

Aufgrund von Unverträglichkeit gegenüber Platin wurden in der vorliegenden Untersuchung 22,7% (n=68) mit einer anderen chemotherapeutischen Substanz behandelt und 17,7% (n=53) erhielten aufgrund des Alters, Allgemeinzustands oder Ablehnung weiterer tumorspezifischer Therapie keine Chemo.

Aufgrund von Hypersensitivitätsreaktionen, Neurotoxizität und Ototoxizität können nicht alle Patienten eine Platin-basierte Therapie fortsetzen. Gonzalez A et al 2013 (46) und Gowda A et al. 2004 (47) berichten Hypersensitivitätsreaktionen von 12-20%. Markman M. et al. 1999 (48) zeigten, dass Hypersensitivitätsreaktionen vor allem dann auftreten, wenn die Patienten bereits mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt wurden.

Lenz H-J. 2007 (49) wie auch Feldweg AM 2005 (50) berichten auch bei einer Therapie mit Taxol Hypersensitivitätsreaktionen.

Wie schon erwähnt, zeigten unabhängig von der Art der Chemo in der vorliegenden Analyse die lediglich Chemotherapierten im Median eine Gesamtüberlebenszeit von 15,6 Monaten mit einem 2-Jahres-Überleben von 38,57% und hatten damit eine verbesserte Überlebenszeit im Vergleich zu denjenigen, die lediglich operiert oder keine tumorspezifische Therapie erhalten haben. Im Folgen-

den wird der Einfluss der verwendeten chemotherapeutischen Substanzen diskutiert.

5.6 Vergleich der Chemotherapieprotokolle im Rezidiv

Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass beim platinsensiblen Rezidiv eine platinhaltige Chemotherapie durchgeführt werden sollte. Im Folgenden wird zwischen Operierten und Nicht operierten getrennt.

Carboplatin kann mit folgenden Chemotherapeutika kombiniert werden:

- Pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Paclitaxel
- Gemcitabin

Wie aus Tabelle 84 hervorgeht haben im zugrunde liegenden Rezidivkollektiv (n=300; 100%) insgesamt 82,3% entsprechend den Empfehlungen eine Chemotherapie erhalten. Fast zwei Drittel der Patienten (n=179; 59,7%) erhielten eine platinhaltige Chemotherapie, wobei 28,0% mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie aus Platin und Taxol und 31,7% mit einer platinhaltigen Monotherapie behandelt wurden.

In vorliegender retrospektiven Analyse (Ergebnisse Tab. 84) haben unter den Nicht-Operierten Patienten (n=145), die mit platin- und taxolhaltiger Chemotherapie behandelt wurden einen Überlebensvorteil gegenüber denjenigen, die mit alleiniger platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden. Dieser Effekt bleibt in der multivariablen Cox-Regressions-Analyse bestehen (HR 0,326; 95%KI: 0,158-0,673; p=0,002).

Der Überlebensvorteil einer alleinigen platinhaltigen Chemo (HR 0,351; 95%KI: 0,184-0,669; p=0,001) und die Therapie mit einer anderen chemotherapeutischen Substanz (HR 0,55; 95%KI: 0,287-1,057; p=0,002) wird in der multivariaten Analyse deutlich ist aber kleiner.

Tabelle 84: medianes Gesamtüberleben und 2-Jahres-Überlebensrate der chemotherapierten nicht-operierten Therapiegruppen in Abhängigkeit von Chemoprotokollen mit Angabe der Ergebnisse aus uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen

Nicht-Operierte n=155	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	2-Jahres-Überleben in %	Hazard Ratio
Platin+Taxol n=29	23,5	46,153	<i>HR 0,346; 95% KI: 0,158-0,673; p=0,002</i>
Platin n=49	17,6	35,380	<i>HR 0,351; 95% KI: 0,184-0,669; p=0,001</i>
Andere Chemo n=48	11,7	13,840	<i>HR 0,55 95%KI: 0,287- 1,057 p=0,073</i>
Keine tumorspezifische Therapie	10,8	6,153	<i>HR 1,0</i>

In der folgenden Tabelle 85 werden die eigenen Ergebnisse mit Studien verglichen.

Die Ergebnisse des medianen Gesamtüberlebens sind ähnlich denen, die in der Literatur berichtet werden. Eine platinhaltige Kombinationstherapie ist dabei einer Monotherapie mit Platin überlegen. Wie der Tabelle mit den eigenen Ergebnissen zu entnehmen ist, zeigt sich ein Überlebensvorteil in der Gruppe der mit Platin und Taxol behandelten, die im Vergleich mit den lediglich mit Platin behandelten eine um 5,9 Monate besseres Gesamtüberleben aufwiesen (23,5 vs 17,6 Monate).

In einer großen prospektiven Studie um Parmar et al. 2003 (51) konnte gezeigt werden, dass diejenigen, die mit Platin und Taxol behandelt wurden, ein um 5 Monate besseres Gesamtüberleben hatten als diejenigen, die mit Platin monotherapiert wurden (29 vs 24 Monate). Ferner werden 2 Jahres-Überlebensraten für kombiniert Platin-und Taxol behandelte Patienten von bis zu 56% berichtet. Gonzalez-Martin et al. 2005 (52) berichten ein medianes Gesamtüberleben von 16,9 Monaten in der Gruppe der lediglich mit Platin therapierten Patientinnen, die im Gegensatz zu Parmar et al. jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen.

Guastalla et al. 1998 (53) berichten ein medianes Gesamtüberleben von 14 Monaten unter den kombiniert mit Platin und Taxol behandelten Patienten.

In den retrospektiven Analysen um Rose PG et al. 1998 (54), Gronlund B et al. 2001 (55) und Dizon DS et al. 2002 (56) werden Ansprechraten von 70 bis 84% bei einer Reinduktionstherapie mit Platin und Taxol berichtet. Gronlund B et al. 2001 (55) berichten ein medianes Gesamtüberleben von 13 Monaten bei insgesamt guter Verträglichkeit und kontrollierbaren Toxizitätsprofil. Auch Dizon DS et al. 2002 (56) berichten von einem tolerablen Nebenwirkungsprofil.

