

Aus dem Lehrstuhl  
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Versorgungsstruktur und –qualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den  
Regionen Oberpfalz und Niederbayern – Einfluss der Etablierung von  
Gynäkologischen Krebszentren auf Leitlinienadhärenz und Überleben der  
Patientinnen

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anja Marie Stadler

2024



Aus dem Lehrstuhl  
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Versorgungsstruktur und –qualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den  
Regionen Oberpfalz und Niederbayern – Einfluss der Etablierung von  
Gynäkologischen Krebszentren auf Leitlinienadhärenz und Überleben der  
Patientinnen

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anja Marie Stadler

2024

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Stephan Seitz

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Johannes Bründl

Tag der mündlichen Prüfung:

4. Oktober 2024



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Epidemiologie und Prognose des Ovarialkarzinoms .....	4
1.2	Klinik und klinische Diagnostik .....	4
1.3	Klassifikation des Ovarialkarzinoms und Tumorausbreitung .....	5
1.4	Therapie des primären Ovarialkarzinoms.....	8
1.4.1	Operative Therapie .....	8
1.4.2	Systemische Therapie.....	9
1.5	Prognosefaktoren.....	10
1.5.1	Tumorstadium .....	10
1.5.2	postoperativer Tumorrest .....	10
1.6	S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ und ihre Qualitätsindikatoren .....	11
1.7	Zertifizierungssystem und zertifizierte Gynäkologische Krebszentren .....	12
1.8	Tumorzentrum Regensburg .....	13
1.9	Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation .....	14
2	Material und Methoden.....	15
2.1	Studiendesign .....	15
2.2	Datengrundlage.....	16
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	16
2.4	Statistische Methoden und Analyse .....	17
3	Ergebnisse .....	19
3.1	Deskriptive Darstellung des Studienkollektivs .....	19
3.2	Patienten- und Tumorcharakteristika im Gesamtkollektiv sowie in Zentren und Nichtzentren.....	25

3.3	Implementierung der Qualitätsindikatoren in die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen und Überlebensanalysen .....	28
3.3.1	Qualitätsindikator 1 „Operatives Staging frühes Ovarialkarzinom“ .....	28
3.3.1.1	Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 .....	29
3.3.1.2	Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren.....	30
3.3.1.3	Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 1 .....	32
3.3.2	Qualitätsindikator 3 „Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“ .....	37
3.3.2.1	Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 .....	38
3.3.2.2	Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren.....	39
3.3.2.3	Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 3 .....	42
3.3.3	Qualitätsindikator 4 „Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom durch Gynäkoonkologen“ .....	46
3.3.4	Qualitätsindikator 5 „Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“ .....	47
3.3.4.1	Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 .....	47
3.3.4.2	Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren.....	48
3.3.4.3	Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 .....	51
3.3.5	Qualitätsindikator 7 „Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom“ .....	58
3.3.5.1	Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 .....	58
3.3.5.2	Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren.....	59
3.3.5.3	Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 7 .....	62
3.3.6	Qualitätsindikator 8 „First-Line Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“ .....	67
3.3.6.1	Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 .....	68

3.3.6.2	Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren.....	69
3.3.6.3	Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie .....	72
3.4	Vergleich des Gesamtüberlebens in Zentren und Nichtzentren sowie in Subgruppen .....	82
3.4.1	Vergleich des Gesamtüberlebens in Zentren und Nichtzentren für das Gesamtkollektiv .....	82
3.4.2	Vergleich des Gesamtüberlebens in Zentren und Nichtzentren in Subgruppen.....	86
3.4.2.1	Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom .....	87
3.4.2.2	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom .....	91
4	Diskussion .....	95
4.1	Beurteilung der beiden Forschungshypothesen anhand vorliegender Ergebnisse mit Bezug auf aktuelle Literatur.....	95
4.2	Schlussfolgerung.....	101
4.3	Stärken und Limitationen der vorliegenden Forschungsarbeit .....	102
5	Zusammenfassung .....	103
6	Abbildungsverzeichnis.....	106
7	Tabellenverzeichnis.....	107
8	Literaturverzeichnis .....	111
9	Danksagung .....	116



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Prognose des Ovarialkarzinoms

Etwa eine von 75 Frauen ist im Laufe ihres Lebens von einem Ovarialkarzinom betroffen (1). Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 7350 Frauen am Ovarialkarzinom, wovon 5486 Fälle tödlich endeten. Mit 3,1% aller bösartigen Neubildungen bei Frauen und 5,2% aller Krebssterbefälle 2016 in Deutschland ist das Ovarialkarzinom nach dem Mammakarzinom die gynäkologische Krebserkrankung mit der höchsten Letalität (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren, wobei die Erkrankungsraten bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich ansteigen (1). Bezüglich der Histologie handelt es sich überwiegend um mäßig bis schlecht differenzierte seröse Adenokarzinome – 90% aller malignen Ovarialtumoren werden durch die Gruppe der malignen epithelialen Tumoren repräsentiert (2). Die Erkrankungs- und Sterberaten nehmen seit der Jahrtausendwende in Deutschland weiter deutlich ab, allerdings sind die Überlebensaussichten von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom trotz großen therapeutischen Bemühungen weiterhin relativ schlecht verglichen zu anderen Krebsarten, was unter anderem der häufig erst im späten Stadium gestellten Diagnose (76% im UICC-Stadium III/IV) geschuldet ist (1). Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass das Malignom im kleinen Becken ungehindert wachsen kann - es existieren keinerlei spezifischen Frühsymptome (3). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Jahr 2016 bei 43% über alle Stadien (1). Bei frühzeitiger Diagnose können die relativen Überlebensraten auf 89% im Stadium I bzw. auf 77% im Stadium II erhöht werden (1). 60% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom erleiden ein Rezidiv, wobei die meisten in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung diagnostiziert werden (2,4).

## 1.2 Klinik und klinische Diagnostik

Beim Ovarialkarzinom treten in der Regel keine Frühsymptome auf – lediglich unspezifische Symptome können anfangs mit einer Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden (5). Aufgrund der unspezifischen Beschwerden wird die Diagnose des Ovarialkarzinoms häufig erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt. Von größerer Bedeutung werden diese Beschwerden ab einem Alter von 50 Jahren oder wenn eine familiäre Belastung vorliegt, dann sollten entsprechende diagnostische Schritte eingeleitet werden. Zu besagten Anzeichen gehören unklare abdominelle Schmerzen

oder Beschwerden, Bauchumfangszunahme (insbesondere ohne Gewichtszunahme) durch Aszites, Völlegefühl, Meteorismus, Stuhlnunregelmäßigkeiten, Dyspnoe durch einen möglichen Pleuraerguss, Tumorkachexie, Zyklus- und Blutungsstörungen und auch eine Zunahme der Miktionsfrequenz ist beschrieben (4,6). Treten diese wiederholt und anhaltend auf, möglicherweise auch in Kombination, sind laut der S3-Leitlinie weitergehende Untersuchungen indiziert (6).

Als Standard in der Diagnostik bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung hat sich die gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung, gefolgt von einer Transvaginalsonographie als erste apparative Maßnahme, durchgesetzt – radiologische Bildgebung wie CT, MRT, PET und PET/CT kommen bei speziellen Fragestellungen wie der Frage nach der Tumorausdehnung oder der differenzialdiagnostischen Abklärung zum Einsatz und werden beim Tumorstaging sowie bei der Suche nach Tumormetastasen angewandt (6).

### 1.3 Klassifikation des Ovarialkarzinoms und Tumorausbreitung

Meistens liegt bei Einleitung einer Diagnostik und Stellung der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium FIGO III oder FIGO IV vor (2). Bei der Tumorausbreitung werden ein lymphogener, ein hämatogener und ein peritonealer Metastasierungsweg unterschieden, wobei die peritoneale Metastasierung am häufigsten ist. Der Lymphabfluss der Ovarien erfolgt zu den paraaortalen, pelvinen und parakavalen Lymphknoten – dementsprechend metastasiert das Ovarialkarzinom auf diesem Wege lymphogen entlang des ovariellen Gefäßbündels (2). Die hämatogene Metastasierung in Leber, Pleura und Knochen ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung selten, zerebrale Metastasierung kann in ebenfalls seltenen Fällen bei Ovarialkarzinom-Rezidiven beobachtet werden (2).

Das Tumorstadium ist unter anderem wichtig zur Abschätzung der Prognose, als auch zur Therapieplanung und basiert einerseits auf dem chirurgischen Staging (FIGO-Stadien), andererseits auf klinischer und pathologischer Klassifikation (TNM-Stadien) (4).

Tabelle 1: TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms, Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 4.0 – März 2020, S. 66 – 67, Tabelle 17

	FIGO	Definition
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarian 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

	FIGO	Definition
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)

Ebenfalls bedeutend ist das Grading-System, das die Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades eines Gewebes bezeichnet. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf die Malignität eines Tumors ziehen, wobei G1 hoch differenziertes Gewebe, das heißt eine hohe Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe, bezeichnet. G2 stellt demnach eine mittelgradige, G3 eine schlechte Differenzierung dar. G4 beschreibt undifferenziertes Gewebe (4). Tumoren mit hohen Differenzierungsgraden, sogenannte low-grade Tumoren mit hoher Übereinstimmung zum Ursprungsgewebe, haben tendenziell eine bessere Prognose als high-grade Tumoren mit einem schlechten Differenzierungsgrad, wobei einige weitere Parameter berücksichtigt werden müssen, welche in Kapitel 1.7 „Prognosefaktoren“ noch weiter aufgearbeitet werden (4). Des Weiteren werden aktuell fünf häufige histologische Typen des Ovarialkarzinoms unterschieden – sie weisen Unterschiede in den Mechanismen der molekularen Pathogenese und im Überleben der Patientinnen auf (7). Das high-grade seröse Karzinom, das mit mehr als 50% der Fälle die größte Gruppe bildet, zeichnet sich durch Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 aus (6,7). Das low-grade seröse Ovarialkarzinom, das sich über Zwischenstufen zum invasiven Karzinom entwickelt, das muzinöse Karzinom, welches meist eine BRAF-oder KRAS-Mutation aufweist sowie das endometrioides und klarzellige Karzinom stellen demnach die weiteren vier Typen dar (6,7). Endometrioides Ovarialkarzinome sind häufig durch Mutationen in ARID1A charakterisiert (6). Die WHO berücksichtigt in ihrer Klassifikation der Tumoren des Ovars von 2014 zusätzlich zu oben aufgeführten Typen des Ovarialkarzinoms das seromuzinöse Karzinom, den malignen Brennertumor, das undifferenzierte Karzinom und das Karzinosarkom bzw. gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren (6).

## 1.4 Therapie des primären Ovarialkarzinoms

Im Folgenden werden die operative Therapie und die darauffolgende systemische Therapie, wie sie laut S3-Leitlinie empfohlen sind, vorgestellt.

### 1.4.1 Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms ist eine makroskopisch vollständige Resektion, die u.a. entscheidend für die weitere Prognose und den Krankheitsverlauf ist sowie ein adäquates chirurgisches Staging – ein Drittel aller Ovarialkarzinome, die klinisch als Stadium FIGO I klassifiziert werden, werden postoperativ als FIGO IIIC

eingestuft mit entsprechenden Konsequenzen für die weitere Prognose und die Indikation zur postoperativen Chemotherapie (2,6). Ein solches adäquates Staging sollte folgende Operationsschritte umfassen: Längsschnitllaparotomie, Peritonealzytologie, Peritonealbiopsien, Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, Omentektomie sowie in frühen Stadien die beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Im frühen Stadium FIGO I ist unter besonderen Umständen auch ein fertilitätserhaltendes Vorgehen möglich, was aber ein erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv birgt (2,6). Im Rahmen der Debulking-Operation können gerade bei fortgeschrittenen Stadien multiviszerales Resektionen im Sinne der makroskopischen Tumorfreiheit notwendig werden. Diese umfassen zum Beispiel Resektionen von Dün- und Dickdarmsegmenten oder Oberbaucheingriffe wie Leberteilresektion, Pankreaslinksresektion, Magenteilresektion oder Splenektomie – es konnte gezeigt werden, dass der prognostische Nutzen hierbei oft die Risiken für mögliche Komplikationen überwiegt (2,8). Hierbei bleibt noch zu erwähnen, dass makroskopische Tumorfreiheit häufiger durch einen spezialisierten Gynäkoonkologen erreicht werden kann und die Operation des fortgeschrittenen Ovariakarzinoms durch einen Gynäkoonkologen auch einen Qualitätsindikator in der aktuellen S3-Leitlinie darstellt (6,9). Eine ausgedehnte Mesenterialkarzinose mit Befall der Mesenterialwurzel und der Dünndarmoberfläche gilt unter anderem als Limitation für eine vollständige Tumorresektion (2).

#### 1.4.2 Systemische Therapie

Im Anschluss an die zytoreduktive Operation folgt in den meisten Fällen eine adjuvante Chemotherapie. Ab einem FIGO-Stadium IIB gilt als First-line-Chemotherapie die Gabe von Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> für insgesamt sechs Zyklen alle drei Wochen (6). In den Stadien IIIB – IV kann Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und anschließend als Erhaltungstherapie diskutiert werden (4). Bei Patientinnen mit einem high-grade Ovariakarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte hingegen eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor wie Olaparib nach Ansprechen auf die First-Line-Therapie erfolgen (10). Eine Monotherapie mit Carboplatin findet bei reduziertem Allgemeinzustand oder schwereren Komorbiditäten Anwendung, genauso wie in früheren Stadien. So sollten beispielsweise Patientinnen im Stadium IIA, IC oder IA/B und Grad 3 eine platinhaltige Chemotherapie über sechs Zyklen erhalten, wie auch Patientinnen im Stadium IA G2

und IB G1/G2 eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden kann (2,4,6). Anders verhält es sich beim frühen Ovarialkarzinom FIGO IA Grad 1: hier ist nach komplettem operativem Staging keine adjuvante Chemotherapie angezeigt (6). Eine Empfehlung zur neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von der zytoreduktiven Debulking-Operation existiert derzeit nicht, da bisher kein Vorteil für die Patientinnen nachgewiesen werden konnte – so bleibt die tumorreduktive Primäroperation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie weiterhin Standard (2,6). Weitere Studien wie die AGO TRUST-Studie laufen zur Klärung der Frage des Einflusses einer neoadjuvanten Chemotherapie und des Zeitpunktes einer radikalen Debulking-Operation – die Ergebnisse bleiben abzuwarten (6).

Der Nutzen eines Einsatzes von HIPEC, der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie, ist weiterhin umstritten – hierzu müssen die Ergebnisse von bereits durchgeführten Studien ebenfalls noch abgewartet werden (6).

## 1.5 Prognosefaktoren

Als etablierte Prognosefaktoren bei nachgewiesenem Ovarialkarzinom gelten laut S3-Leitlinie das Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Allgemeinzustand, Alter, histologischer Typ, Tumorgrading und leitliniengerechte Therapie. Darüber hinaus sind diverse tumorbiologische Parameter, die als potenzielle Prognosefaktoren in Frage kommen, Gegenstand aktueller Forschung (6). Im Folgenden werden die beiden wichtigsten Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms, das Tumorstadium und postoperativer Tumorrest, vorgestellt.

### 1.5.1 Tumorstadium

Wie schon erwähnt dient das Tumorstadium als bedeutender Prognosefaktor: so beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium FIGO I 80-90%, während sie im Stadium FIGO II noch 60-74% beträgt (2). Mit 25-50% im Stadium FIGO III und 11% im Stadium FIGO IV hat das Ovarialkarzinom eine insgesamt eher schlechte Prognose aufgrund der meist späten Diagnose wegen fehlender Frühsymptome und stellt somit das gynäkologische Malignom mit der höchsten Mortalität dar (2–4).