Tabelle 85: rezidiertes Ovarialkarzinom, Vergleich der Gesamtüberlebens und Progressionsüberlebens in Abhängigkeit von Chemotherapie Übersicht verschiedener Studien und Gegenüberstellungen mit Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung

Studie	Anzahl Patienten	Therapie	PFS (Progressionsfreies Überleben)	OS (Gesamtüberleben)
Parmar 2003 (51) <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie, Meta-Analyse	802 PPS, n=203	Platin mono (Carbo- oder Cis-) versus Platin+Paclitaxel	9 Monate versus 12 Monate p=0,00014	24 Monate (2,4J) versus 29 Monate Median: 5 Monate länger p=0,02
Gonzalez-Martin 2005 (52) <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie, Meta-Analyse	81	Carboplatin versus Carboplatin+Paclitaxel	8,4 Monate versus 12,3 Monate p=0,021	16,9 Monate (72,7 Wochen) versus NA p=0,0021
Guastalla 1998 (53) <i>Prospektiv</i> Phase-II-Studie	73	Carboplatin+Paclitaxel	6 Monate	14 Monate
Eigene Daten Nicht-Operierte Patienten	155	Platin versus Platin+Taxol	k.A.	17,6 Monate versus 23,5 Monate Median 6 Monate länger p=0,56
Eigene Daten Operierte Patienten	145	Platin versus Platin+Taxol	k.A.	33,6 Monate versus 52,8 Monate Median 19,2 Monate besser p=0,009

Nicht nur eine Kombinationstherapie mit Platin und Taxol, sondern auch eine platinhaltige Kombinationstherapie mit anderen Substanzen ist einer Monotherapie mit Platin überlegen (57–59), wie in in Tabelle 86 dargestellt wird.

Pfisterer et al. 2006 (58) und Bolis et al. 2001 (57) sind sich sicher, dass eine kombinierte platinbasierte Therapie im Gegensatz zu einer alleinigen platinhaltigen Therapie die progressionsfreie Überlebenszeit signifikant verlängert und die Ansprechrate verbessert. Das Platin-freie Überleben war bei Pfisterer et al. 2006 ein signifikanter prognostischer Faktor Eine kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin scheint sich günstig auf das Gesamtüberleben auszuwirken, allerdings mit nicht signifikanten Ergebnis. Alberts et. al 2008 (59) dagegen zeigten einen günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben bei einer Platin-basierten Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie.

Tabelle 86: andere platinbasierte Kombinationen vs Platin mono im Literaturvergleich

<u>Studie</u>	<u>Anzahl Patienten</u>	<u>Therapie</u>	<u>PFS (Progressionsfreies Überleben)</u>	<u>OS (Gesamtüberleben)</u>
Bolis 2001 (57) <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie Meta-analyse	190	Carboplatin versus Carboplatin+Epidoxorubicin	18 Monate versus 20 Monate P= nicht signifikant	NA
Pfisterer 2006 (58) <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie, Meta-Analyse	356	Carboplatin versus Carboplatin+Gemcitabine	5,8 Monate versus 8,6 Monate p=0,0031	17,3 Monate versus 18 Monate p=0,96
Alberts 2008 (59) <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie, Meta-Analyse	61	Carboplatin versus Carboplatin+PLD		18 Monate versus 26 Monate p=0,02

In der eigenen Analyse wurde deutlich dass sowohl operierte als auch nicht operierte Patientinnen von einer Platin- und Taxol-haltigen Chemotherapie profitieren. Operierte wiesen mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 52,8 Jahren mit signifikanten Ergebnis ($p=0,009$) das beste mediane Gesamtüberleben auf.

In der folgenden Tabelle 87 sind die wichtigsten Studien zu platin-basierten Kombinationstherapie mit Ihren Kennzahlen zusammengefasst.

Der Vorteil im medianen Gesamtüberleben der kombiniert platin- und taxolhaltig behandelten Patienten bleibt im Vergleich zu anderen platinhaltigen Kombinationen auch bei Bafaloukos 2010, Sehouli 2016, Mahner 2015 und Wagner 2012 bestehen (60–63). Es wird ein medianes Gesamtüberleben von 29,4 bis 43,9 Monate berichtet.

Die große prospektive randomisierte Phase III Studie (CALYPSO) um Wagner et al. 2012 (63) berichtet ein medianes Gesamtüberleben von 33 Monaten, während die eigene retrospektive Analyse 22,6 Monate zeigt und am meisten von der von Mahner et al. (62) berichteten medianen Gesamtüberlebenszeit von 43,9 Monaten abweicht. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und dadurch fehlenden Randomisierung ist eine Verzerrung der Werte in der eigenen Analyse denkbar. Das Platin-freie Intervall gilt als der wichtigste prädiktive Faktor für das Ansprechen auf eine Chemotherapie im Rezidiv und wichtiger prognostischer Faktor für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben (64).

Ein in der Literatur konträr diskutierter Prognosefaktor ist die mediane progressionsfreie Überle-

benszeit (PFS). Wagner et al. 2012 (63) konnten in einer großen prospektiven Studie zeigen, dass eine platinbasierte Therapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin dem platinhaltigem Standard-Regime mit Taxol hinsichtlich der Progressionsfreien Überlebenszeit und Toxizität überlegen ist und eine besser verträgliche Alternative bietet. Im Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,94$).

Tabelle 87 zeigt Studien zu Platin-basierter Kombinationstherapie im Literaturvergleich. Andere Studien um Bafaloukos et al. (2010), Gladieff et al. (2012) und Pajade-Lauraine (2010) (60,65,66) bestätigen das Progressionsfreie Überleben als Prognosefaktor, beziehungsweise zeigen wie Sehouli et al. 2016 (61) und Mahner et al. 2015 (62), dass das platin- und taxolhaltige Standard-Regime hinsichtlich der PFS gleichwertig, aber besser verträglich ist.

Tabelle 87: Studien zu Platin-basierten Kombinationstherapie im Vergleich

<u>Studie</u>	<u>Anzahl Patienten</u>	<u>Therapie</u>	<u>Mediane PFS (Progressionsfreies Überleben)</u>	<u>Mediane OS (Gesamtüberleben)</u>
Schouli 2016 (61) <i>retrospektiv</i>	N=550 platinsensibel	Carboplatin+Topotecan versus Carboplatin+Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabine	10 Monate versus 10 Monate p=0,414	25 Monate versus 31 Monate p=0,163
Mahner 2015 (62) <i>Retrospektiv</i> Teil der Calypso-Patienten wurden betrachtet	N=259 platinsensibel	Carboplatin+PLD versus Carboplatin+Paclitaxel	12 Monate versus 12,3 Monate p=0,73	40,2 Monate versus 43,9 Monate p=0,33
Wagner 2012 (63) <i>Prospektiv</i> CALYPSO Randomisierte Phase III-Studie	N=976	Carboplatin+PLD versus Carboplatin+Paclitaxel	11,3 Monate versus 9,4 Monate p=0,005	30,7 Monate versus 33 Monate p=0,94
Bafaloukos 2010(60) <i>Prospektiv</i> Randomisierte Phase II-Studie	N=189 platinsensibel	Carboplatin+Paclitaxel versus Carboplatin+PLD	10,8 Monate Versus 11,8 Monate p=0,904	29,4 Monate versus 24,7 Monate p=0,454
Gladieff 2012 (65) <i>retrospektiv</i>	N=344	Carboplatin+PLD versus Carboplatin+Paclitaxel	9,4 Monate versus 8,8 Monate p=0,004	
Paujade-Lauraine 2010 (66) <i>Retrospektiv</i>	N=967	Carboplatin+Paclitaxel versus Carboplatin+PLD	9,4Monate versus 11,3 Monate p=0,005	

Im Gegensatz dazu sehen Vidal et al. 2016 (67), Shimokawa et al. 2015 (68), Sundar et al. 2012 (69) Soyama et al. 2017 (70) keinen Benefit für die mediane Gesamtüberlebenszeit. Besonders Soyama et al 2017 zeigen im Rezidiv nicht das Progressionsfreie Überleben, sondern das Ansprechen auf die second-line-Therapie und eine zytoreduktive chirurgische Intervention im Rezidiv als lebensverlängernden Faktor.

5.7 Chirurgische Intervention im Rezidiv

Auch in der eigenen retrospektiven Analyse zeigte sich wie auch bei Soyama et al. 2017 (70) eine Operation als lebensverlängernder Faktor. Mit einem medianen Überleben von 53,4 Monaten und einem 2-Jahres-Überleben von 87,69% war die Gruppe der Operierten und adjuvant mit Platin- und Taxol-behandelten mit signifikanten Ergebnis gegenüber der Referenzgruppe, die keine tumorspezifische Therapie erhalten haben, am besten wie Tabelle 88 zu entnehmen ist. Der Effekt blieb in der multivariaten Analyse (HR 0,118; 95%KI: 0,058-0,242; $p < 0,001$) bestehen. Der positive Effekt einer operativen Therapie bleibt auch in der multivariaten Analyse der adjuvant mit Platin (HR 0,246; 95%KI: 0,121-0,497; $p < 0,001$) oder anderen chemotherapeutischen Substanz (HR 0,272; 95%KI: 0,123-0,603; $p = 0,001$) behandelten im Vergleich zur Referenzgruppe bestehen.

Tabelle 88: medianes Gesamtüberleben und 2-Jahres-Überlebensrate der chemotherapierten, operierten Therapiegruppen in Abhängigkeit von Chemoprotokollen mit Angabe der Ergebnisse aus uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen

Operierte n=145	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	2-Jahres-Überleben in %	Hazard Ratio
Platin+Taxol n=55	53,484	87,692	HR 0,118 95%KI: 0,058-0,242 $p < 0,001$
Platin n=46	34,236	67,69	HR 0,246 95%KI: 0,121-0,497 $p < 0,001$
Andere Chemo n=20	29,604	56,692	HR 0,272 95%KI: 0,123-0,603 $p = 0,001$
Keine tumorspezifische Therapie n=24	13,272	26,153	HR 1,0

Retrospektive Studien wie auch die vorliegende sprechen für den Nutzen einer operativen Therapie im Rezidiv. Eine operative Therapie ist jedoch in der klinischen Routine nicht etabliert. Zum einen fehlen validierte Studien, zum anderen kommt der Lebensqualität in der Situation des Rezidivs eine große Bedeutung zu. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie zeigte in einer großen prospektiven Studie (DESKTOP I, n=276) um Harter et al. 2006 (45) dass Patienten, bei denen

durch eine erneute chirurgische Intervention eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann, von einer erneuten Operation im Rezidiv profitieren. In Anbetracht, dass in der im Rezidiv neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem auch die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund steht, ist es umso wichtiger prädiktive Faktoren zu etablieren, um den Patienten, die nicht von einer operativen Therapie im Rezidiv profitieren, eine ineffektive und potentiell schädliche Therapie zu ersparen. In der schon erwähnten DESKTOP I-Studie waren prädiktive Faktoren ein guter Allgemeinzustand, R0-Resektion nach Primärtherapie oder FIGOI/II bei Primärdiagnose und Aszitesmenge <500ml. Jener Score wurde in der DESKTOP II-Studie um Harter et al. 2011 (29) prospektiv validiert.

Auch Bogani et al. 2018 (71) berichten in einer retrospektiven Analyse mit insgesamt 194 Patienten ähnlich gute Ergebnisse. So wurde bei 82,9% mit positiven AGO-Score eine komplette Tumorsektion erreicht, die mit einer besseren Gesamtüberlebenszeit korrelierte. Andererseits wird auch berichtet, dass bei 63,4% die den AGO-Score nicht erfüllten eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte. Mit Sicherheit ist jener AGO-Score ein probates Mittel um eine Aussage über Operabilität und erwarteten Benefit einer operativen Therapie im Rezidiv abzuschätzen. Jedoch zeigen die Ergebnisse um Bogani et. al. auch, dass jener Score diejenigen ausschließt, die diesem nicht entsprechen und trotzdem von einer operativen Therapie profitieren. Mit Sicherheit ist jener AGO-Score ein probates Mittel um eine Aussage über Operabilität und erwarteten Benefit einer operativen Therapie für ein selektives Patientengut zu treffen. Es werden jedoch weitere Studien notwendig sein, um den Nutzen einer operativen Therapie zu validieren.

In der Kaplan-Meier-Analyse stellte sich in der Rezidiv-Situation das Alter, eine platin- und taxolbasierte Chemotherapie sowie eine kombinierte Therapie bestehend aus Operation gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie als signifikante Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben dar. Der Überlebensvorteil der operierten und mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten konnte in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse bestätigt werden. Selbst eine alleinige Chemotherapie wirkt sich günstig auf das Gesamtüberleben aus. Die besten Überlebenszeiten im Rezidiv zeigten im Vergleich zu Nicht-Behandelten in der multivariablen Cox-Regressions-Analyse die Operierten und adjuvant mit Platin und Taxol behandelten Patienten mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 53,4 Monaten. Jedoch auch eine operative Therapie gefolgt von einer alleinigen insbesondere platinhaltigen Chemotherapie wirkt sich günstig auf das Gesamtüberleben aus. Unter den im Rezidiv Nicht-Operierten Patienten wirkt sich in der multivariablen Analyse im Rezidiv eine platin- und taxolhaltige Kombinationstherapie am günstigsten auf die Überlebenszeit aus. Auch eine alleinige Chemotherapie zeigt einen günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben, wobei eine platinbasierte Monotherapie einer anderen therapeutischen Substanz überlegen ist. Die genannten Prognosefaktoren wie sie diskutiert wurden wiesen ein signifikantes Ergebnis auf.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann es jedoch besonders bei der Untersuchung des therapieabhängigen Überlebens zu Verzerrungen kommen. Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass trotz sorgfältiger Dokumentation die Vollständigkeit klinischer Angaben nicht zufriedenstellend erfolgt ist und Begleiterkrankungen nicht erfasst sind.