### 1.5.2 postoperativer Tumorrest

Vor allem beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist die Prognose und das Überleben maßgeblich vom postoperativen Tumorrest nach der Primäroperation bestimmt, der



neben dem Tumorstadium den wichtigsten Prognosefaktor darstellt (3,8,11). Studien wie die der Studiengruppe AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom), die im Jahr 2009 in „Cancer“ veröffentlicht wurde, haben gezeigt, dass Patientinnen dennoch von einer Tumorreduktion < 1cm bezüglich des Überlebens profitieren, wenngleich auch nicht in ebenso hohem Maße wie beim Erreichen einer makroskopischen R0-Resektion – die prognostische Auswirkung ist dementsprechend geringer als bei einer makroskopisch vollständigen Resektion (11). Die AGO-OVAR analysierte dahingehend in Zusammenarbeit mit GINECO, einer französischen multizentrischen Studiengruppe, drei prospektiv randomisierte multizentrische Phase-3-Studien, wobei insgesamt 3126 Patientinnen analysiert wurden. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt – Gruppe A mit vollständiger Resektion, Gruppe B mit geringer Resttumorlast von 1-10mm und Gruppe C mit makroskopischer Resterkrankung über 1cm Durchmesser. Die multivariate Analyse ergab ein verbessertes progressionsfreies und Gesamtüberleben für die Gruppe A verglichen zur Gruppe B (11). Es konnte dabei weiterhin gezeigt werden, dass spätestens ab einem Belassen eines Tumorrests > 1cm (Gruppe C) kein Unterschied in Bezug auf die Prognose mehr erkennbar ist – in diesem Fall bietet sich den Patientinnen kein Überlebensvorteil mehr durch eine Debulking-Operation (11). Diese Ergebnisse konnten für Patientinnen mit FIGO-Stadium IV durch Untersuchungen von Ataseven et al., veröffentlicht im Jahr 2016 in „Gynecologic oncology“, bestätigt werden (8). So sollte schlussendlich das Ziel der operativen Therapie eine makroskopisch vollständige Tumorresektion sein, sofern dies im Bereich des Möglichen liegt (8,11,12).

## 1.6 S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ und ihre Qualitätsindikatoren

Das Leitlinienprogramm Onkologie, das unter Zusammenarbeit der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ins Leben gerufen wurde, entwickelt systematisch evidenzbasierte Behandlungsleitlinien für Ärzte zur Entscheidungsfindung in unterschiedlichsten spezifischen Fragen bezüglich einer onkologischen Erkrankung (6,13). Diese schaffen mehr Sicherheit für ärztliches Personal und Patienten, sind allerdings für Ärzte rechtlich nicht bindend (13). Sie beruhen auf dem besten aktuell verfügbaren Wissen auf der Grundlage von



methodisch und qualitativ hochwertigen Studien und werden fortlaufend überprüft und aktualisiert (14,15). In Bezug auf die Qualität der Krebsversorgung kommt dem Leitlinienprogramm Onkologie eine zentrale Rolle zu, denn aus den Leitlinienempfehlungen werden die Qualitätsindikatoren abgeleitet, die für die Zertifizierung Gynäkologischer Krebszentren und deren Qualitätsmanagement unabdingbar sind (14).

Im März 2020 wurde die Version 4.0 der „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035OL) durch das Leitlinienprogramm Onkologie unter der federführenden Fachgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, kurz DGGG, herausgegeben. Ihre Aktualisierung erfolgt momentan jährlich in Form einer Living-Guideline und beinhaltet unter anderem Kapitel zur Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik, zur Genetik, Prävention und zu Risikofaktoren, zur pathologischen Diagnostik und zu Prognosefaktoren, zur Patientinnenaufklärung und –information, zur operativen und systemischen Therapie sowie zur Rezidivtherapie, zur Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie und Palliativmedizin, zu etwaigen Versorgungsstrukturen und den Qualitätsindikatoren, inklusive evidenzbasierter Statements und Empfehlungen mit Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien und Empfehlungsgraden (6).

### 1.7 Zertifizierungssystem und zertifizierte Gynäkologische Krebszentren

Einen wichtigen Pfeiler der Qualitätssicherung in der Behandlung onkologischer Patienten und Patientinnen stellt das Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft, ihrerseits die bundesweit größte wissenschaftlich-onkologische Fachgesellschaft, dar (16). So formuliert sie als Ziel die kontinuierliche Verbesserung der Versorgung und hohe Qualitätsstandards in der Therapie von Krebspatienten (17). Die zertifizierten Zentren müssen jährlich im Rahmen von sogenannten Überwachungsaudits nachweisen, dass sie die fachlichen Anforderungen, die für die Therapie einer onkologischen Erkrankung nötig sind, weiterhin erfüllen und das Zentrum sich dahingehend unter Einbindung eines etablierten Qualitätsmanagementsystems weiterentwickelt. Jene fachliche Anforderungen bzw. Zertifizierungskriterien sind in Erhebungsbögen mit Qualitätsindikatoren, die auf den Empfehlungen der jeweiligen Leitlinien gründen, zusammengefasst und müssen dokumentiert werden (17). Diese beinhalten bezogen auf die Gynäkologischen

Krebszentren unter anderem Anforderungen an die Struktur des Netzwerks, die interdisziplinäre Zusammenarbeit in einem Zentrum, an die Pflege, an das Studienmanagement, an die organübergreifende und organspezifische operative Therapie, an die medikamentöse/internistische Onkologie, an die Pathologie und Palliativmedizin, an die Tumordokumentation und vieles mehr (18). Das gesamte Zertifizierungssystem und die Durchführung der Audits werden durch das unabhängige Institut OnkoZert, einem Mandatsträger der Deutschen Krebsgesellschaft, betreut und gesteuert (19,20). Nach der Erstzertifizierung eines Zentrums, die nach Begehung der verschiedenen Bereiche eines Zentrums sowie seiner Kooperationspartner durch einen Fachexperten innerhalb des Zertifizierungsaudits bei erfolgreicher Evaluation stattfindet, folgen jährliche Überwachungsaudits vor Ort (21). Die allgemeine Gültigkeitsdauer eines Zertifikates beträgt drei Jahre – vor Ablauf des Gültigkeitszeitraums findet ein sogenanntes Wiederholaudit statt, welches bezüglich Umfang und Vorgehensweise einer Erstzertifizierung ähnlich ist (21). Für Transparenz sorgen die Jahresberichte, die jedes Jahr die Qualität der Zentren erfassen und veröffentlichen – sie enthalten Kennzahlenauswertungen für die jeweiligen Auditjahre und machen somit Qualität messbar (17,18). So beinhalten die Jahresberichte der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren auch die Qualitätsindikatoren, die auf starken Empfehlungen der Leitlinien beruhen – sie sind somit ein wichtiges Instrument zur Erhebung der Versorgungsqualität (18). OnkoZert definiert als Ziel dieser Bemühungen die verbesserte Betreuung onkologischer Patienten und steuert im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft jene strenge Qualitätskontrollen auf Grundlage des Zertifizierungssystems (20). Somit schafft das Unternehmen Netzwerke aus stationären und ambulanten Einrichtungen, in denen eine enge Zusammenarbeit zwischen allen an der Therapie der tumorerkrankten Patienten beteiligten Fachrichtungen stattfindet und die die gesamte Behandlungskette für die Patienten, von der Diagnose bis zur Nachsorge, abbilden (17).

## 1.8 Tumorzentrum Regensburg

Das Tumorzentrum Regensburg wurde im Jahr 1991 als Teil eines staatlichen Förderprojektes gegründet und entwickelte sich nach zwei Jahren zu einer festen, von den Krankenkassen finanzierten Institution. Heute ist es ein neutrales, unabhängiges Qualitätssicherungszentrum mit dem Ziel, eine umfassende regionale, qualitativ hochwertige onkologische Versorgung, basierend auf leitliniengerechten Therapien,

zu schaffen und weiterzuentwickeln und so das Überleben der Patienten zu verbessern (22). Als integraler Bestandteil des Instituts für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg und seit 2017 als Regionalzentrum des Bayerischen Krebsregisters am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit ist es seine Aufgabe, dieses Ziel durch strukturierte, verlaufs begleitende Erhebung und Auswertung von Erkrankungsdaten in Form von Arztbriefen und standardisierten Dokumentationsbögen unter Beachtung des Krebsregistergesetzes zu verfolgen (22). Zu den Aufgaben des Tumorzentrums gehören unter anderem die Dokumentation und Auswertung der Behandlungen und Verläufe von Tumorerkrankungen, angefangen bei der Diagnostik über die Therapie und das Follow Up, bis hin zum Tod der Patienten (22). Todesbescheinigungen und Informationen der Einwohnermeldeämter werden ebenfalls in die Dokumentation einbezogen und die Datensätze diesbezüglich aktualisiert. Dies geschieht flächendeckend für die Regionen Oberpfalz und Niederbayern, die das Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg darstellen (22). Weitere Aufgaben sind die Unterstützung der Zertifizierung und regelmäßigen Auditierung von onkologischen Organkrebszentren, die Durchführung von Studien und der Informations- und Wissenstransfer von aus der Forschung gewonnenen Kenntnissen in die Praxis, die Initiierung von interdisziplinären Projektgruppen zur onkologischen Versorgungsforschung und Lebensqualitätsforschung, Fortbildung von niedergelassenen Ärzten in Qualitätszirkeln sowie externer Qualitätssicherung in der onkologischen Versorgung (22). Aktuell sind über 1500 niedergelassene Ärzte und Ärztinnen, über 50 regionale Krankenhäuser in der Oberpfalz und Niederbayern und das Universitätsklinikum Regensburg mit dem Tumorzentrum Regensburg vernetzt und an der verlaufs begleitenden Dokumentation von Tumorerkrankungen beteiligt (22).

## 1.9 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation

Übergeordnetes Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob eine Behandlung an von der DKG zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren im Vergleich mit einer Behandlung an nicht zertifizierten Kliniken einen messbaren Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für die dort behandelten Patientinnen bietet. Zudem soll überprüft werden, ob und inwieweit die Qualitätsindikatoren aus der „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ in zertifizierten Gynäkologischen

Krebszentren besser umgesetzt werden als in nicht zertifizierten Krankenhäusern. Außerdem soll überprüft werden, ob eine Umsetzung der jeweiligen Qualitätsindikatoren mit einem besseren Gesamtüberleben der Patientinnen assoziiert ist. Darüberhinaus gilt es zu untersuchen, inwieweit sich die Menge an in zertifizierten Zentren behandelten Ovarialkarzinompatientinnen im zeitlichen Verlauf nach der Etablierung von zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren entwickelt hat.

Hierbei gilt es, folgende beiden Hypothesen zu untersuchen:

Hypothese 1: Die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen findet nach Einführung von Gynäkologischen Krebszentren zunehmend und zu einem hohen Anteil in oben Genannten statt.

Hypothese 2: Die Patientinnen haben ein besseres Gesamtüberleben, wenn sie in einem Gynäkologischen Krebszentrum behandelt werden. Dies soll an der Gesamtpopulation nach Tumorstadium und an der Umsetzung von ausgewählten Qualitätsindikatoren aus der S3-Leitlinie überprüft werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Innerhalb der vorliegenden retrospektiven, registerbasierten Kohortenstudie wurde anhand von regionalen und bevölkerungsbezogenen Daten eines klinischen Krebsregisters die Versorgungsqualität und daraus resultierende Therapieergebnisse von Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren und in nicht zertifizierten Krankenhäusern untersucht und miteinander verglichen. Hierfür wurden ausgewählte Qualitätsindikatoren aus der zu diesem Zeitpunkt gültigen S3-Leitlinie herangezogen und deren Implementierung in Gynäkologischen Krebszentren verglichen zur Umsetzung in nicht zertifizierten Kliniken ausgewertet. Darüberhinaus wurde Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich genommen und die quantitative Versorgung von Patientinnen in Gynäkologischen Krebszentren über die Zeit erfasst. Der ursprüngliche Datensatz umfasst 3173 Patientinnen mit der Diagnose einer bösartigen Neubildung des Ovars (ICD-10 C56) aus den Regionen Oberpfalz und Niederbayern im Diagnosezeitraum 2004 bis 2019. Das klinische Krebsregister am Tumorzentrum Regensburg archiviert mit Einwilligung der Patienten aus den bayerischen Regierungsbezirken Oberpfalz und

Niederbayern sämtliche bösartige Neubildungen und deren gesamten Verlauf auf Basis anonymisierter Daten (22).

## 2.2 Datengrundlage

Als Grundlage der Datenerhebung dienten Arztbriefe und standardisierte Dokumentationsbögen, die in der Tumordatenbank TUDOK des Tumorzentrums Regensburg hinterlegt sind. Die Datensätze werden hinsichtlich aktueller Informationen aus den Einwohnermeldeämtern und Totenscheinen der Gesundheitsämter regelmäßig aktualisiert. Auf dieser Basis erfolgte die Vervollständigung des Datensatzes für bösartige Neubildungen des Ovars (ICD-10 C56) am Tumorzentrum Regensburg, wobei streng auf die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet wurde. Die letzte Aktualisierung des Life- und Rezidivstatus wurde am 31.08.2021 durchgeführt.

## 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Der ursprüngliche Datensatz, der 3173 Patientinnen mit der Diagnose einer bösartigen Neubildung des Ovars (ICD-10 C56) aus der Oberpfalz und Niederbayern im Diagnosezeitraum 2004 bis 2019 umfasst, wurde wie folgt auf das Auswertekollektiv, welches 1485 Patientinnen beinhaltet, reduziert. Als Beobachtungszeitraum wurden die Diagnosejahre 2009 bis 2019 definiert, wobei seröse, muzinöse, endometrioide und klarzellige Ovarialmalignome sowie weitere Histologien, zusammengefasst unter „Adenokarzinome andere“ und „Karzinome andere“, ins Studienkollektiv aufgenommen wurden. Bezüglich der histologischen Typen handelt es sich also um Karzinome ohne Gonadeneplasien, Bindegewebstumoren (Sarkome), Keimzelleplasien und ohne Borderline-Tumoren. Weiterhin wurden Patientinnen eingeschlossen, deren Hauptbehandlung in der Oberpfalz und Niederbayern ohne Landshut stattgefunden hat, um einen korrekten Informationsfluss gewährleisten zu können. Patientinnen, deren Hauptbehandlung nicht im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg stattgefunden hat, wurden aus diesem Grund ausgeschlossen. Von diesen Patientinnen wurden jene betrachtet, deren Arztbriefe vollständig vorhanden waren und deren Verlauf ausreichend dokumentiert wurde – Patientinnen, für die keine ausreichende Dokumentation vorhanden war, wurden aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Ergänzend sei hier noch erwähnt, dass ausschließlich die von den Gynäkologischen Krebszentren deklarierten Primärfälle für

das jeweilige Gynäkologische Krebszentrum als Zentrumsfälle behandelt wurden. Von den Kliniken deklarierte Primärfälle für das jeweilige onkologische Zentrum, seien sie auch ein Jahr vor Zertifizierung derselben Klinik mitaufgenommen worden, wurden nicht als Zentrumsfälle gewertet. Darüber hinaus wurden allgemein nur Gynäkologische Krebszentren als Zentren betrachtet, Onkologische Zentren wurden in vorliegender Arbeit wie Nichtzentren behandelt.

## 2.4 Statistische Methoden und Analyse

Die statistischen Datenanalysen wurden mithilfe der Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics 25“ durchgeführt. Zur grafischen Darstellung der Häufigkeitsverteilungen von metrischen und kategorialen Variablen wurden Histogramme, Balken- und Kreisdiagramme erstellt. Außerdem wurden Häufigkeitstabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalten- oder Zeilenprozent dargestellt. So wurde beispielsweise die Umsetzung der ausgewählten Qualitätsindikatoren aus der S3-Leitlinie in den jeweiligen Nennerkollektiven der einzelnen Qualitätsindikatoren gesamt, ebenso wie getrennt für Zentren und Nichtzentren, tabellarisch und grafisch dargestellt. Kategoriale Variablen wurden untereinander mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unabhängigkeit geprüft, so wurde beispielsweise getestet, ob die unterschiedliche Verteilung von Altersgruppen in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren und nicht zertifizierten Kliniken per Zufall zustande kam oder ob eine Abhängigkeit zwischen dem Alter der Patientin und einer Zentrumsbehandlung bzw. Nichtzentrumsbehandlung bestand.