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten im Rezidiv (n=300) ist die vorliegende Untersuchung mit Sicherheit repräsentativ, da eine große Fläche mit Populationsbezug abgebildet wird. Ein weiterer Vorteil ist eine ausführliche und kontinuierliche Dokumentation und Datenerfassung mit klar definierten Ausschluss und Einschlusskriterien. Durch den Einschluss auch älterer und multimorbider Patienten, die in randomisierten Studien ausgeschlossen werden, bildet vorliegende Untersuchung die tatsächliche Versorgung der Patienten in der Situation des Rezidivs dar.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

In Deutschland erkranken jedes Jahr mehr als 7000 Frauen am Eierstockkrebs (Tab.1), welches den zweithäufigsten Genitalkrebs der Frau darstellt (Abb. 1) (3). Das Ovarialkarzinom hat eine sehr hohe Mortalitätsrate und stellt in der gynäkologischen Onkologie eine große Herausforderung dar. Die Primärdiagnose erfolgt oft erst in fortgeschrittenen Stadien, da effektive Screeningmethoden fehlen (Jänicke 1999) (2). Dadurch verschlechtert sich die Prognose und Mortalität dieser Erkrankung. Auch wenn auf dem Gebiet der primären Therapie des Ovarialkarzinoms in den letzten Jahren Fortschritte verzeichnet werden konnten, rezidivieren etwa zwei Drittel der am Ovarialkarzinom leidenden Patientinnen in den ersten fünf Jahren (Du Bois 2009) (72) Die Rezidive des klassischen Ovarialkarzinoms sind sowohl durch eine schlechte Prognose als auch ein schlechtes Gesamtüberleben gekennzeichnet. Umso wichtiger ist die Verbesserung der operativen und medikamentösen Rezidivtherapie, um sowohl die Lebensdauer nach einem Rezidiv zu erhöhen, als auch die Lebensqualität und die Prognose zu verbessern.

Dieser Untersuchung liegen folgende Hypothesen zugrunde: Patienten mit rezidiviertem Ovarialkarzinom - insbesondere platinresistente - profitieren von einer leitlinienkonformen Behandlung. Neben der Therapie gibt es wichtige Prognosefaktoren, die das Überleben und das Rezidivrisiko mit beeinflussen.

In dieser Arbeit wird untersucht, wie die Leitlinienempfehlungen in der Versorgung von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom umgesetzt sind.

Weiterhin wird das Gesamt- und rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Rezidivtherapie und weiteren Einflussfaktoren beleuchtet.

Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf einem Datensatz von ursprünglich 1628 Patientinnen mit der Diagnose bösartige Neubildungen des Ovars (ICD-10-Code: C56) aus dem Bezirk Oberpfalz mit dem Diagnosezeitraum 1998-2013, die am Tumorzentrum Regensburg registriert und dokumentiert wurden. In die Betrachtung eingeschlossen sind nach Histologie 1338 Patienten mit klassischen Ovarialkarzinom, von denen nach Ausschluss derjenigen bei denen die Dokumentation unzureichend ist (n=121) noch 1217 Patienten mit primären Ovarialkarzinom in die Betrachtung eingeschlossen sind. In diesem Kollektiv von 1217 Patientinnen mit klassischen Ovarialkarzinom sind 300 Rezidive aufgetreten.

Die Analysen des kumulativen Gesamtüberlebens, der kumulativen Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens werden mit der Kaplan-Meier-Methode umgesetzt. Eine Unterteilung

erfolgt bei den Rezidivraten in lokale, lokoregionäre und Fernmetastasenrezidive. Die Ergebnisse der Kaplan-Meier Analysen werden jeweils in 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebens- bzw. Rezidivwahrscheinlichkeiten sowie der medianen Überlebenszeit angegeben. Um Unterschiede zwischen den Patientenuntergruppen herauszufinden, wird mittels Log-Rank-Test nach Cox-Mantel auf Signifikanz geprüft. P-Werte $\leq 0,05$ werden als signifikant und p-Werte $< 0,001$ als hochsignifikant bewertet.

Zusätzlich werden univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In den multivariablen Analysen werden sowohl biologische als auch therapeutische Einflussfaktoren gleichzeitig auf ihre Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit oder die Rezidivrate untersucht. Als Maßzahl dieser Analysen wird die Hazard Ratio (HR) zum Vergleich der Überlebenszeiten und als Schätzer der durch die Einflussgröße bedingten Sterberisiken angegeben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert.

Ergebnisse

Für das beschriebene Patientenkollektiv von 300 rezidierten Patientinnen mit klassischen Ovarialkarzinom ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 21,6 Monaten mit einem 2-Jahres-Gesamtüberleben von 47,5% und einem 5-Jahresüberleben von 16,25%. Die kumulative 5-Jahres-Rezidivrate betrug 38%, das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln steigt mit dem Alter, ein fortgeschrittenes Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie eine geringe Differenzierung.

In der Kaplan-Meier-Analyse stellte sich in der Rezidiv-Situation das Alter, eine platin- und taxolbasierte Chemotherapie sowie eine kombinierte Therapie bestehend aus Operation gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie als signifikante Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben dar. Der Überlebensvorteil der operierten und mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten konnte in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse bestätigt werden (HR:0,162; 95%-KI: 0,094-0,279; $p<0,001$). Selbst eine alleinige Chemotherapie wirkt sich günstig auf das Gesamtüberleben aus (HR:0,430; 95%-KI: 0,256-0,723; $p=0,001$).

Die besten Überlebenszeiten im Rezidiv zeigten im Vergleich zu Nicht-Behandelten in der multivariablen Cox-Regressions-Analyse die Operierten und adjuvant mit Platin und Taxol behandelten Patienten mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 53,4 Monaten (HR:0,118; 95%-KI: 0,058-0,242; $p<0,001$). Jedoch auch eine operative Therapie gefolgt von einer alleinigen insbesondere platinhaltigen Chemotherapie wirkt sich günstig auf das Gesamtüberleben aus (medianes OS für Platin mono 34,2 Monate, $p<0,001$ vs medianes OS 29,6 Monate, $p=0,001$ für andere Chemo).

Unter den im Rezidiv Nicht-Operierten Patienten wirkt sich in der multivariablen Analyse im

Rezidiv eine platin- und taxolhaltige Kombinationstherapie am günstigsten auf die Überlebenszeit aus im Vergleich zur Referenzgruppe und denjenigen, die eine Monotherapie mit Platin erhalten haben (medianes OS 23,6 Monate HR:0,326; 95%-KI: 0,158-0,673; p=0,002). Auch eine alleinige Chemotherapie wirkte sich günstig auf das Gesamtüberleben aus im Vergleich zur Referenzgruppe (die keine Therapie erhalten haben), wobei eine platinbasierte Monotherapie einer anderen therapeutischen Substanz überlegen ist (Platin mono vs andere Chemo 16,8 Monate vs 10,8 Monate HR:0,351; 95%-KI: 0,184-0,669; p=0,001).