Die Gesamtüberlebenszeit ergab sich aus der Differenz zwischen Diagnosedatum und Sterbedatum der Patientinnen. Die Beobachtungszeit für die Überlebensanalysen endete für alle Patientinnen einheitlich am 31.08.2021- später aufgetretene Todesfälle wurden nicht mehr in die Auswertung miteinbezogen. Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzt und die Ergebnisse unter Angabe der Mediane und 5-Jahres-Überlebensraten dargestellt. In diesem Rahmen wurde mit dem Log-Rank-Test nach Mantel-Cox überprüft, ob der Unterschied zwischen zwei Überlebenskurven zu einem Signifikanzniveau von 5% statistisch signifikant ist. Im Anschluss wurde eine univariable und multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, durch welche der Einfluss von diversen Confounder-Variablen auf das Gesamtüberleben nochmals deutlich gemacht wurde. Die Risikoadjustierung innerhalb der multivariablen Analysen wurde für folgende Einflussfaktoren durchgeführt: Alter bei

Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, pathologisches/postoperatives FIGO-Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion. Die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurden stets unter Angabe des geschätzten Hazard Ratio mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Überlebensanalysen wurden jeweils im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Grundgesamtheiten der Qualitätsindikatoren durchgeführt. Dabei wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Erfüllung der einzelnen Qualitätsindikatoren überprüft und mit der Nichtumsetzung der Qualitätsindikatoren verglichen. Das Gesamtüberleben in Zentren im Vergleich zum Gesamtüberleben in Nichtzentren wurde ebenfalls berechnet und dargestellt, auch getrennt für die Subgruppen der frühen und fortgeschrittenen Ovarialkarzinom-Fälle. Der Follow-up-Zeitraum für die jeweiligen Kollektive wurde über eine inverse Kaplan-Meier-Analyse berechnet.

Bezüglich der Methodik sei darüberhinaus an dieser Stelle erwähnt, dass jeweils mit der zum Zeitpunkt der Diagnose gültigen Version der TNM- und FIGO-Klassifikation gearbeitet wurde, da diese Einteilung zum Diagnosezeitpunkt Grundlage für den Therapieentscheid war. Zu diesem Zweck wurden fehlende FIGO-Stadien, die in den Arztbriefen teilweise fehlten, mit angegebenen TNM-Stadien ergänzt – die vorhandenen TNM-Stadien wurden in FIGO-Stadien transformiert, da die FIGO-Klassifikation als Grundlage vorliegender Auswertungen definiert wurde. Außerdem wurde bezüglich des Charlson-Komorbiditäts-Index angenommen, dass keine Begleiterkrankung nach Charlson vorlag, wenn keine Angabe dazu in den Arztbriefen vorhanden war. Bezüglich Qualitätsindikator 3 wurden aufgrund der in den Arztbriefen sehr lückenhaften Dokumentation zum makroskopischen Tumorrest nach Operation ersatzweise die Angaben des Pathologen zum lokalen Residualtumor für die Auswertungen verwendet. Hinsichtlich Qualitätsindikator 1 lieferten die Arztbriefe nur unzureichende Informationen darüber, ob Peritonealzytologien und Peritonealbiopsien im Rahmen der Operationen durchgeführt wurden. Die Angaben darüber fehlten entweder ganz oder waren nur unvollständig vorhanden. Aus diesem Grund wurde davon ausgegangen, dass die beiden Anforderungen bei jeder davon berührten Operation erfüllt waren.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Darstellung des Studienkollektivs

Die Ein- und Ausschlusskriterien, die zum Auswertekollektiv führten, sind in Abbildung 1 als Flow-Chart dargestellt.

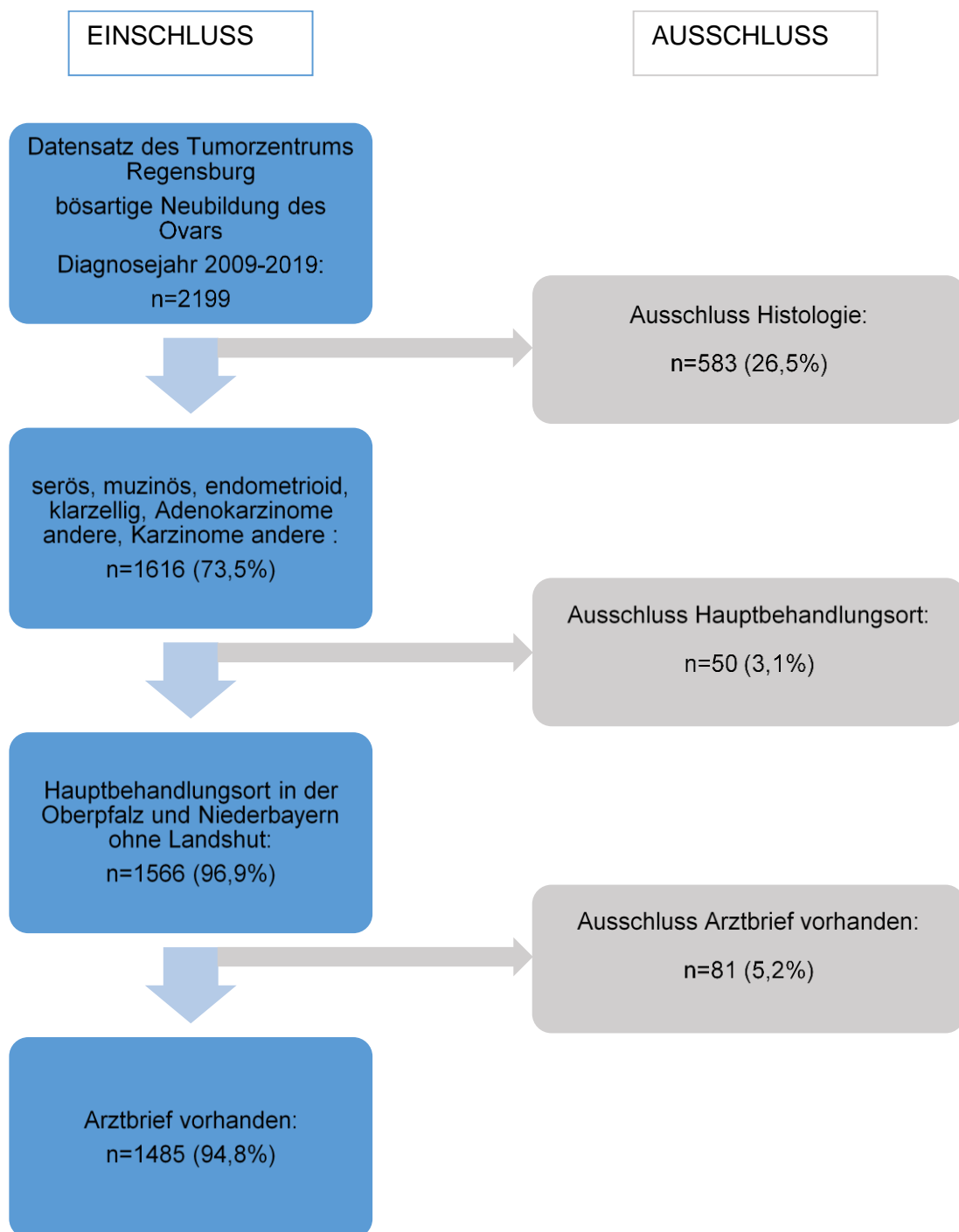


Abbildung 1: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien



Das Studienkollektiv bestand aus 1485 Patientinnen, nachdem die Ausschlüsse vorgenommen wurden.

In nachfolgender Tabelle 2 sind die jährlichen Neuerkrankungen nach Diagnosejahr dargestellt.

*Tabelle 2: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen nach Diagnosejahr*

	Anzahl	
Diagnosejahr	2009	135
	2010	154
	2011	117
	2012	129
	2013	134
	2014	127
	2015	128
	2016	137
	2017	132
	2018	151
	2019	141
	Gesamt	1485

In Abbildung 2 seien diese Zahlen nochmals grafisch dargestellt.

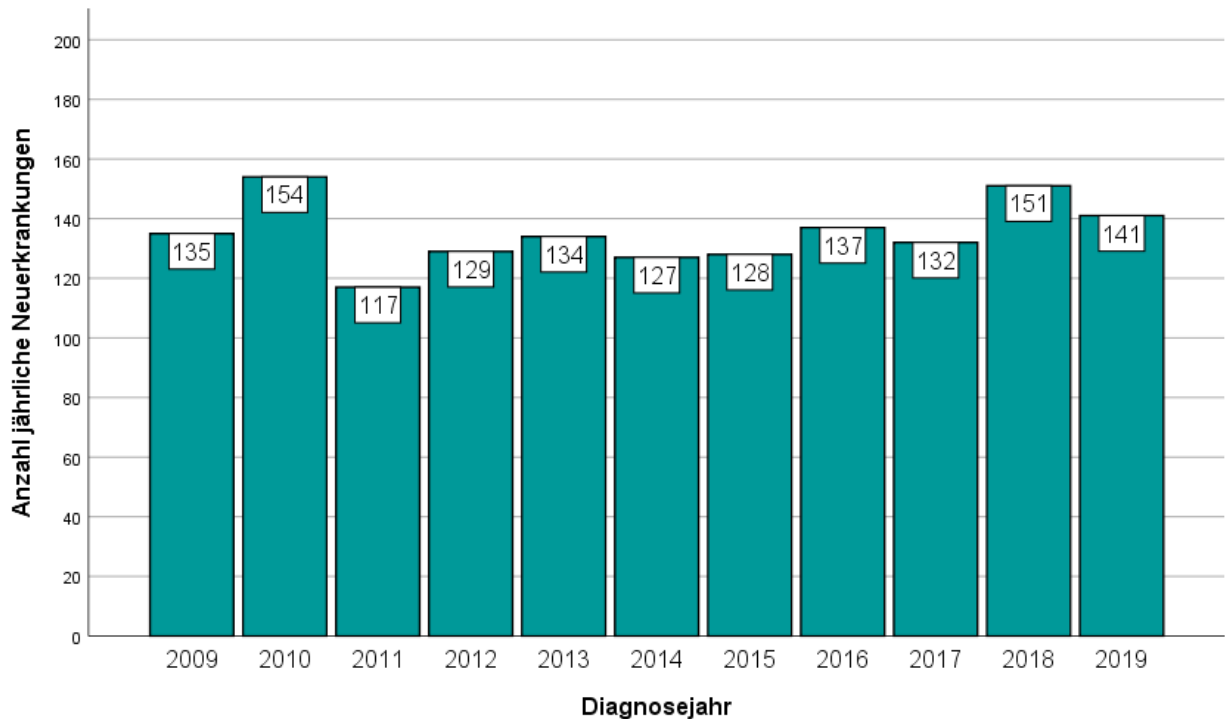


Abbildung 2: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen nach Diagnosejahr

Die mittlere Follow-up-Zeit fürs Gesamtkollektiv betrug 5,3 Jahre (95%-KI: 5,0 – 5,5 Jahre), der mediane Follow-up betrug 5,0 Jahre (95%-KI: 4,7 – 5,3 Jahre).

Von den 1485 Ovarialkarzinom-Patientinnen, die im Auswertekollektiv eingeschlossen waren, verstarben 935 Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Die Überlebenskurve in Abbildung 3 repräsentiert das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 30,9%, der Median für das Gesamtüberleben lag bei 2,6 Jahren (95%-KI: 2,4 – 2,8 Jahre).

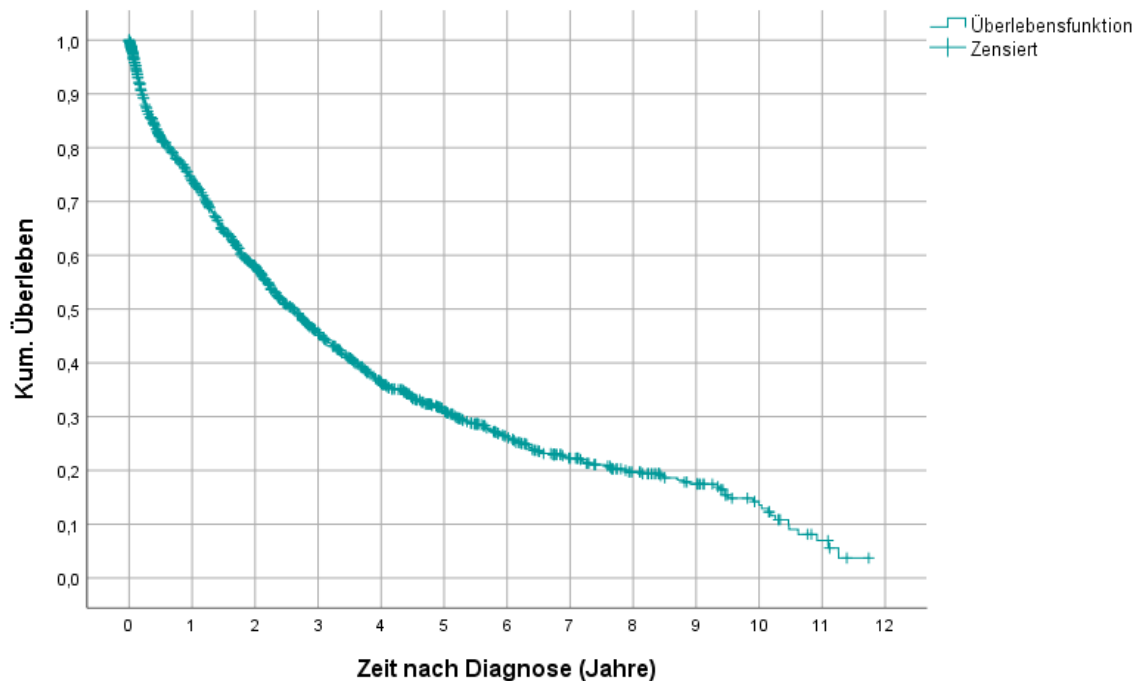


Abbildung 3: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Im Oktober 2021 waren im Raum Oberpfalz und Niederbayern acht Kliniken als Gynäkologische Krebszentren zertifiziert (23) – bundesweit waren es am 31.12.2020 164 zertifizierte Gynäkologische Krebszentren in Deutschland (24). Zu Beginn des Beobachtungszeitraums war in der Oberpfalz und Niederbayern im Jahr 2009 lediglich eine Klinik als Zentrum zertifiziert, in den Jahren 2010, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2020 und 2021 kam jeweils eine weitere Klinik im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg hinzu – eine der Kliniken war bis 2019 als Gynäkologisches Krebszentrum zertifiziert, wobei es danach nicht mehr als solches geführt wurde, sondern nur noch als Onkologisches Zentrum (23). Für vorliegende Arbeit wurde definiert, dass ein Gynäkologisches Krebszentrum schon das Jahr vor dem eigentlichen Zertifizierungsjahr als Zentrum beschrieben wird, da die Kliniken zu diesem Zeitpunkt schon die Standards für eine erfolgreiche Zertifizierung erfüllen mussten.

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Patientinnen auf zertifizierte Gynäkologische Krebszentren und auf nicht zertifizierte Kliniken. Es wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg knapp mehr Patientinnen in Zentren behandelt als in Nichtzentren.

Tabelle 3: Verteilung der Patientinnen auf Zentren und Nichtzentren

		Anzahl als Spalten	
		Anzahl	(%)
Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)	Ja (Zentrum)	781	52,6%
	Nein (Nicht-Zentrum)	704	47,4%
	Gesamt	1485	100,0%

Folgende Abbildung 4 veranschaulicht den Sachverhalt nochmals. Knapp mehr als die Hälfte der Patientinnen wurde in einem Gynäkologischen Krebszentrum behandelt.

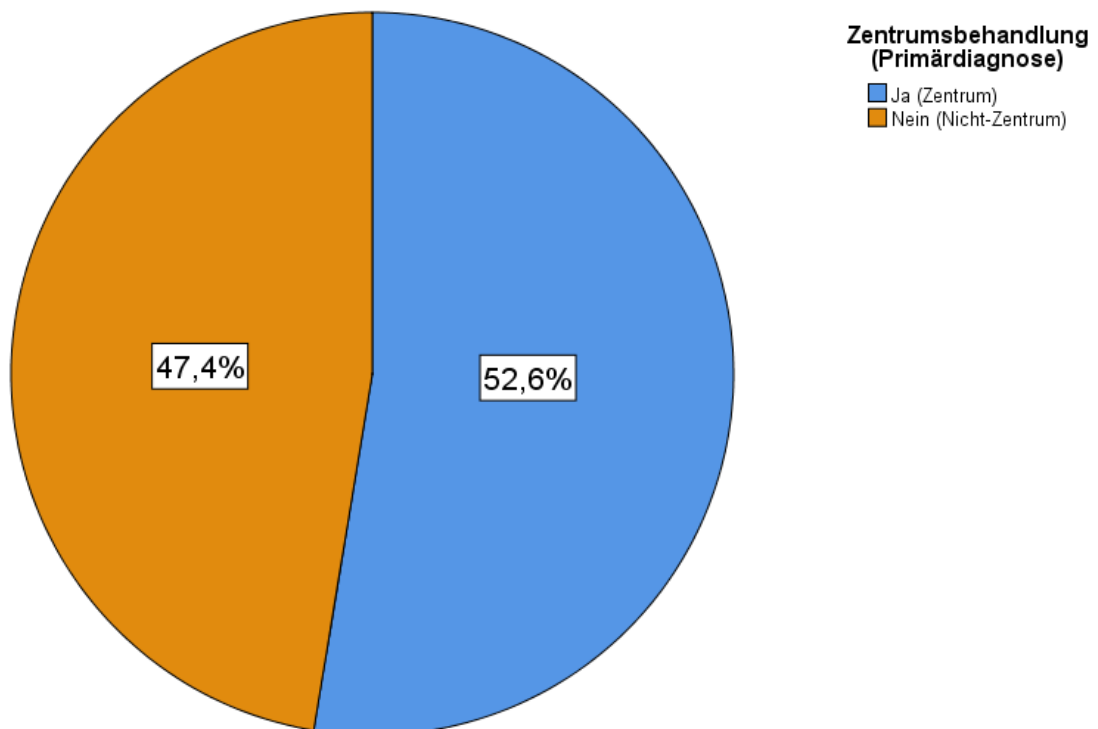


Abbildung 4: Verteilung der Patientinnen auf Zentren und Nichtzentren

Tabelle 4 stellt die absoluten Zahlen und relativen Anteile der zentrumsbehandelten und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen pro Diagnosejahr dar. Es wird deutlich, dass die Anteile der in Zentren behandelten Patientinnen im zeitlichen Verlauf anstiegen.

Tabelle 4: Anzahlen und Anteile der zentrums- und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen nach Diagnosejahr

		Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)					
		Ja (Zentrum)		Nein (Nicht-Zentrum)		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	27	<b>20,0%</b>	108	80,0%	135	100,0%
	2010	57	<b>37,0%</b>	97	63,0%	154	100,0%
	2011	34	<b>29,1%</b>	83	70,9%	117	100,0%
	2012	38	<b>29,5%</b>	91	70,5%	129	100,0%
	2013	50	<b>37,3%</b>	84	62,7%	134	100,0%
	2014	65	<b>51,2%</b>	62	48,8%	127	100,0%
	2015	77	<b>60,2%</b>	51	39,8%	128	100,0%
	2016	108	<b>78,8%</b>	29	21,2%	137	100,0%
	2017	99	<b>75,0%</b>	33	25,0%	132	100,0%
	2018	101	<b>66,9%</b>	50	33,1%	151	100,0%
	2019	125	<b>88,7%</b>	16	11,3%	141	100,0%
	Gesamt	781	52,6%	704	47,4%	1485	100,0%

Abbildung 5 dient nochmals zur Veranschaulichung des Sachverhalts. Die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen fand nach Etablierung weiterer Gynäkologischer Krebszentren im zeitlichen Verlauf zunehmend und zu einem hohen Anteil in jenen Zentren statt.

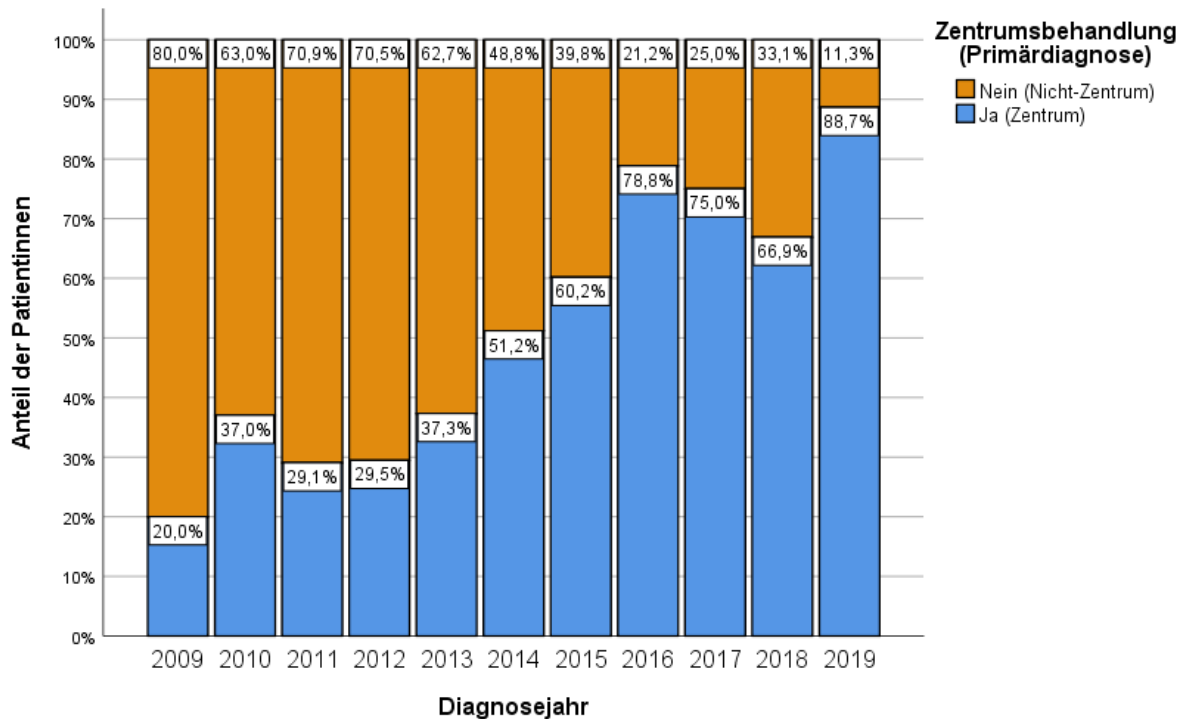


Abbildung 5: relative Anteile der Patientinnen mit und ohne Zentrumsbehandlungen nach Diagnosejahr

### 3.2 Patienten- und Tumorcharakteristika im Gesamtkollektiv sowie in Zentren und Nichtzentren

Folgende Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika im Gesamtkollektiv sowie die Verteilung auf Zentren und Nichtzentren. Die rechte Spalte beinhaltet jeweils das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.

Tabelle 5: Patienten- und Tumorcharakteristika im Gesamtkollektiv sowie in Zentren und Nichtzentren

		Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)						Chi- Quadrat
		Ja (Zentrum)		Nein (Nicht-Zentrum)		Gesamt		
		Anzahl	als Spalten	Anzahl	als Spalten	Anzahl	als Spalten	p-Wert
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Alter bei Diagnose	<50	76	9,7%	78	11,1%	154	10,4%	0,001
	50-59	183	23,4%	121	17,2%	304	20,5%	
	60-69	207	26,5%	155	22,0%	362	24,4%	
	70-79	218	27,9%	228	32,4%	446	30,0%	
	80+	97	12,4%	122	17,3%	219	14,7%	
CCI Charlson-Index	0	533	68,2%	509	72,3%	1042	70,2%	0,264

	1	140	17,9%	101	14,3%	241	16,2%	
	2	67	8,6%	56	8,0%	123	8,3%	
	3+	41	5,2%	38	5,4%	79	5,3%	
Histolog. Typ	Seröse Ca	561	71,8%	438	62,2%	999	67,3%	0,001
	Muzinöse Ca	31	4,0%	48	6,8%	79	5,3%	
	Endometr. Ca	58	7,4%	53	7,5%	111	7,5%	
	Klarzell. Ca	23	2,9%	21	3,0%	44	3,0%	
	Adenokarzinome	81	10,4%	100	14,2%	181	12,2%	
	andere							
	Karzinome	27	3,5%	44	6,3%	71	4,8%	
	andere							
Stadium FIGO klinisch/präoperativ	I	12	1,5%	1	0,1%	13	0,9%	<0,001
	II	2	0,3%	2	0,3%	4	0,3%	
	III	87	11,1%	40	5,7%	127	8,6%	
	IV	89	11,4%	98	13,9%	187	12,6%	
	X/kA	591	75,7%	563	80,0%	1154	77,7%	
Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	I	153	19,6%	104	14,8%	257	17,3%	<0,001
	II	52	6,7%	40	5,7%	92	6,2%	
	III	287	36,7%	216	30,7%	503	33,9%	
	IV	156	20,0%	139	19,7%	295	19,9%	
	X/kA	133	17,0%	205	29,1%	338	22,8%	
pT Tumorgroße pathologisch/postoperativ	T0	2	0,3%	1	0,1%	3	0,2%	<0,001
	T1	174	22,3%	132	18,8%	306	20,6%	
	T2	78	10,0%	60	8,5%	138	9,3%	
	T3/4	400	51,2%	325	46,2%	725	48,8%	
	TX/kA	127	16,3%	186	26,4%	313	21,1%	
pN Nodalstatus pathologisch/postoperativ	N0	335	42,9%	210	29,8%	545	36,7%	<0,001
	N1	186	23,8%	156	22,2%	342	23,0%	
	NX/kA	260	33,3%	338	48,0%	598	40,3%	
pM Fernmetastasen pathologisch/postoperativ	M0	441	56,5%	242	34,4%	683	46,0%	<0,001
	M1	154	19,7%	135	19,2%	289	19,5%	
	MX/kA	186	23,8%	327	46,4%	513	34,5%	
Grading	G1	29	3,7%	39	5,5%	68	4,6%	<0,001
	G2	139	17,8%	148	21,0%	287	19,3%	
	G3/4	564	72,2%	441	62,6%	1005	67,7%	
	GX/kA	49	6,3%	76	10,8%	125	8,4%	
Lymphgefäessinvasion	L0	297	38,0%	174	24,7%	471	31,7%	<0,001
	L1	301	38,5%	192	27,3%	493	33,2%	
	LkA	183	23,4%	338	48,0%	521	35,1%	
Veneninvasion	V0	447	57,2%	273	38,8%	720	48,5%	<0,001
	V1	134	17,2%	80	11,4%	214	14,4%	
	VkA	200	25,6%	351	49,9%	551	37,1%	
	Gesamt	781	100,0%	704	100,0%	1485	100,0%	

Aus dieser Tabelle 5 lässt sich entnehmen, dass der Anteil an alten Patientinnen in Nichtzentren höher war als der Anteil alter Patientinnen in Zentren – der Unterschied war höchst signifikant auf dem Niveau 0,001. Insgesamt unter allen 1485 Patientinnen waren die meisten zwischen 70 und 79 Jahre alt. Bei der Verteilung des histologischen Typs herrschte ebenfalls Ungleichheit, so fand sich zum Beispiel ein höherer Anteil an Patientinnen mit einem serösen Karzinom unter den Zentrumspatientinnen als unter den Nichtzentrumspatientinnen. Der Unterschied war ebenfalls höchst signifikant ( $p=0,001$ ). Im Gesamtkollektiv waren 67,3% der Patientinnen von einem serösen Karzinom betroffen. Auffällig war, dass ein weitaus höherer Anteil an den Nichtzentrumspatientinnen keine Angabe zum postoperativen FIGO-Stadium besaß verglichen zum Anteil der Zentrumspatientinnen ohne postoperativem FIGO-Stadium. Knapp mehr als ein Fünftel der Patientinnen im Auswertekollektiv hatte ebenfalls keine Angabe zum postoperativen FIGO-Stadium. Bezüglich des Gradings wurde ein größerer Anteil an Patientinnen mit einem Tumorgrading von G3/G4 in Zentren behandelt als in Nichtzentren – 67,7% aller Patientinnen besaßen ein G3/G4-Grading.

Folgende Abbildung 6 stellt nochmals die Verhältnisse der Altersverteilung auf Zentren und Nichtzentren dar:

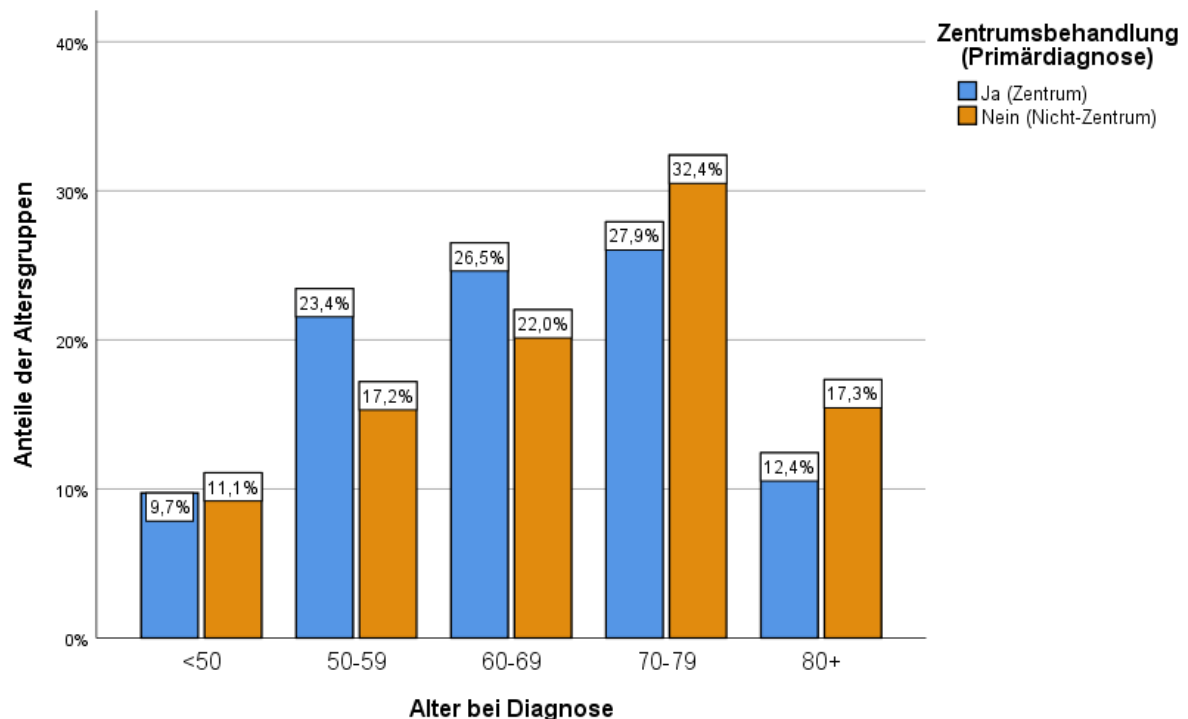


Abbildung 6: Anteile der verschiedenen Altersgruppen an jeweils allen Zentrums- und Nichtzentrumsbehandlungen



Es wird deutlich, dass der Anteil 70 bis 79-jähriger Patientinnen sowie der Anteil von Patientinnen von 80 Jahren und älter in Nichtzentren höher ist als in Zentren.

### 3.3 Implementierung der Qualitätsindikatoren in die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen und Überlebensanalysen

Im Folgenden wurde die Implementierung der ausgewählten Qualitätsindikatoren in die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen in den Regionen Oberpfalz und Niederbayern und das davon abhängige Gesamtüberleben der Patientinnen ausgewertet. Die Auswertungen und Berechnungen wurden für die Qualitätsindikatoren 1, 3, 4, 5, 7 und 8 aus der „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ (Version 4.0 – März 2020) durchgeführt. Auf die Auswertung von Qualitätsindikator 2 wurde bewusst verzichtet, da dieser erst im Jahr 2019 eingeführt wurde und somit für das hier untersuchte Auswertekollektiv keine Rolle spielte. Genau so wurden Qualitätsindikator 9 und 10 aus der Auswertung ausgeschlossen, da ausschließlich Primärfälle betrachtet wurden und keine Rezidivfälle – ebenso wurden Borderline-Tumoren aus dem Auswertekollektiv ausgeschlossen. Ursprünglich war auch eine Auswertung für Qualitätsindikator 6 geplant – aufgrund sehr geringer Fallzahlen im zugrunde liegenden Auswertekollektiv, die für diesen Qualitätsindikator relevant gewesen wären, konnten keine repräsentativen Auswertungen durchgeführt werden – somit wurde auch auf die Abhandlung von Qualitätsindikator 6 verzichtet.