Diskussion

Nach den S3-Leitlinien soll bei Patienten im Rezidiv eine Chemotherapie durchgeführt werden. Den positiven Effekt einer Chemotherapie insbesondere einer platin-basierten Kombinationstherapie wird auch in der vorliegenden Analyse bestätigt. Parmar et al. (2003) zeigten in einer großen prospektiven Studie mit 802 Patienten ein um 5 Monate besseres Gesamtüberleben in der Gruppe der mit Platin und Taxol behandelten Patienten gegenüber denjenigen, die eine Monotherapie bestehend aus Platin erhalten hatten. Auch Gonzalez-Martin et al. (2004) bestätigten ein besseres Gesamtüberleben bei einer platin- und taxolbasierten Kombinationstherapie gegenüber einer Platin-haltigen-Monotherapie. Wagner et al. (2012) zeigten, dass eine platin- und taxolhaltige Chemotherapie einer anderen platinhaltigen Kombinationstherapie überlegen ist.

Während beim primären Ovarialkarzinom eine operative Therapie gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie etablierter Standard ist, ist der Stellenwert der Rezidiv-Chirurgie noch Gegenstand der Forschung mit vielen offenen Fragen. Retrospektive Studien wie auch die vorliegende sprechen für den Nutzen einer operativen Therapie im Rezidiv. Eine operative Therapie ist jedoch in der klinischen Routine nicht etabliert. Zum einen fehlen validierte Studien, zum anderen kommt der Lebensqualität in der Situation des Rezidivs eine große Bedeutung zu. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie zeigte in einer großen prospektiven Studie (DESKTOP I, n=276) um Harter et al. (2006) dass Patienten, bei denen durch eine erneute chirurgische Intervention eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann, von einer erneuten Operation im Rezidiv profitieren. Wenn man bedenkt, dass im Rezidiv neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem auch die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund steht, ist es umso wichtiger prädiktive Faktoren zu etablieren, um den Patienten, die nicht von einer operativen Therapie im Rezidiv profitieren, eine ineffektive und potentiell schädliche Therapie zu ersparen. In der DESKTOP I-Studie waren prädiktive Faktoren ein guter Allgemeinzustand, R0-Resektion nach Primärtherapie oder FIGOI/II bei Primärdiagnose und Aszitesmenge <500ml. Jener Score wurde in der DESKTOP II-Studie prospektiv validiert.

Schlussfolgerung

Wichtiger Teilschritt in der Therapie des rezidierten Ovarialkarzinom ist eine platin- und taxolhaltige Kombinationschemotherapie, welche einen signifikanten Überlebensvorteil mit sich bringt. Auch eine operative Therapie im Rezidiv gefolgt von einer platin- und taxolhaltigen Chemotherapie erbrachte einen signifikanten Überlebensvorteil. Es werden weitere Studien notwendig sein, um den Nutzen einer operativen Therapie für ein selektives Patientengut zu validieren.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Ovarialkarzinoms für Deutschland 2016 , ICD-10 C 56.0, RKI, Krebs in Deutschland 2016, 12. Ausgabe/2019, Kapitel 3.21 „Eierstöcke“, S 94, Tab. 3.21.1	3
Tabelle 2: TNM-Klassifikation und FIGO-Stadium	6
Tabelle 3: 5-Jahresüberleben nach FIGO, Tumorzentrum Regensburg, Jahresbericht 2015, S. 155...7	7
Tabelle 4: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen im Zeitraum von 1998 bis 2013.	16
Tabelle 5: Anzahl der aufgrund der Histologie eingeschlossenen Patientinnen.	18
Tabelle 6: Anzahl der histologischen Typen der Ovarialkarzinome	18
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen nach Ausschluss wegen nicht vorhandenem Arztbrief	19
Tabelle 8: Mittelwert, Median bei Erstdiagnose	19
Tabelle 9: Angaben zu Diagnosealter, Histologie, Stadium, Grading bei Erstdiagnose	20
Tabelle 10: Angaben zu Primärtherapie	21
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen mit Primäroperation	21
Tabelle 12: Angaben zu Primäroperationen	22
Tabelle 13: Angaben zu gynäkologischen Operationen	22
Tabelle 14: Angaben zu Operationen an Lymphknoten/lymphatischem Gewebe	23
Tabelle 15: Angaben zu primärer Chemotherapie.....	23
Tabelle 16: Angaben zu primärer Chemotherapie mit Cyclophosphamid	24
Tabelle 17: Life-Status der Patientinnen mit Ovarialkarzinom	24
Tabelle 18: Mittelwert, Median für Überlebenszeit der Patientinnen mit Ovarialkarzinom.....	25
Tabelle 19: Darstellung der Rezidive als Anteile.....	26
Tabelle 20: Anteile der lokoregionären Rezidive und Fernmetastasenrezidive.....	26
Tabelle 21: Zeit in der das Rezidiv aufgetreten ist.....	27
Tabelle 22: mittleres und medianes Alter bei Diagnose eines Ovarialkarzinom-Rezidivs	29
Tabelle 23: Altersgruppen bei Diagnose eines Ovarialkarzinom-Rezidivs.....	29
Tabelle 24: Altersunterschied (bei Primärdiagnose, t-Test $p < 0,001$).....	30
Tabelle 25: Vergleich der Primärbefunde bei Patientinnen mit und ohne Rezidiv	31
Tabelle 26: Peritonealkarzinose und Lokalisation von Metastasen im Rezidiv.....	33
Tabelle 27: Tumorausbreitung im Rezidiv (Mehrfachnennung möglich).....	34
Tabelle 28: Angaben über Therapie im Rezidiv.....	35
Tabelle 29: Therapie im Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter	35
Tabelle 30: Mittleres und medianes Alter bei Rezidiv in Abhängigkeit von der Art der Therapie...	36
Tabelle 31: Angaben zu Rezidiv-Operationen	36
Tabelle 32: Angaben zu operativen Eingriffen im Rezidiv.....	37
Tabelle 33: Angaben zu Rezidivoperationen an thorakalen und abdominellen Strukturen	37
Tabelle 34: gastroenterologische Rezidivoperationen	38
Tabelle 35: Rezidivoperationen an abdominellen Organen und Strukturen	39
Tabelle 36: Übersicht über Chemotherapie im Rezidiv	39
Tabelle 37: Verteilung der Patientencharakteristika in den Therapiegruppen.....	42
Tabelle 38: Patientencharakteristika und Chemo-Protokolle unter operierten Patienten.....	45
Tabelle 39: Patientencharakteristika und Chemo-Protokolle unter nicht operierten Patienten.....	48
Tabelle 40: Anzahl Verstorbener unter den Patientinnen mit Rezidiv insgesamt	49
Tabelle 41: Mittelwert und Mediane für die Überlebenszeit nach dem Rezidiv	49
Tabelle 42: Mortalität innerhalb der ersten ein, zwei und drei Monate nach Rezidiv	50
Tabelle 43: Gesamtüberleben nach Altersgruppen.....	51
Tabelle 44: Mittelwerte und Mediane für das Gesamtüberleben nach Altersgruppen.....	51
Tabelle 45: Paarweise Vergleiche der Überlebensfunktionen nach Alter	52
Tabelle 46: Gesamtüberleben nach zeitlichem Abstand nach Primärdiagnose.....	53
Tabelle 47: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Diagnose eines Rezidivs.....	53
Tabelle 48: Vergleich der Überlebenszeiten nach Diagnose eines Rezidivs.....	54
Tabelle 49: Verteilung der histologischen Typen	55