#### 3.3.1 Qualitätsindikator 1 „Operatives Staging frühes Ovarialkarzinom“

Der Qualitätsindikator 1 bezieht sich auf die Empfehlung aus der S3-Leitlinie, dass ein optimales Staging unten aufgeführte Operationsschritte umfassen sollte (6). Das Qualitätsziel besteht darin, dass so oft als möglich ein operatives Staging bei Patientinnen, bei denen ein Ovarialkarzinom FIGO I-IIIa diagnostiziert wurde, durchgeführt wird (6). Die Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 umfasste Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO I-IIIa und operativer Therapie (24). Daraus wurden die Patientinnen ermittelt, bei denen ein vollständiges bzw. adäquates operatives Staging durchgeführt wurde sowie die Patientinnen, bei denen dies nicht der Fall war. Im Rahmen eines kompletten operativen Stagings wurde nach Qualitätsindikator 1 gefordert: Laparotomie, Peritonealzytologie, Peritonealbiopsien, Adnexektomie beidseits, Hysterektomie (ggf. extraperitoneales Vorgehen),

Omentektomie mindestens infrakolisch, beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (6). Da die Angaben zur Peritonealzytologie und zu Peritonealbiopsien in den Arztbriefen entweder komplett fehlten oder nur lückenhaft und unexakt angegeben waren, wurden diese beiden Punkte ignoriert und die Auswertung für die restlichen Angaben durchgeführt. Anders ausgedrückt wurde davon ausgegangen, dass bei jeder Operation eine Peritonealzytologie bzw. Peritonealbiopsien durchgeführt wurden. Die Informationen zur Laparotomie, zur beidseitigen Adnexexstirpation, zur Hysterektomie bzw. Uterusexstirpation, zur Omentektomie und zur beidseitigen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie wurden aus den Angaben zur Operation und zu den einzelnen Operationsschritten gewonnen.

### 3.3.1.1 Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1

Tabelle 6 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 1 an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 pro Diagnosejahr. Dieses Grundkollektiv bestand aus 403 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO I-IIIa und operativer Therapie. Insgesamt hatten über alle Diagnosejahre hinweg 58,8% der Patientinnen ein komplettes operatives Staging, das alle geforderten Operationsschritte umfasste. 41,2% hatten kein komplettes operatives Staging. Somit war Qualitätsindikator 1 in 58,8% der Fälle erfüllt.

Tabelle 6: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 nach Diagnosejahr

		Komplettes operatives Staging					
		ja		nein		Gesamt	
		Anzahl als		Anzahl als		Anzahl als	
Diagnosejahr		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
2009		13	41,9%	18	58,1%	31	100,0%
2010		30	62,5%	18	37,5%	48	100,0%
2011		21	75,0%	7	25,0%	28	100,0%
2012		29	67,4%	14	32,6%	43	100,0%
2013		17	56,7%	13	43,3%	30	100,0%
2014		17	58,6%	12	41,4%	29	100,0%
2015		22	66,7%	11	33,3%	33	100,0%
2016		19	61,3%	12	38,7%	31	100,0%
							29/121

2017	20	50,0%	20	50,0%	40	100,0%
2018	26	56,5%	20	43,5%	46	100,0%
2019	23	52,3%	21	47,7%	44	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>237</b>	<b>58,8%</b>	<b>166</b>	<b>41,2%</b>	<b>403</b>	<b>100,0%</b>

### 3.3.1.2 Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren

Folgende zwei Tabellen 7 und 8 zeigen jeweils die Umsetzung von Qualitätsindikator 1 in Gynäkologischen Krebszentren und in nicht zertifizierten Kliniken.

Tabelle 7 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 1 an der Grundgesamtheit für diesen Qualitätsindikator nach Diagnosejahr in Gynäkologischen Krebszentren. Insgesamt wurden 231 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO I-IIIa und operativer Therapie in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum behandelt. Insgesamt über alle Diagnosejahre erhielten davon 60,6% ein komplettes operatives Staging – in diesen Fällen war Qualitätsindikator 1 erfüllt. Bei 39,4% der zentrumsbehandelten Patientinnen wurde kein komplettes operatives Staging durchgeführt.

*Tabelle 7: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 nach Diagnosejahr für Zentren*

		Komplettes operatives Staging					
		ja		nein		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	5	71,4%	2	28,6%	7	100,0%
	2010	11	73,3%	4	26,7%	15	100,0%
	2011	10	90,9%	1	9,1%	11	100,0%
	2012	8	72,7%	3	27,3%	11	100,0%
	2013	9	64,3%	5	35,7%	14	100,0%
	2014	7	41,2%	10	58,8%	17	100,0%
	2015	15	68,2%	7	31,8%	22	100,0%
	2016	16	59,3%	11	40,7%	27	100,0%
	2017	17	53,1%	15	46,9%	32	100,0%
	2018	20	62,5%	12	37,5%	32	100,0%

2019	22	51,2%	21	48,8%	43	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>140</b>	<b>60,6%</b>	<b>91</b>	<b>39,4%</b>	<b>231</b>	<b>100,0%</b>

Tabelle 8 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging wiederum an der Grundgesamtheit nach Diagnosejahr in nicht zertifizierten Krankenhäusern. Insgesamt wurden 172 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO I-III A und operativer Therapie in einer nicht als Gynäkologisches Krebszentrum zertifizierten Klinik behandelt. Über alle Diagnosejahre hinweg wurden davon 56,4% mittels einem kompletten operativen Staging therapiert – in diesen Fällen war Qualitätsindikator 1 erfüllt. In 43,6% der nichtzentrumsbehandelten Ovarialkarzinom-Fällen war dieser nicht erfüllt.

*Tabelle 8: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 nach Diagnosejahr für Nichtzentren*

		Komplettes operatives Staging					
		ja		nein		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	8	33,3%	16	66,7%	24	100,0%
	2010	19	57,6%	14	42,4%	33	100,0%
	2011	11	64,7%	6	35,3%	17	100,0%
	2012	21	65,6%	11	34,4%	32	100,0%
	2013	8	50,0%	8	50,0%	16	100,0%
	2014	10	83,3%	2	16,7%	12	100,0%
	2015	7	63,6%	4	36,4%	11	100,0%
	2016	3	75,0%	1	25,0%	4	100,0%
	2017	3	37,5%	5	62,5%	8	100,0%
	2018	6	42,9%	8	57,1%	14	100,0%
	2019	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>97</b>	<b>56,4%</b>	<b>75</b>	<b>43,6%</b>	<b>172</b>	<b>100,0%</b>

Beim Vergleich der Tabellen 7 und 8 wird deutlich, dass die Umsetzung von Qualitätsindikator 1 über die Jahre hinweg in Zentren etwas besser gelang als in Nichtzentren, wobei es sich nur um einen kleinen Vorsprung handelte. Zu beachten

sind jedoch die verhältnismäßig geringen Fallzahlen in Zentren und besonders in Nichtzentren.

Die unterschiedliche Umsetzung in Zentren und Nichtzentren in Hinblick auf die einzelnen Diagnosejahre wird durch Abbildung 7 nochmals verdeutlicht. Bis auf die Jahre 2014, 2016 und 2019 wurde Qualitätsindikator 1 häufiger in Gynäkologischen Krebszentren umgesetzt im Vergleich zu nicht zertifizierten Kliniken. Es sei jedoch nochmals auf die geringen Fallzahlen, vor allem die einzelnen Diagnosejahre betreffend, hingewiesen – dieser Umstand erschwerte einen repräsentativen Vergleich. Die genauen Werte sind oben stehenden Tabellen 7 und 8 zu entnehmen.

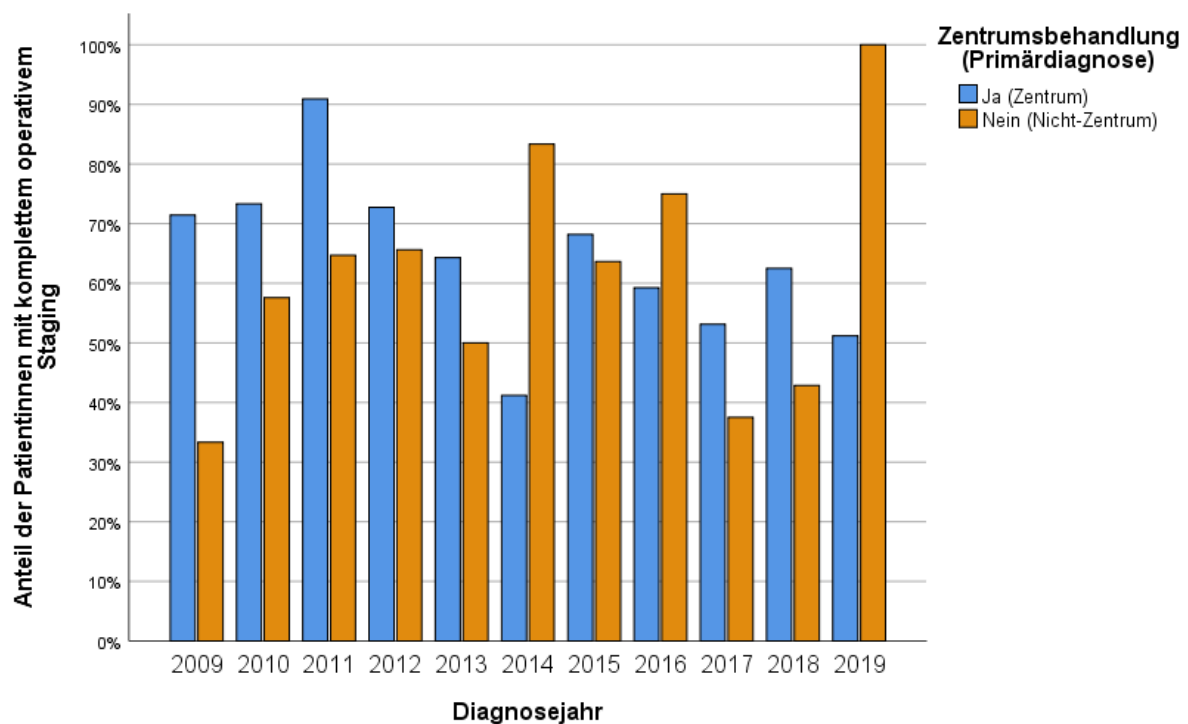


Abbildung 7: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 1 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr

### 3.3.1.3 Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 1

Folgende Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Einflussgrößen für das Gesamtüberleben auf die beiden Patientinnengruppen mit und ohne komplettem operativem Staging sowie die Verteilung im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 1. Außerdem sind die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson jeweils als p-Wert in der rechten Spalte angegeben.

Tabelle 9: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 1 sowie im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 1

		Komplettes operatives Staging						Chi-Quadrat p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Alter bei Diagnose	<50	55	23,2%	15	9,0%	70	17,4%	<b>&lt;0,001</b>
	50-59	83	35,0%	32	19,3%	115	28,5%	
	60-69	55	23,2%	49	29,5%	104	25,8%	
	70-79	40	16,9%	50	30,1%	90	22,3%	
	80+	4	1,7%	20	12,0%	24	6,0%	
CCI Charlson-Index	0	192	81,0%	110	66,3%	302	74,9%	<b>0,003</b>
	1	28	11,8%	31	18,7%	59	14,6%	
	2+	17	7,2%	25	15,1%	42	10,4%	
Histolog. Typ	Seröse Ca	106	44,7%	89	53,6%	195	48,4%	0,076
	Muzinöse Ca	29	12,2%	22	13,3%	51	12,7%	
	Endometr. Ca	55	23,2%	26	15,7%	81	20,1%	
	Klarzell. Ca	24	10,1%	7	4,2%	31	7,7%	
	Adenokarzinome andere	19	8,0%	18	10,8%	37	9,2%	
	Karzinome andere	4	1,7%	4	2,4%	8	2,0%	
Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	I	161	67,9%	96	57,8%	257	63,8%	0,116
	II	48	20,3%	44	26,5%	92	22,8%	
	III	28	11,8%	26	15,7%	54	13,4%	
Grading	G1	26	11,0%	21	12,7%	47	11,7%	0,350
	G2	87	36,7%	62	37,3%	149	37,0%	
	G3/4	122	51,5%	78	47,0%	200	49,6%	
	GX/kA	2	0,8%	5	3,0%	7	1,7%	
Lymphgefäessinvasion	L0	171	72,2%	114	68,7%	285	70,7%	0,750
	L1	30	12,7%	24	14,5%	54	13,4%	
	LkA	36	15,2%	28	16,9%	64	15,9%	
Veneninvasion	V0	186	78,5%	127	76,5%	313	77,7%	0,845
	V1	12	5,1%	8	4,8%	20	5,0%	
	VkA	39	16,5%	31	18,7%	70	17,4%	
	Gesamt	237	100,0%	166	100,0%	403	100,0%	

Die einzigen beiden Confounder, die bzgl. der Verteilung auf die beiden Gruppen hoch bzw. sehr signifikant waren, waren Alter bei Diagnose ( $p < 0,001$ ) und Charlson-Komorbiditäts-Index ( $p = 0,003$ ). Alle anderen waren statistisch nicht signifikant.

Es folgt der Vergleich des Gesamtüberlebens der beiden Patientinnengruppen mit und ohne komplettem operativem Staging.

Tabelle 10 zeigt jeweils die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für die beiden Gruppen sowie für das Gesamtkollektiv.

Tabelle 10: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 1)

Komplettes operatives Staging	Mittelwert <sup>a</sup>				Median	
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
ja	<b>4,4</b>	4,0	4,9	<b>4,2</b>	3,8	4,6
nein	<b>4,3</b>	3,7	4,8	<b>4,1</b>	3,4	4,7
Gesamt	<b>4,4</b>	4,0	4,7	<b>4,1</b>	3,8	4,5

Die mittlere Follow-up-Zeit für das Grundkollektiv betrug 4,4 Jahre (95%-KI: 4,0 – 4,7 Jahre), die mediane Follow-up-Zeit betrug 4,1 Jahre (95%-KI: 3,8 – 4,5 Jahre). Die Gruppe der leitliniengerecht therapierten Patientinnen wiesen eine um 0,1 Jahre längere mittlere sowie mediane Follow-up-Zeit auf als die Gruppe der nicht leitliniengerecht therapierten Patientinnen.

Abbildung 8 zeigt das Gesamtüberleben von Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging in direktem Vergleich. Hier wurde deutlich, dass Patientinnen, bei denen ein komplettes operatives Staging durchgeführt werden konnte, ein besseres Gesamtüberleben aufwiesen als Patientinnen, bei denen dies nicht gelang.

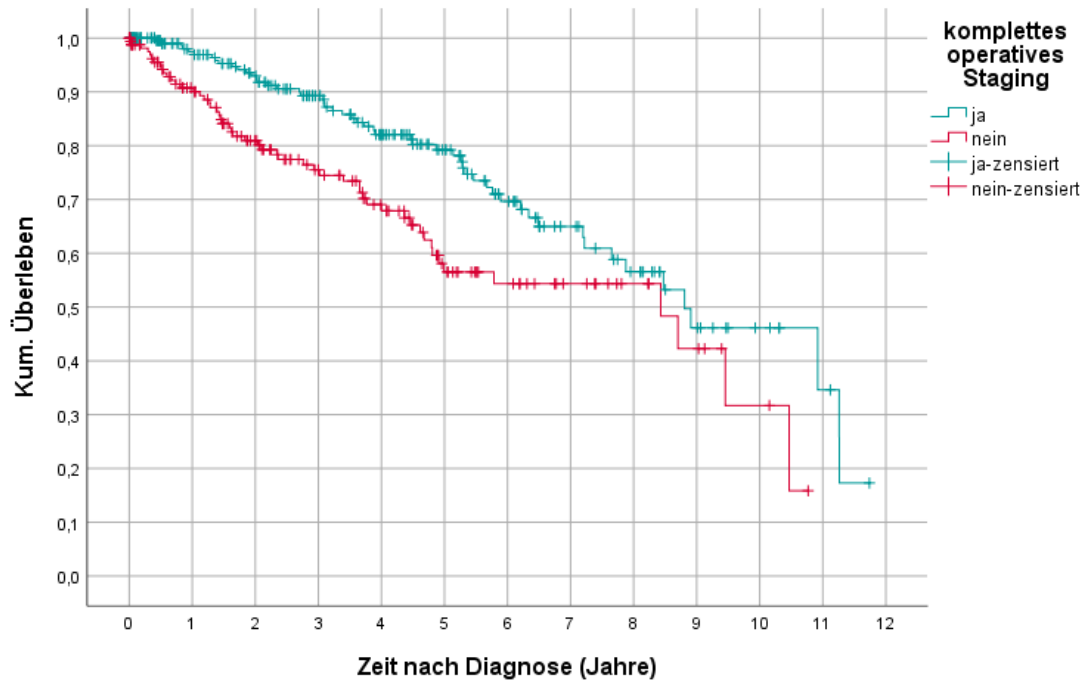


Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 1

Insgesamt wurden von den 403 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO I-III A und operativer Therapie 237 Patientinnen mittels komplettem operativem Staging therapiert – 52 davon verstarben. Bei 166 Frauen aus der Grundgesamtheit konnte kein komplettes operatives Staging erreicht werden – davon verstarben 53. Die 5-Jahres-Überlebensrate der leitliniengerecht therapierten Patientinnen betrug 79,2%, die der nicht leitlinienkonform behandelten Patientinnen betrug hingegen 56,5%.