Tabelle 50: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Histologie	55
Tabelle 51: Paarweise Vergleiche der Histologien der rezidierten Ovarialkarzinome.....	56
Tabelle 52: Gesamtüberleben nach Grading des Primärtumors.....	57
Tabelle 53: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Grading des Primärtumors.....	58
Tabelle 54: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten nach Grading des Primärtumors.....	58
Tabelle 55: Gesamtüberleben der Patienten mit Peritonealkarzinose	59
Tabelle 56: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Patienten mit Peritonealkarzinose	60
Tabelle 57: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten von Patienten mit Peritonealkarzinose	60
Tabelle 58: Anzahl der Patienten mit einer Metastase	61
Tabelle 59: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Patienten mit Lokalisation einer Metastase.....	62
Tabelle 60: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten von Patienten mit Metastase.....	62
Tabelle 61: Gesamtüberleben bei Vorhandensein einer extraabdominellen Tumorausbreitung	63
Tabelle 62: Mittelwerte und Mediane bei Patienten mit einer extraabdominellen Tumorausbreitung	64
Tabelle 63: Vergleich der Überlebenszeit bei extraabdominellen Tumorausbreitung.....	64
Tabelle 64: Gesamtüberleben nach Tumorausbreitung in der Leber	65
Tabelle 65: Mittelwerte und Median Tumorausbreitung in der Leber	66
Tabelle 66: Vergleich der Überlebenszeit bei einer Tumorausbreitung in der Leber.....	66
Tabelle 67: Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten	67
Tabelle 68: Mittelwerte und Mediane bei Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten	68
Tabelle 69: Vergleich der Überlebenszeiten bei Vorhandensein von Fern-Lymphknoten	68
Tabelle 70: Angaben zu Therapie im Rezidiv	70
Tabelle 71: Medianes Überleben und Überlebensraten, Gesamtzahl und Anzahl nach Therapiegruppen	71
Tabelle 72: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie	71
Tabelle 73: Vergleich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Therapie.....	72
Tabelle 74: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie unter operierten und nicht-operierten Patienten.....	73
Tabelle 75: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung bei operierten und nicht operierten Patienten	74
Tabelle 76: Vergleich der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung bei operierten und nicht-operierten Patienten.....	75
Tabelle 77: Ergebnisse der univariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppen	77
Tabelle 78: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe	79
Tabelle 79: Ergebnisse uni- und multivariabler Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Chemotherapiegruppen (operierte Patientinnen)	81
Tabelle 80: Ergebnisse uni- und multivariabler Cox-Regressionen zum Gesamtüberleben nach Chemotherapiegruppen (nicht operierte Patientinnen)	82
Tabelle 81: Anteile der früh verstorbenen Patientinnen (30-, 60-, 90 Tage) unter den Therapiegruppen	83
Tabelle 82: Ergebnisse multivariabler Cox-Regressionen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppen und Chemotherapiegruppen (operiert und nicht operiert) unter Ausschluss der innerhalb von 90 Tagen nach Rezidivdiagnose verstorbenen Frauen (N=277)	84
Tabelle 83: Überblick über Ergebnisse der eigenen Untersuchung aus der multivariablen Analyse mit medianem Alter bei Rezidiv, medianer Überlebenszeit in Monaten und 2-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Therapieregime	90
Tabelle 84: medianes Gesamtüberleben und 2-Jahres-Überlebensrate der chemotherapierten nicht-operierten Therapiegruppen in Abhängigkeit von Chemoprotokollen mit Angabe der Ergebnisse aus	

uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen.....	93
Tabelle 85: rezidiertes Ovarialkarzinom, Vergleich der Gesamtüberlebens und Progressionsüberlebens in Abhängigkeit von Chemotherapie Übersicht verschiedener Studien und Gegenüberstellungen mit Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung	94
Tabelle 86: andere platinbasierte Kombinationen vs Platin mono im Literaturvergleich.....	95
Tabelle 87: Studien zu Platin-basierten Kombinationstherapie im Vergleich	97
Tabelle 88: medianes Gesamtüberleben und 2-Jahres-Überlebensrate der chemotherapierten, operierten Therapiegruppen in Abhängigkeit von Chemoprotokollen mit Angabe der Ergebnisse aus uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen	98

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs), RKI, Krebs in Deutschland 2016, 12. Ausgabe/2019, S.17, Abb 3.0.1	2
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate, ICD-10 C54 –C55, Deutschland 2015 – 2016 je 100.000, Krebs in Deutschland 2016, 12. Ausgabe/2019, Kapitel 3.21 „Eierstöcke“, S 95, Abb. 3.21.2.....	3
Abbildung 3: Einschlusskaskade	13
Abbildung 4: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen im Zeitraum 1998-2013	17
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion der Patientinnen mit Ovarialkarzinom	25
Abbildung 6: kumulative Rezidivrate für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv in Jahren (Kaplan-Meier).....	27
Abbildung 7: kumulative Rezidivrate für Patienten mit Fernmetastasenrezidiv in Jahren (Kaplan-Meier).....	28
Abbildung 8: kumulative Rezidivrate für Patienten mit Rezidiv in Jahren (Kaplan-Meier).....	28
Abbildung 9: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Diagnose eines Rezidivs in Jahren	50
Abbildung 10: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach dem Rezidiv nach Alter ...	52
Abbildung 11: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Zeit, in der das Rezidiv aufgetreten ist.....	54
Abbildung 12: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach histologischem Typ.....	57
Abbildung 13: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Grading.....	59
Abbildung 14: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Vorhandensein einer Peritonealkarzinose	61
Abbildung 15: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Vorhandensein einer Metastase.....	63
Abbildung 16: Gesamtüberleben nach Vorhandensein einer extraabdomineller Tumorausbreitung. 65	
Abbildung 17: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Tumorausbreitung in der Leber	67
Abbildung 18: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Tumorausbreitung in Fern-Lymphknoten	69
Abbildung 19: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben nach Therapie.....	72
Abbildung 20: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben der operierten Patienten in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung.....	75
Abbildung 21: Überlebensfunktionen und kumulatives Überleben der nicht-operierten Patienten in Abhängigkeit von der chemotherapeutischen Behandlung.....	76
Abbildung 22: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Therapiegruppe (univariabel)	77
Abbildung 23: Überlebensfunktion und kumulatives Überleben nach Therapiegruppe (multivariabel)	80

8. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019
Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019 [Internet].
2. Fritz Jänicke. Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom: Entwicklungen der operativen und systemischen Therapie Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 5, 5. Februar 1999 (45) A-281. Deutsches Ärzteblatt [Internet]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/15393/Das-fortgeschrittene-Ovarialkarzinom-Entwicklungen-der-operativen-und-systemischen-Therapie>
3. van de Laar R, Massuger LFAG, van Gorp T, IntHout J, Zusterzeel PLM, Kruitwagen RFFM. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015;137(2):210–5. doi:10.1016/j.ygyno.2015.02.004
4. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: New genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(19):323–30. doi:10.3238/arztebl.2011.0323
5. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, Isaacs C, Evans DG, Lynch H, Eeles RA, Neuhausen SL, Daly MB, Matloff E, Blum JL, Sabbatini P, Barakat RR, Hudis C, Norton L, Offit K, Rebbeck TR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331–7. doi:10.1200/JCO.2007.13.9626
6. Meta-Analyse: "Pille vermeidet Ovarialkarzinome. Deutsches Ärzteblatt [Internet]. 2008. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/31194/Meta-Analyse-Pille-vermeidet-Ovarialkarzinome>
7. Alice S. Whittemore P. Personal characteristics relating to risk of invasive epithelial ovarian cancer in older women in the United States. *Cancer*. 1993.
8. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Fournier A, Dahm CC, Overvad K, Hansen L, Tjønneland A, Rinaldi S, Romieu I, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Lukanova A, Boeing H, Schütze M, Benetou V, Palli D, Berrino F, Galasso R, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJB, Braem MGM, Onland-Moret NC, Gram IT, Rodríguez L, Duell EJ, Sánchez M-J, Huerta JM, Ardanaz E, Amiano P, Khaw K-T, Wareham N, Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*. 2011;22(8):1075–84. doi:10.1007/s10552-011-9782-z
9. Ovarialkarzinome durch Asbest können wie Berufskrankheit anerkannt werden. Deutsches Ärzteblatt. 2017.
10. Schmalefeldt B. Veränderungen und Tumoren des Ovars. In: Kiechle MB, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe*: Urban & Fisher. p. 461–72.
11. Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. 2016.
12. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MKB, Swart AM. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): A randomised trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1155–63. doi:10.1016/S0140-6736(10)61268-8
13. Sehoul J. Multimodales Management maligner Ovarialtumore [Habilitationsschrift]. Berlin: Charite; 2005. 120 p.
14. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjørstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1990;75(2):263–73.

15. Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in Stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 1990;(65):2165–367.
16. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1248–59. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1248
17. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD007565. doi:10.1002/14651858.CD007565.pub2
18. Harter P, Hilpert F, Mahner S, Kommoss S, Heitz F, Du Bois A. Role of cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(7):917–22. doi:10.1586/era.09.49
19. Piver MS, Baker T. The potential for optimal (less than or equal to 2 cm) cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma at a tertiary medical center: A prospective study. *Gynecologic Oncology*. 1986;24(1):1–8.
20. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2003;101(5 Pt 1):885–91.
21. Du Bois A. Bedeutung der Operation (Faktor Tumorrest) als Prognosefaktor beim primärem Ovarialkarzinom Key note lecture: State- of the Art Meeting der Organkommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. München; 2009. 30 p.
22. Heitz F, Du Bois A, Kurzeder C, Pfisterer J, Barinoff J, Grabowski J, Hilpert F, Mahner S, Harter P. Surgery for recurrent ovarian cancer. *Womens Health (Lond)*. 2011;7(5):529–35. doi:10.2217/whe.11.52
23. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective study. *Gynecologic Oncology*. 1998;69(2):103–8. doi:10.1006/gyno.1998.4955
24. Euer. Jahresbericht 2015. PrimaryCare (de). 2015;15(19):339. doi:10.4414/pc-d.2015.01132
25. Surendiran A, Balamurugan N, Gunaseelan K, Akhtar S, Reddy KS, Adithan C. Adverse drug reaction profile of cisplatin-based chemotherapy regimen in a tertiary care hospital in India: An evaluative study. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(1):40–3. doi:10.4103/0253-7613.62412
26. Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumore. 2013.
27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
28. Gordon JS Rustin, Maria EL van der Burg, Clare L Griffin, David Guthrie, Alan Lamont, Gordon C Jayson, Gunnar Kristensen, César Mediola, Corneel Coens, Wendi Qian, Mahesh KB Parmar, Ann Marie Swart, for the MRC OV05, EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial.
29. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Pölcher M, Kurzeder C, Canzler U, Petry KU, Obermair A, Petru E, Schmalfeldt B, Lorusso D, Du Bois A. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: The Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):289–95. doi:10.1097/IGC.0b013e31820aaafd
30. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück H-J, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-

- OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4699–707. doi:10.1200/JCO.2006.06.0913
31. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *The Lancet*. 2003;361(9375):2099–106. doi:10.1016/S0140-6736(03)13718-X
 32. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, Du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323–9. doi:10.1200/JCO.2009.25.7519
 33. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039–45. doi:10.1200/JCO.2012.42.0505
 34. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: Results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3176–82. doi:10.1200/JCO.2007.15.1258.
 35. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312–22. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3312
 36. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012. 10th ed. Berlin: Robert Koch-Institut; 2015. 152 Seiten. (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland).
 37. Young Robert C., Walton Leslie A., Ellenberg Susan S., Homesley Howard D., Wilbanks George D., Decker David G., Miller Alexander, Park Robert, Major Francis Jr. Adjuvant Therapy in Stage I and Stage II Epithelial Ovarian Cancer.
 38. Dizon DS, Dupont J, Anderson S, Sabbatini P, Hummer A, Aghajanian C, Spriggs D. Treatment of recurrent ovarian cancer: A retrospective analysis of women treated with single-agent carboplatin originally treated with carboplatin and paclitaxel. *Gynecologic Oncology*. 2003;91(3):584–90. doi:10.1016/j.ygyno.2003.08.017
 39. Adams G, Zekri J, Wong H, Walking J, Green JA. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: Single or combination chemotherapy? *BJOG*. 2010;117(12):1459–67. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02635.x
 40. McGuire William P., Hoskins William J., Brady Mark F., Kucera Paul R., Partridge Edward E., Look Katherine Y., Clarke-Pearson Daniel L., Davidson Martin. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1070. doi:10.1056/NEJM199604183341622
 41. Ditto A, Leone Roberti Maggiore U, Bogani G, Martinelli F, Chiappa V, Evangelista MT, Liberale V, Ferrero S, Raspagliesi F. Predictive factors of recurrence in patients with early-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019. doi:10.1002/ijgo.12769.
 42. Rakowski JA, Ahmad S, Holloway RW. Use of pegylated liposomal doxorubicin in the management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: Current concepts. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(1):31–40. doi:10.1586/era.11.187