Tabelle 11 präsentiert die medianen Gesamtüberlebenszeiten der beiden Patientinnengruppen und der Grundgesamtheit:

Tabelle 11: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne komplettem operativem Staging und der Grundgesamtheit

Komplettes operatives Staging	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
ja	<b>8,8</b>	7,0	10,7
nein	<b>8,4</b>	4,6	12,2
Gesamt	<b>8,7</b>	7,7	9,7



Die Gruppe der leitliniengerecht therapierten Patientinnen wies eine um 0,4 Jahre längere mediane Gesamtüberlebenszeit auf als die Gruppe der nicht leitliniengerecht therapierten Patientinnen.

Der Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppen war signifikant auf dem Niveau 0,002. Somit hatte die Gruppe der mit einem kompletten operativen Staging versorgten Patientinnen einen sehr signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe ohne komplettem operativem Staging.

Daraufhin wurde eine uni- und multivariable Cox-Regression zur risikoadjustierten Überlebensanalyse durchgeführt, deren Ergebnisse in nachfolgender Tabelle 12 präsentiert werden. Adjustiert wurde für oben stehende Confounder-Variablen in Tabelle 9. Diese waren Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion.

Tabelle 12: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 1)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Komplettes operatives Staging	ja		1,000				1,000		
	nein	0,003	<b>1,813</b>	1,231	2,671	0,077	<b>1,476</b>	0,959	2,274

Als Referenz diente die Gruppe der leitliniengerecht therapierten Patientinnen. Vor Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio für nicht leitliniengerecht behandelte Patienten 1,813 (95%-KI: 1,231 – 2,671) und war signifikant auf dem Niveau 0,003. Nach Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 1,476 (95%-KI: 0,959 – 2,274) und war nunmehr nicht mehr signifikant (p=0,077). Das bedeutet, dass nach Risikoadjustierung die Sterberate der Patientinnen, bei denen kein komplettes operatives Staging gelang, noch um 47,6% erhöht war (vorher 81,3%) gegenüber der Sterberate der Patientinnen mit komplettem operativem Staging. Das bedeutet, dass auch nach Risikoadjustierung ein komplettes operatives Staging einem inkompletten operativen Staging hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen war und den Patientinnen einen deutlichen Überlebensvorteil bot. Daraus lässt sich ableiten, dass

eine leitliniengerechte Therapie gemäß Qualitätsindikator 1 bezüglich des Gesamtüberlebens der Patientinnen einer nicht leitlinienkonformen Therapie gemäß Qualitätsindikator 1 vorzuziehen ist. Als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen haben sich erwiesen: Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, pathologisches/postoperatives FIGO-Stadium und Grading.

### 3.3.2 Qualitätsindikator 3 „Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“

Qualitätsindikator 3 aus der S3-Leitlinie bezieht sich auf die Empfehlung aus derselben, dass das Ziel einer primären operativen Therapie von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine makroskopisch vollständige Tumorentfernung sein sollte (6). Das Qualitätsziel ist demnach, dass in diesen Fällen so oft wie möglich eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wird (6). Zur Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 zählten Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV mit operativer Therapie (24). Aus diesem Grundkollektiv wurden die Patientinnen berechnet, bei denen eine lokal makroskopisch vollständige Resektion durchgeführt wurde sowie Patientinnen, bei denen dies nicht der Fall war oder keine Angabe dazu existierte. Da Angaben über den makroskopischen Tumorrest nach Operation in den Arztbriefen nur sehr unzuverlässig und ungenügend Erwähnung fanden und daher nur schwer oder gar nicht herauszulesen waren, wurden zu diesem Zwecke die vom zuständigen Pathologen stammenden Angaben zum lokalen Residualtumor als Ersatz herangezogen. Dabei wurden die pathologischen Angaben R0 und R1 als lokal makroskopisch tumorfrei gewertet, die Patientinnen mit der Angabe R2 und keiner Angabe wurden zu einer Gruppe zusammengefasst – die Gruppe der Patientinnen ohne lokal makroskopisch vollständige Resektion und ohne Angaben zum lokalen Residualtumor. Qualitätsindikator 3 wurde daher als erfüllt gewertet, wenn die Angabe zum lokalen Residualtumor R0 oder R1 lautete, die Patientin also nach Definition lokal makroskopisch tumorfrei war. Es sei noch erwähnt, dass „makroskopisch vollständige Resektion“ in diesem Kapitel immer eine lokal makroskopisch vollständige Resektion ohne Beachtung von Fernmetastasen bezeichnet. Außerdem schließt die Gruppe der Patientinnen ohne leitliniengerechte Therapie gemäß Qualitätsindikator 3 die Patientinnen ohne Angaben mit ein. Für die Überlebensanalysen wurden die Patientinnen ohne Angaben zum Residualtumor ausgeschlossen – somit existierten

für die Analysen zum Gesamtüberleben lediglich die Gruppen der lokal makroskopisch vollständig resezierten Patientinnen und der nicht lokal makroskopisch vollständig resezierten Patientinnen ohne die Patientinnen ohne Angaben zum Residualtumor.

### 3.3.2.1 Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3

Nachfolgend ist Tabelle 13 mit den absoluten Anzahlen und relativen Anteilen der beiden Patientinnengruppen – einmal mit leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 3 und einmal ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 3 einschließlich Patientinnen ohne Angaben zum lokalen Residualtumor – an der Grundgesamtheit pro Diagnosejahr dargestellt. Dieses Grundkollektiv bestand aus 942 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV und operativer Therapie. Insgesamt über alle Diagnosejahre hinweg wurde bei 54,6% der Patientinnen eine makroskopisch vollständige Tumorsektion lokal erreicht – Qualitätsindikator 3 war also in 54,6% der Fälle erfüllt. Bei 45,4% der Patientinnen wurde dies nicht erreicht oder hatten keine Angabe dazu.

*Tabelle 13: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion und ohne makroskopisch vollständiger Resektion (einschl. Patientinnen ohne Angabe) an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr*

		Makroskopisch vollständige Resektion					
		ja		nein/kA		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	49	50,5%	48	49,5%	97	100,0%
	2010	50	48,1%	54	51,9%	104	100,0%
	2011	42	53,2%	37	46,8%	79	100,0%
	2012	47	56,6%	36	43,4%	83	100,0%
	2013	48	54,5%	40	45,5%	88	100,0%
	2014	46	59,0%	32	41,0%	78	100,0%
	2015	40	45,5%	48	54,5%	88	100,0%
	2016	49	57,0%	37	43,0%	86	100,0%
	2017	51	63,0%	30	37,0%	81	100,0%
	2018	49	59,0%	34	41,0%	83	100,0%
	2019	43	57,3%	32	42,7%	75	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>514</b>	<b>54,6%</b>	<b>428</b>	<b>45,4%</b>	<b>942</b>	<b>100,0%</b>

Als kurze Anmerkung sei hier erwähnt, wieviele Patientinnen jeweils die Angaben R0, R1, R2 oder keine Angabe hatten: 319 Patientinnen hatten eine Angabe R0 zum lokalen Residualtumor, 195 Patientinnen hatten die Angabe R1 – somit waren laut hier aufgeführter Definition 514 Patientinnen lokal makroskopisch tumorfrei operiert worden. 230 Patientinnen wiesen die Angabe R2 auf und waren somit nicht makroskopisch vollständig reseziert worden, 198 Patientinnen hatten keine Angabe zum lokalen Residualtumor.

### 3.3.2.2 Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren

Tabelle 14 und Tabelle 15 zeigen die Umsetzung von Qualitätsindikator 3 in Gynäkologischen Krebszentren und in nicht zertifizierten Kliniken.

Tabelle 14 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 3 (einschl. Patientinnen ohne Angaben) an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr in Gynäkologischen Krebszentren. Insgesamt wurden 527 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV mit operativer Therapie in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum behandelt. Insgesamt über alle Diagnosejahre erhielten davon 56,5% eine makroskopisch vollständige Resektion – in diesen Fällen der in Zentren behandelten Patientinnen war Qualitätsindikator 3 erfüllt. Bei 43,5% gelang dies nicht.

*Tabelle 14: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion und ohne makroskopisch vollständiger Resektion (einschl. Patientinnen ohne Angabe) an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr für Zentren*

		Makroskopisch vollständige Resektion					
		ja		nein/kA		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	10	47,6%	11	52,4%	21	100,0%
	2010	12	30,8%	27	69,2%	39	100,0%
	2011	15	65,2%	8	34,8%	23	100,0%
	2012	19	70,4%	8	29,6%	27	100,0%
	2013	20	62,5%	12	37,5%	32	100,0%
	2014	29	59,2%	20	40,8%	49	100,0%
	2015	30	50,8%	29	49,2%	59	100,0%

2016	42	58,3%	30	41,7%	72	100,0%
2017	44	62,0%	27	38,0%	71	100,0%
2018	35	56,5%	27	43,5%	62	100,0%
2019	42	58,3%	30	41,7%	72	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>298</b>	<b>56,5%</b>	<b>229</b>	<b>43,5%</b>	<b>527</b>	<b>100,0%</b>

Tabelle 15 zeigt wiederum die Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie (einschl. Patientinnen ohne Angaben) gemäß Qualitätsindikator 3 an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr in nicht zertifizierten Kliniken. Hier wurden insgesamt 415 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV mit operativer Therapie behandelt. Insgesamt über alle Diagnosejahre erhielten 52,0% der Patientinnen eine makroskopisch vollständige Resektion – hier war Qualitätsindikator 3 erfüllt. 48,0% der Ovarialkarzinompatientinnen erhielten keine makroskopisch vollständige Tumorsektion oder hatten keine Angabe dazu.

*Tabelle 15: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion und ohne makroskopisch vollständiger Resektion (einschl. Patientinnen ohne Angabe) an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr für Nichtzentren*

		Makroskopisch vollständige Resektion					
		ja		nein/kA		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	39	51,3%	37	48,7%	76	100,0%
	2010	38	58,5%	27	41,5%	65	100,0%
	2011	27	48,2%	29	51,8%	56	100,0%
	2012	28	50,0%	28	50,0%	56	100,0%
	2013	28	50,0%	28	50,0%	56	100,0%
	2014	17	58,6%	12	41,4%	29	100,0%
	2015	10	34,5%	19	65,5%	29	100,0%
	2016	7	50,0%	7	50,0%	14	100,0%
	2017	7	70,0%	3	30,0%	10	100,0%
	2018	14	66,7%	7	33,3%	21	100,0%
	2019	1	33,3%	2	66,7%	3	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>216</b>	<b>52,0%</b>	<b>199</b>	<b>48,0%</b>	<b>415</b>	<b>100,0%</b>

Beim Vergleich der beiden Tabellen 14 und 15 wird ersichtlich, dass Qualitätsindikator 3 in Zentren etwas häufiger umgesetzt wurde als in Nichtzentren.

Folgende Abbildung 9 zeigt die Verhältnisse in Zentren und Nichtzentren nochmals im direkten Vergleich. Die Datenwerte können aus oben stehenden Tabellen 14 und 15 entnommen werden.

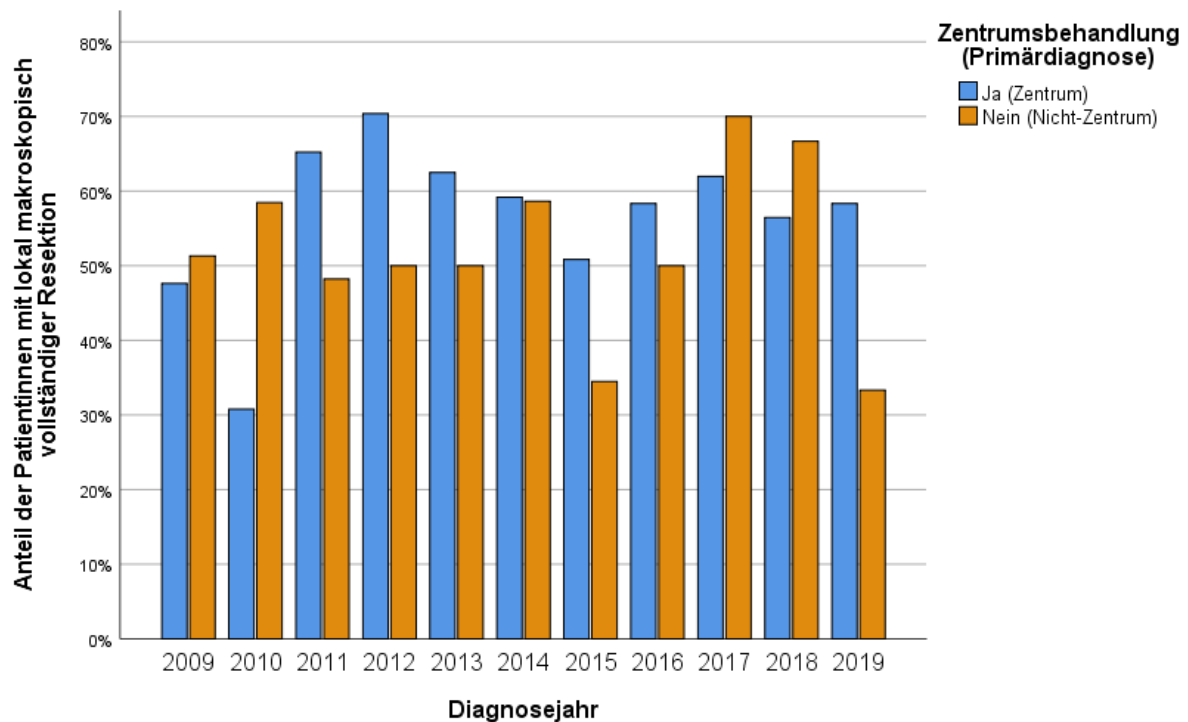


Abbildung 9: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 3 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr

Mit der Etablierung von Gynäkologischen Krebszentren im zeitlichen Verlauf wurde auch die Umsetzung von Qualitätsindikator 3 in Zentren besser und im Vergleich zu Nichtzentren der Anteil der Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion höher. Ausnahmen hiervon bildeten die Jahre 2017 und 2018, wobei die in diesen Jahren vergleichsweise geringen Fallzahlen in Nichtzentren zu beachten sind. Auch zu Beginn des Beobachtungszeitraums in den Jahren 2009 und 2010 übertraf der Anteil der lokal makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen in Nichtzentren den der lokal makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen in Zentren.

### 3.3.2.3 Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 3

Für die Überlebensanalysen wurden die Patientinnen ohne Angaben zum lokalen Residualtumor ausgeschlossen, somit existierten für den Vergleich des Gesamtüberlebens die beiden Gruppen der makroskopisch vollständig resezierten Patientinnen und die der nicht makroskopisch vollständig resezierten Patientinnen. Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Einflussgrößen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne makroskopisch vollständiger Resektion sowie die Verteilung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3. Zugleich sind die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson jeweils als p-Wert in der rechten Spalte dargestellt.

Tabelle 16: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 3 sowie im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 3

		Makroskopisch vollständige Resektion						Chi-Quadrat
		ja		nein		Gesamt		p-Wert
		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Alter bei Diagnose	<50	49	9,5%	13	5,7%	62	8,3%	
	50-59	127	24,7%	32	13,9%	159	21,4%	
	60-69	139	27,0%	60	26,1%	199	26,7%	
	70-79	146	28,4%	87	37,8%	233	31,3%	
	80+	53	10,3%	38	16,5%	91	12,2%	
CCI Charlson-Index	0	388	75,5%	145	63,0%	533	71,6%	<b>0,002</b>
	1	73	14,2%	52	22,6%	125	16,8%	
	2+	53	10,3%	33	14,3%	86	11,6%	
Histolog. Typ	Seröse Ca	408	79,4%	179	77,8%	587	78,9%	<b>&lt;0,001</b>
	Muzinöse Ca	21	4,1%	7	3,0%	28	3,8%	
	Endometr. Ca	32	6,2%	3	1,3%	35	4,7%	
	Klarzell. Ca	12	2,3%	1	0,4%	13	1,7%	
	Adenokarzinome	28	5,4%	36	15,7%	64	8,6%	
	andere Karzinome	13	2,5%	4	1,7%	17	2,3%	
andere								
Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	II	55	10,7%	2	0,9%	57	7,7%	<b>&lt;0,001</b>
	III	326	63,4%	86	37,4%	412	55,4%	
	IV	123	23,9%	95	41,3%	218	29,3%	

	X/kA	10	1,9%	47	20,4%	57	7,7%	
Grading	G1	10	1,9%	2	0,9%	12	1,6%	0,211
	G2	83	16,1%	28	12,2%	111	14,9%	
	G3/4	414	80,5%	194	84,3%	608	81,7%	
	GX/kA	7	1,4%	6	2,6%	13	1,7%	
Lymphgefäessinvasion	L0	167	32,5%	24	10,4%	191	25,7%	<0,001
	L1	264	51,4%	118	51,3%	382	51,3%	
	LkA	83	16,1%	88	38,3%	171	23,0%	
Veneninvasion	V0	312	60,7%	75	32,6%	387	52,0%	<0,001
	V1	113	22,0%	54	23,5%	167	22,4%	
	VkA	89	17,3%	101	43,9%	190	25,5%	
	Gesamt	514	100,0%	230	100,0%	744	100,0%	

Alle ausgewählten Confounder-Variablen außer Tumorigradung waren hoch signifikant bis sehr signifikant bezüglich der Verteilung auf die beiden Patientinnengruppen bzw. der Verteilung im Grundkollektiv.

Nachfolgend wurde das Gesamtüberleben der Gruppe mit makroskopisch vollständiger Resektion mit dem der Gruppe ohne makroskopisch vollständiger Resektion verglichen.

Tabelle 17 präsentiert jeweils die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für die beiden Gruppen bzw. für das gesamte Grundkollektiv für Qualitätsindikator 3.

Tabelle 17: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 3)

	Mittelwert <sup>a</sup>				Median	
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Makroskopisch vollständige Resektion						
ja	<b>5,5</b>	5,1	5,9	<b>5,3</b>	4,8	5,8
nein	<b>7,4</b>	6,3	8,6	<b>8,9</b>	5,7	12,0
Gesamt	<b>5,8</b>	5,4	6,2	<b>5,6</b>	5,1	6,1



Die mittlere Follow-up-Zeit der Patientinnen in der Grundgesamtheit betrug 5,8 Jahre (95%-KI: 5,4 – 6,2 Jahre), die mediane Follow-up-Zeit betrug 5,6 Jahre (95%-KI: 5,1 – 6,1 Jahre). Die Patientinnen ohne makroskopisch vollständige Resektion wiesen eine um 1,9 Jahre längere mittlere Follow-up-Zeit auf als die Gruppe der makroskopisch vollständig resezierten Patientinnen und eine um 3,6 Jahre längere mediane Follow-up-Zeit.

Die Abbildung 10 zeigt das Gesamtüberleben von Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion im direkten Vergleich zum Gesamtüberleben von Patientinnen der Gruppe ohne makroskopisch vollständige Resektion. Es wurde klar ersichtlich, dass Patientinnen, bei denen eine makroskopisch vollständige Resektion gelang, ein deutlich besseres Gesamtüberleben aufwiesen als Patientinnen, bei denen dies nicht gelang und ein makroskopischer Tumorrest lokal verblieben ist.

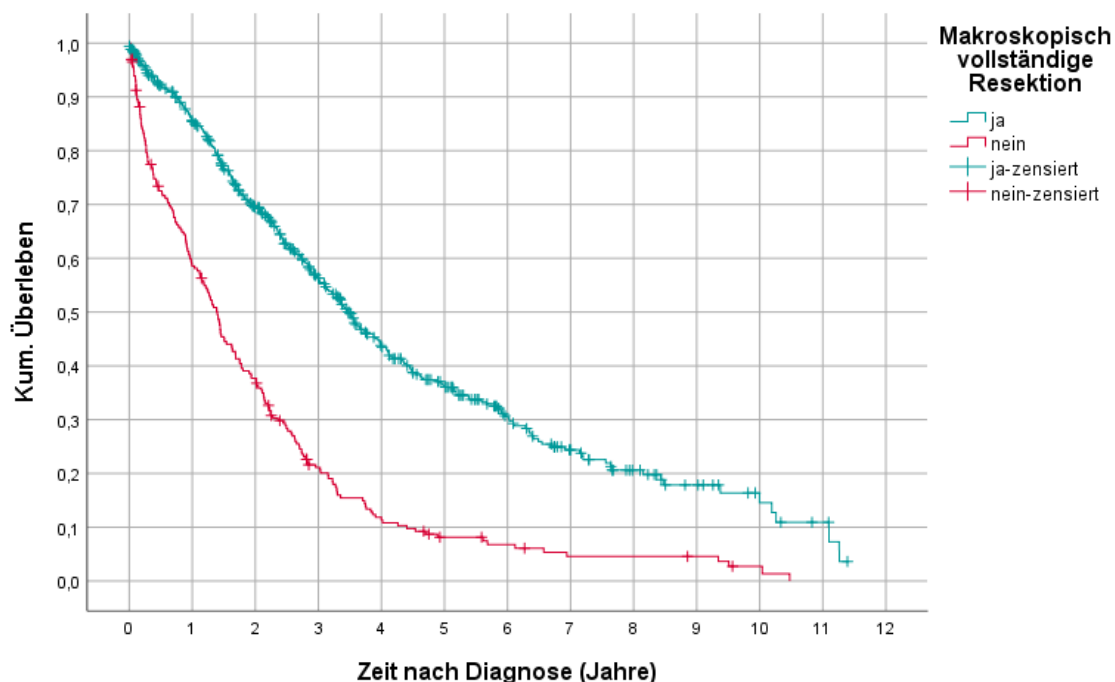


Abbildung 10: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 3

Insgesamt konnten von den 744 Patientinnen im Grundkollektiv (unter Ausschluss der Patientinnen ohne Angabe zum lokalen Residualtumor) 514 Patientinnen makroskopisch vollständig reseziert werden – davon verstarben 305 Patientinnen. Bei 230 Patientinnen gelang keine makroskopisch vollständige Resektion, davon verstarben 208 Patientinnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate der makroskopisch

vollständig resezierten Patientinnen betrug 36,0%, die der Patientinnen ohne makroskopisch vollständige Resektion betrug hingegen 8,1%. Die Mediane für das Gesamtüberleben sind in Tabelle 18 aufgeführt:

*Tabelle 18: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 3 und der Grundgesamtheit*

Makroskopisch vollständige Resektion	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
ja	<b>3,5</b>	3,1	3,9
nein	<b>1,4</b>	1,2	1,6
Gesamt	<b>2,6</b>	2,4	2,9

Die makroskopisch vollständig resezierten Patientinnen wiesen eine um 2,1 Jahre längere mediane Gesamtüberlebenszeit auf als die Patientinnen ohne makroskopisch vollständige Resektion.

Der Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Patientinnengruppen war höchst signifikant auf dem Niveau  $<0,001$ .

Folgende Tabelle 19 beinhaltet die Ergebnisse der risikoadjustierten Gesamtüberlebensanalyse – es wurde für die in Tabelle 16 in der linken Spalte aufgeführten Confounder-Variablen adjustiert. Diese sind Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion. Deren Verteilung auf die beiden Patientinnengruppen sowie im Grundkollektiv kann ebenfalls in Tabelle 16 nachgelesen werden.

Tabelle 19: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 3)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Makroskopisch vollständige Resektion	ja nein		1,000				1,000		
		<0,001	<b>2,585</b>	2,161	3,092	<0,001	<b>1,821</b>	1,480	2,240

Als Referenzgruppe wurde die Gruppe der Patientinnen definiert, bei denen eine makroskopisch vollständige Resektion gelang. Vor Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 2,585 (95%-KI: 2,161 – 3,092) und war höchst signifikant auf dem Niveau <0,001. Nach Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio nunmehr 1,821 (95%-KI: 1,480 – 2,240) und war weiterhin höchst signifikant auf dem Niveau <0,001. Das bedeutet, dass nach Risikoadjustierung die Sterberate der Patientinnen ohne makroskopisch vollständige Resektion noch um 82,1% erhöht war im Vergleich zu den makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen. Somit hatte die Patientinnengruppe mit lokal makroskopisch vollständiger Tumorsektion einen höchst signifikanten Gesamtüberlebensvorteil gegenüber der Patientinnengruppe ohne lokal makroskopisch vollständiger Resektion. Die Ergebnisse zeigten, dass eine makroskopisch vollständige Resektion einer makroskopisch inkompletten Resektion auch nach Risikoadjustierung deutlich überlegen ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen haben sich erwiesen: Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium und Lymphgefäßinvasion.

### 3.3.3 Qualitätsindikator 4 „Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom durch Gynäkoonkologen“

Qualitätsindikator 4 bezieht sich auf die Empfehlung der S3-Leitlinie, dass die definitive operative Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in einer dafür vorgesehenen Einrichtung durch einen Gynäkoonkologen erfolgen sollte (6). Das Qualitätsziel wurde so formuliert, dass im Falle dieser Diagnose so oft wie möglich die Operation durch einen Gynäkoonkologen durchgeführt wird (6). In der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 4 befanden sich Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV und operativer Therapie nach deren Abschluss (24).

Daraus sollten die Fälle ermittelt werden, deren definitive operative Therapie durch einen Gynäkoonkologen durchgeführt wurde (24). Da in den Arztbriefen keine Angaben dazu vorhanden waren, ob der durchführende Operateur über diese Zusatzbezeichnung verfügte, noch im Basisdatensatz des Krebsregisters dazu Informationen dazu erhoben wurden, musste man davon ausgehen, dass in Gynäkologischen Krebszentren die definitive operative Therapie immer durch einen Gynäkoonkologen erfolgte – der Qualitätsindikator wäre also in Zentren immer zu 100% erfüllt. In Nichtzentren war eine Auswertung zur Umsetzung des Qualitätsindikators wegen oben genannter Gründe nicht möglich. Auch weitere Auswertungen konnten wegen diesen Gründen der fehlenden Informationen nicht durchgeführt werden.

### 3.3.4 Qualitätsindikator 5 „Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“

Qualitätsindikator 5 entstand durch die Empfehlung der Leitlinie, dass als Therapiefolge zuerst die Primäroperation und dann die Chemotherapie im Sinne einer postoperativen Chemotherapie erfolgen sollte (6). Das abgeleitete Qualitätsziel lautet demnach, dass möglichst häufig im Falle eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms und damit verbundener Chemotherapie eine postoperative Chemotherapie durchgeführt wird (6). Die Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 umfasste Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) mit operativer Therapie und Chemotherapie (24). Daraus wurden die Patientinnen ermittelt, bei denen eine ausschließlich postoperative Chemotherapie stattfand, die also leitliniengerecht gemäß Qualitätsindikator 5 behandelt wurden sowie die Patientinnen, bei denen eine nicht ausschließlich postoperative Chemotherapie durchgeführt wurde (zum Beispiel Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten oder eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Intervall-OP und postoperativer Chemotherapie). Die Informationen dazu stammten aus den Angaben zur Primäroperation, zum Stadium und zur primären Chemotherapie.

#### 3.3.4.1 Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5

Im Folgenden ist Tabelle 20 mit den absoluten Anzahlen und relativen Anteilen der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 an der Grundgesamtheit pro Diagnosejahr dargestellt. Dieses Grundkollektiv bestand aus

754 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und operativer Therapie sowie Chemotherapie. Insgesamt über alle Diagnosejahre hatten 92,6% der Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms FIGO IIB-IV eine Primäroperation gefolgt von einer postoperativen Chemotherapie – somit war Qualitätsindikator 5 in 92,6% der Fälle erfüllt.

*Tabelle 20: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr*

		Primär nur postoperative Chemotherapie					
		ja nur postoperativ		nein nicht nur postoperativ		Gesamt	
		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr	2009	70	94,6%	4	5,4%	74	100,0%
	2010	83	96,5%	3	3,5%	86	100,0%
	2011	65	98,5%	1	1,5%	66	100,0%
	2012	66	93,0%	5	7,0%	71	100,0%
	2013	63	91,3%	6	8,7%	69	100,0%
	2014	56	98,2%	1	1,8%	57	100,0%
	2015	62	87,3%	9	12,7%	71	100,0%
	2016	64	92,8%	5	7,2%	69	100,0%
	2017	65	95,6%	3	4,4%	68	100,0%
	2018	58	81,7%	13	18,3%	71	100,0%
	2019	46	88,5%	6	11,5%	52	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>698</b>	<b>92,6%</b>	<b>56</b>	<b>7,4%</b>	<b>754</b>	<b>100,0%</b>

Qualitätsindikator 5 wurde innerhalb aller Diagnosejahre von 2009-2019 im Grundkollektiv sehr gut umgesetzt, auffällig waren lediglich die Jahre 2015, 2018 und 2019, in denen verhältnismäßig weniger ausschließlich postoperative Chemotherapien durchgeführt wurden.

#### *3.3.4.2 Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren*

Nachfolgend sind zwei Tabellen 21 und 22 aufgeführt, die jeweils die Umsetzung von Qualitätsindikator 5 in Gynäkologischen Krebszentren und in nicht zertifizierten Kliniken repräsentieren.

Tabelle 21 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit und ohne ausschließlich postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr in Gynäkologischen Krebszentren. Insgesamt wurden 429 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) mit operativer Therapie und Chemotherapie in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum behandelt. Insgesamt über alle Diagnosejahre erhielten davon 93,2% eine ausschließlich postoperative Chemotherapie – Qualitätsindikator 5 war also demnach insgesamt bei 93,2% der in Zentren behandelten Patientinnen erfüllt.

*Tabelle 21: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr für Zentren*

		Primär nur postoperative Chemotherapie					
		ja nur postoperativ		nein nicht nur postoperativ		Gesamt	
		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr	2009	18	100,0%	0	0,0%	18	100,0%
	2010	33	100,0%	0	0,0%	33	100,0%
	2011	20	100,0%	0	0,0%	20	100,0%
	2012	20	90,9%	2	9,1%	22	100,0%
	2013	24	100,0%	0	0,0%	24	100,0%
	2014	41	100,0%	0	0,0%	41	100,0%
	2015	44	93,6%	3	6,4%	47	100,0%
	2016	55	93,2%	4	6,8%	59	100,0%
	2017	58	95,1%	3	4,9%	61	100,0%
	2018	44	80,0%	11	20,0%	55	100,0%
	2019	43	87,8%	6	12,2%	49	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>400</b>	<b>93,2%</b>	<b>29</b>	<b>6,8%</b>	<b>429</b>	<b>100,0%</b>

Auffällig waren wiederum die Jahre 2018 und 2019, in denen der Qualitätsindikator verglichen zu den anderen Diagnosejahren weniger häufig erfüllt wurde.

Tabelle 22 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit und ohne ausschließlich postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr in nicht zertifizierten Krankenhäusern.

Insgesamt wurden 325 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) mit operativer Therapie und Chemotherapie in einer nicht zertifizierten Klinik behandelt. Insgesamt über alle Diagnosejahre erhielten davon 91,7% eine ausschließlich postoperative Chemotherapie – Qualitätsindikator 5 war also demnach insgesamt bei 91,7% der in nicht zertifizierten Kliniken behandelten Patientinnen erfüllt.

*Tabelle 22: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr für Nichtzentren*

		Primär nur postoperative Chemotherapie					
		ja nur postoperativ		nein nicht nur postoperativ		Gesamt	
		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr	2009	52	92,9%	4	7,1%	56	100,0%
	2010	50	94,3%	3	5,7%	53	100,0%
	2011	45	97,8%	1	2,2%	46	100,0%
	2012	46	93,9%	3	6,1%	49	100,0%
	2013	39	86,7%	6	13,3%	45	100,0%
	2014	15	93,8%	1	6,3%	16	100,0%
	2015	18	75,0%	6	25,0%	24	100,0%
	2016	9	90,0%	1	10,0%	10	100,0%
	2017	7	100,0%	0	0,0%	7	100,0%
	2018	14	87,5%	2	12,5%	16	100,0%
	2019	3	100,0%	0	0,0%	3	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>298</b>	<b>91,7%</b>	<b>27</b>	<b>8,3%</b>	<b>325</b>	<b>100,0%</b>

In Nichtzentren sind die Jahre 2013, 2015 und 2018 auffällig. In diesen Jahren wurde der Qualitätsindikator vergleichsweise weniger häufig umgesetzt.