43. Gabra H. Introduction to managing patients with recurrent ovarian cancer. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014;12(2):2–6. doi:10.1016/S1359-6349(15)70003-0
44. Rose PG, Java JJ, Salani R, Geller MA, Secord AA, Tewari KS, Bender DP, Mutch DG, Friedlander ML, van Le L, Method MW, Hamilton CA, Lee RB, Wenham RM, Guntupalli SR, Markman M, Muggia FM, Armstrong DK, Bookman MA, Burger RA, Copeland LJ. Nomogram for Predicting Individual Survival After Recurrence of Advanced-Stage, High-Grade Ovarian Carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):245–54. doi:10.1097/AOG.0000000000003086.
45. Harter P, Du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl H-G, Breitbach G-P, Tanner B, Sehouli J. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1702–10. doi:10.1245/s10434-006-9058-0
46. González A. Increasing the chances for platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Future Oncol*. 2013;9(12 Suppl):29–35. doi:10.2217/fon.13.204.
47. Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: Incidence and management. *Oncology (Williston Park, N Y)*. 2004;18(13):1671-5; discussion 1676, 1680, 1683-4.
48. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1141. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1141
49. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007;12(5):601–9. doi:10.1634/theoncologist.12-5-601
50. Feldweg AM, Lee C-W, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: A new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecologic Oncology*. 2005;96(3):824–9. doi:10.1016/j.ygyno.2004.11.043
51. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, Du Bois A, Delaloye J-F, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Tropé C. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099–106.
52. González-Martín AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, Ojeda B, Balañá C, Martínez E, Herrero A, Pardo B, Adrover E, Rifá J, Godes MJ, Moyano A, Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: A GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol*. 2005;16(5):749–55. doi:10.1093/annonc/mdi147
53. Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Weber B, Cuñe H, Orfeuvre H, Mousseau M, Vincent P, Diéras V, Tubiana-Mathieu N, Jacquin JP, Mignot L, Leduc B, Viens P, Pariso D. Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma. A multicenter GINECO (Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens) phase II study. *Ann Oncol*. 1998;9(1):37–43.
54. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1494–7. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1494
55. Gronlund B, Høgdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2001;83(1):128–34. doi:10.1006/gyno.2001.6364
56. Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, Venkatraman E,

- Spriggs DR. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: Application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1238–47. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1238
57. Bolis G, Scarfone G, Giardina G, Villa A, Mangili G, Melpignano M, Presti M, Tateo S, Franchi M, Parazzini F. Carboplatin alone vs carboplatin plus epidoxorubicin as second-line therapy for cisplatin- or carboplatin-sensitive ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2001;81(1):3–9. doi:10.1006/gyno.2001.6151
 58. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück H-J, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699–707. doi:10.1200/JCO.2006.06.0913
 59. Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, Clouser MC, Lopez AM, Michelin DP, Lanzotti VJ, Markman M. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecologic Oncology.* 2008;108(1):90–4. doi:10.1016/j.ygyno.2007.08.075
 60. Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Papadimitriou C, Bamias A, Fountzilias G, Kalofonos HP, Kosmidis P, Timotheadou E, Makatsoris T, Samantas E, Briasoulis E, Christodoulou C, Papakostas P, Pectasides D, Dimopoulos AM. A randomized phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin plus paclitaxel in platinum sensitive ovarian cancer patients: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med.* 2010;83. doi:10.1186/1741-7015-8-3
 61. Sehoul J, Chekerov R, Reinthaller A, Richter R, Gonzalez-Martin A, Harter P, Woopen H, Petru E, Hanker LC, Keil E, Wimberger P, Klare P, Kurzeder C, Hilpert F, Belau AK, Zeimet A, Bover-Barcelo I, Canzler U, Mahner S, Meier W. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): A randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR). *Ann Oncol.* 2016;27(12):2236–41. doi:10.1093/annonc/mdw418.
 62. Mahner S, Meier W, Du Bois A, Brown C, Lorusso D, Dell'Anna T, Cretin J, Havsteen H, Bessette P, Zeimet AG, Vergote I, Vasey P, Pujade-Lauraine E, Gladieff L, Ferrero A. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: Results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):352–8. doi:10.1016/j.ejca.2014.11.017
 63. Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, Bonaventura T, Vergote I, Piccirillo MC, Fossati R, GebSKI V, Lauraine EP. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012;107(4):588–91. doi:10.1038/bjc.2012.307
 64. Tomao F, D'Incalci M, Biagioli E, Peccatori FA, Colombo N. Restoring platinum sensitivity in recurrent ovarian cancer by extending the platinum-free interval: Myth or reality? *Cancer.* 2017;123(18):3450–9. doi:10.1002/cncr.30830.
 65. Gladieff L, Ferrero A, Rauglaudre G de, Brown C, Vasey P, Reinthaller A, Pujade-Lauraine E, Reed N, Lorusso D, Siena S, Helland H, Elit L, Mahner S. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: Results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1185–9. doi:10.1093/annonc/mdr441

66. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, Du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323–9. doi:10.1200/JCO.2009.25.7519
67. Vidal F, Guerby P, Luyckx M, Haddad P, Stoeckle E, Morice P, Leblanc E, Lecuru F, Daraï E, Classe JM, Pomel C, Filleron T, Ferron G, Querleu D, Rafii A. Are Early Relapses in Advanced-Stage Ovarian Cancer Doomed to a Poor Prognosis? *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147787. doi:10.1371/journal.pone.0147787
68. Shimokawa M, Ohki M, Kaku T. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in phase III trials of first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(4):370–5.
69. Sundar S, Wu J, Hillaby K, Yap J, Lilford R. A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(2):493–9. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.420
70. Soyama H, Takano M, Miyamoto M, Yoshikawa T, Aoyama T, Goto T, Hirata J, Suzuki A, Sasa H, Furuya K. Factors favouring long-term survival following recurrence in ovarian cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(1):42–6. doi:10.3892/mco.2017.1266
71. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, Ditto A, Martinelli F, Chiappa V, Mosca L, Sabatucci I, Leone Roberti Maggiore U, Lorusso D, Raspagliesi F. A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: Predictors- and nomogram-based analyses. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(3):e40. doi:10.3802/jgo.2018.29.e40.
72. Du A. B, J. R, C. L, J. P. Die Qualität der Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland: Eine Qualitätserhebung im Rahmen des Aktionsprogramms der AGO Kommission OVAR (QS-OVAR). *Frauenarzt*. 2009;(11):952–9.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Frau Prof. Dr. Klinkhammer-Schalke, Herrn Dr. Gerken, Herrn Prof. Dr. Ortman und Frau Priv.-Doz. Dr. Inwald für die Unterstützung während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben. Außerdem möchte ich meinem Ehemann danken, der mich im Rahmen des Studiums begleitet und moralisch unterstützt hat.