Beim Vergleich der Tabellen 21 und 22 wird deutlich, dass Qualitätsindikator 5 in Zentren wie auch in Nichtzentren über alle Diagnosejahre hinweg zu beinahe gleich hohen Anteilen zuverlässig umgesetzt wurde. Ein Unterschied in der Umsetzung zeigt sich lediglich bei Betrachtung der einzelnen Diagnosejahre im Vergleich.

Der Sachverhalt wird in folgendem Diagramm (Abbildung 11) nochmals veranschaulicht – es zeigt die Umsetzung des Qualitätsindikators 5 im direkten Vergleich für Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr. Die genauen Datenwerte können aus den jeweiligen Tabellen 21 und 22 entnommen werden.

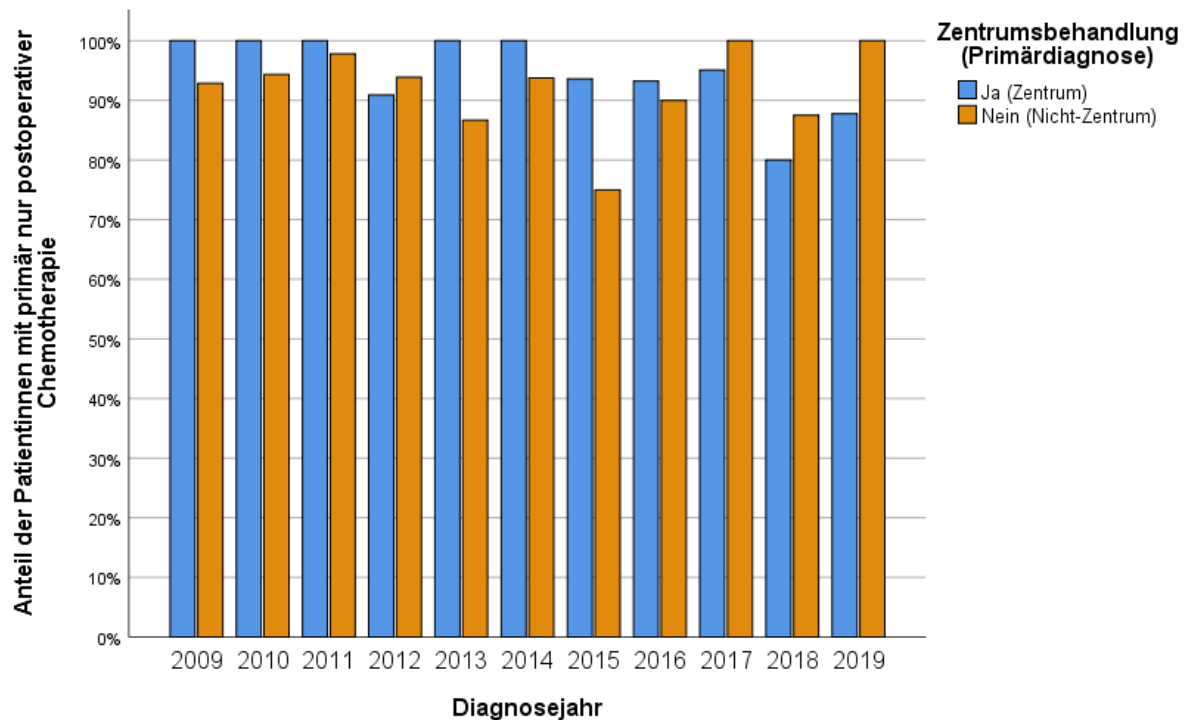


Abbildung 11: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 5 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr

In Abbildung 11 wird deutlich, dass bis zum Jahr 2016 die zentrumsbehandelten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV und operativer Therapie sowie Chemotherapie häufiger eine ausschließlich postoperative Chemotherapie erhielten als Patientinnen, die in Nichtzentren behandelt wurden. Auffällig ist die Tatsache, dass sich dieser Umstand im Jahr 2017 änderte und ab da nichtzentrumsbehandelte Patientinnen häufiger eine leitliniengerechte Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 erhielten als zentrumsbehandelte Patientinnen.

### 3.3.4.3 Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5

Folgende Tabelle 23 zeigt die Verteilung der Einflussgrößen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 sowie die Verteilung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator



5. Zudem sind die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson jeweils als p-Wert angegeben.

Tabelle 23: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 5 sowie im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 5

		Primär nur postoperative Chemotherapie						Chi- Quadrat
		ja nur postoperativ		nein nicht nur postoperativ		Gesamt		
		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Alter bei Diagnose	<50	71	10,2%	7	12,5%	78	10,3%	0,100
	50-59	161	23,1%	12	21,4%	173	22,9%	
	60-69	201	28,8%	23	41,1%	224	29,7%	
	70-79	211	30,2%	14	25,0%	225	29,8%	
	80+	54	7,7%	0	0,0%	54	7,2%	
CCI Charlson-Index	0	525	75,2%	41	73,2%	566	75,1%	0,575
	1	105	15,0%	11	19,6%	116	15,4%	
	2+	68	9,7%	4	7,1%	72	9,5%	
Histolog. Typ	Seröse Ca	561	80,4%	45	80,4%	606	80,4%	0,052
	Muzinöse Ca	24	3,4%	0	0,0%	24	3,2%	
	Endometr. Ca	34	4,9%	0	0,0%	34	4,5%	
	Klarzell. Ca	12	1,7%	0	0,0%	12	1,6%	
	Adenokarzinome andere	58	8,3%	10	17,9%	68	9,0%	
	Karzinome andere	9	1,3%	1	1,8%	10	1,3%	
Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	II	45	6,4%	0	0,0%	45	6,0%	<b>&lt;0,001</b>
	III	409	58,6%	20	35,7%	429	56,9%	
	IV	195	27,9%	25	44,6%	220	29,2%	
	X/kA	49	7,0%	11	19,6%	60	8,0%	
Grading	G1	10	1,4%	0	0,0%	10	1,3%	0,165
	G2	114	16,3%	5	8,9%	119	15,8%	
	G3/4	554	79,4%	51	91,1%	605	80,2%	
	GX/kA	20	2,9%	0	0,0%	20	2,7%	
Lymphgefäessinvasion	L0	180	25,8%	13	23,2%	193	25,6%	<b>0,010</b>
	L1	356	51,0%	20	35,7%	376	49,9%	
	LkA	162	23,2%	23	41,1%	185	24,5%	
Veneninvasion	V0	360	51,6%	22	39,3%	382	50,7%	<b>0,047</b>

V1	157	22,5%	11	19,6%	168	22,3%
VkA	181	25,9%	23	41,1%	204	27,1%
Gesamt	698	100,0%	56	100,0%	754	100,0%

Als signifikant bezüglich der Verteilung der Confounder-Variablen auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 haben sich herausgestellt: pathologisches/postoperatives FIGO-Stadium, Lymphgefäß- und Veneninvasion.

Im Folgenden wurde das Gesamtüberleben der Gruppe mit ausschließlich postoperativer Chemotherapie mit dem Gesamtüberleben der Gruppe mit nicht nur postoperativen Chemotherapien verglichen.

Aus Tabelle 24 sind jeweils die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für die Gruppen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 sowie für das gesamte Grundkollektiv für Qualitätsindikator 5 zu entnehmen.

Tabelle 24: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 5)

	Mittelwert <sup>a</sup>			Median		
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Primär nur postoperative Chemotherapie						
ja nur postoperativ	<b>6,0</b>	5,7	6,4	<b>5,9</b>	5,2	6,6
nein nicht nur postoperativ	<b>4,2</b>	3,4	5,0	<b>4,4</b>	3,0	5,8
Gesamt	<b>6,0</b>	5,6	6,3	<b>5,8</b>	5,2	6,4

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

Die mittlere Follow-up-Zeit der Patientinnen in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 betrug demnach 6,0 Jahre (95%-KI: 5,6 – 6,3 Jahre), die mediane Follow-up-Zeit betrug 5,8 Jahre (95%-KI: 5,2 – 6,4 Jahre). Die Gruppe der leitliniengerecht behandelten Patientinnen wies eine deutlich längere mittlere und mediane Follow-up-Zeit auf als die Gruppe der nicht leitlinienkonform therapierten Patientinnen.

Abbildung 12 zeigt das Gesamtüberleben von Patientinnen mit und ohne ausschließlich postoperativer Chemotherapie im direkten Vergleich. Es wird deutlich, dass Patientinnen mit leitliniengerechter Therapie im Schnitt länger überlebten als Patientinnen, bei denen nicht leitlinienkonform behandelt wurde.

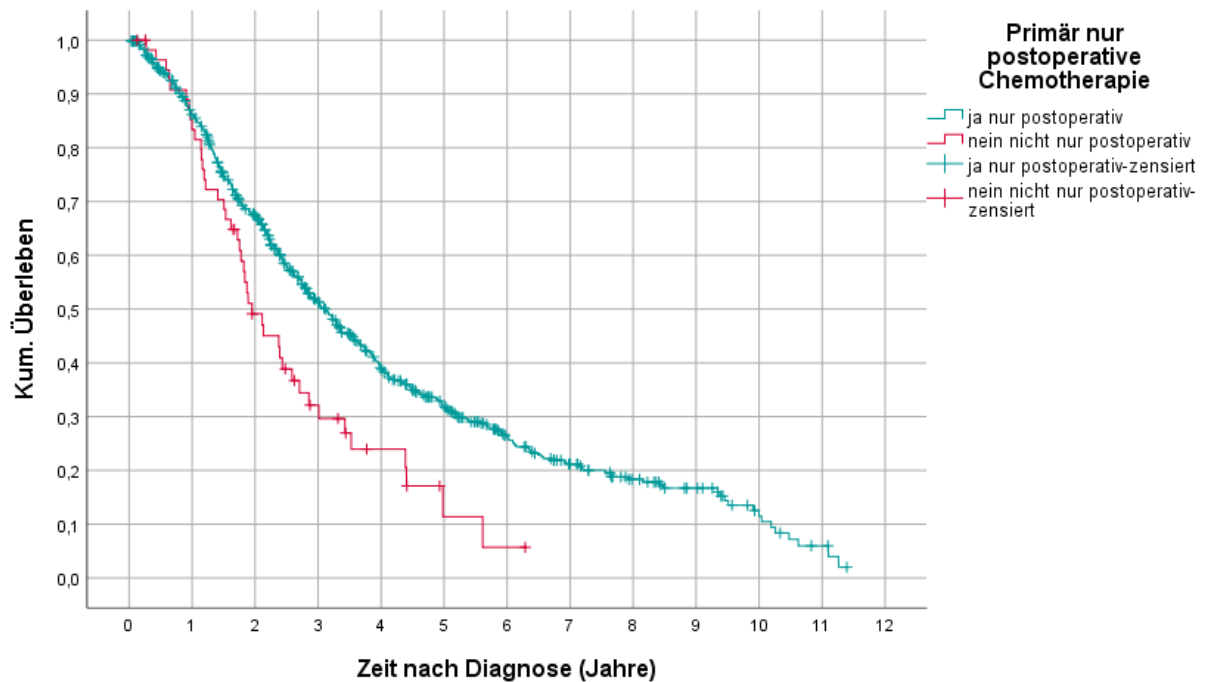


Abbildung 12: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5

Insgesamt wurden von den insgesamt 754 Patientinnen 698 ausschließlich einer postoperativen Chemotherapie zugeführt, wovon 463 Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben. 56 Patientinnen wurden nicht nur postoperativ chemotherapiert, 42 von ihnen verstarben. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit leitliniengerechter Therapie betrug 31,8%, die der Patientinnen ohne leitliniengerechte Therapie betrug 11,4%. Bezüglich der medianen Überlebenszeiten sei auf die folgende Tabelle 25 verwiesen:

Tabelle 25: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 5 und der Grundgesamtheit

	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Primär nur postoperative Chemotherapie			
ja nur postoperativ	<b>3,1</b>	2,8	3,4
nein nicht nur postoperativ	<b>2,0</b>	1,4	2,5
Gesamt	<b>3,0</b>	2,7	3,3

Die Gruppe der leitliniengerecht therapierten Patientinnen wiesen eine um ein Jahr längere mediane Gesamtüberlebenszeit auf als die Gruppe der nicht nur postoperativ chemotherapierten Patientinnen.

Der Log-Rank-Test lieferte einen sehr signifikanten Überlebensvorteil der Patientinnengruppe mit primär nur postoperativer Chemotherapie gegenüber der Patientinnengruppe ohne leitliniengerechte Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 ( $p=0,002$ ).

Nachfolgend seien die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression zur risikoadjustierten Überlebensanalyse in der Tabelle 26 präsentiert – als Confounder-Variablen wurden die in Tabelle 23 aufgeführten Variablen definiert, deren Verteilung auf die beiden Patientinnengruppen ebenfalls in Tabelle 23 aufgeführt ist. Somit wurde adjustiert für das Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, für den histologischen Typ, für postoperatives FIGO-Stadium, Grading und Lymphgefäß- sowie Veneninvasion.

Tabelle 26: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 5)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primär nur postoperative Chemotherapie	ja		1,000				1,000		
	nein	0,002	<b>1,642</b>	1,194	2,259	0,018	<b>1,496</b>	1,072	2,087

Als Referenzgruppe wurde die Gruppe der Patientinnen definiert, die eine leitliniengerechte Therapie nach Qualitätsindikator 5 erhielten. Vor Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 1,642 (95%-KI: 1,194 - 2,259) und war signifikant auf dem Niveau 0,002. Nach Risikoadjustierung war die Sterberate der nicht nur postoperativ chemotherapierten Patientinnen weiterhin signifikant um nunmehr 49,6% (HR=1,496, 95%-KI: 1,072 - 2,087) erhöht gegenüber der ausschließlich postoperativ chemotherapierten Patientinnen (p=0,018). Somit ist eine primär nur postoperative Chemotherapie auch nach Risikoadjustierung der nicht nur postoperativen Chemotherapie überlegen und bot den Patientinnen einen Überlebensvorteil bezüglich ihres Gesamtüberlebens. Die Ergebnisse zeigten, dass eine leitliniengerechte Therapie gemäß Qualitätsindikator 5 im Hinblick auf das Gesamtüberleben einer nicht leitlinienkonformen Therapie, im Sinne einer nicht nur postoperativen Chemotherapie, vorzuziehen ist. Als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen haben sich erwiesen: Alter bei Diagnose, histologischer Typ, postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium und Lymphgefäßinvasion.

### 3.3.4.3.1 Ausschluss frühverstorbener Patientinnen

Es handelte sich lediglich um eine Patientin aus der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5, die innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach Diagnosestellung verstarb.

Tabelle 27 zeigt die Umsetzung des Qualitätsindikators 5 in der Grundgesamtheit ohne die frühverstorbene Patientin nach Diagnosejahr – die relativen Anteile änderten sich im Vergleich zu vorher nicht.

*Tabelle 27: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen*

		Primär nur postoperative Chemotherapie					
		ja nur postoperativ		nein nicht nur postoperativ		Gesamt	
		Anzahl als		Anzahl als		Anzahl als	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	70	94,6%	4	5,4%	74	100,0%
	2010	83	96,5%	3	3,5%	86	100,0%
	2011	65	98,5%	1	1,5%	66	100,0%
	2012	66	93,0%	5	7,0%	71	100,0%
							56/121

2013	63	91,3%	6	8,7%	69	100,0%
2014	55	98,2%	1	1,8%	56	100,0%
2015	62	87,3%	9	12,7%	71	100,0%
2016	64	92,8%	5	7,2%	69	100,0%
2017	65	95,6%	3	4,4%	68	100,0%
2018	58	81,7%	13	18,3%	71	100,0%
2019	46	88,5%	6	11,5%	52	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>697</b>	<b>92,6%</b>	<b>56</b>	<b>7,4%</b>	<b>753</b>	<b>100,0%</b>

Abbildung 13 dient zum Abschluss zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Umsetzung von Qualitätsindikator 5 in Zentren und Nichtzentren über die Zeit, hier nach Ausschluss der frühverstorbenen Patientin. Es machte sich kein Unterschied nach Ausschluss jener Patientin im Vergleich zu vorher bemerkbar.

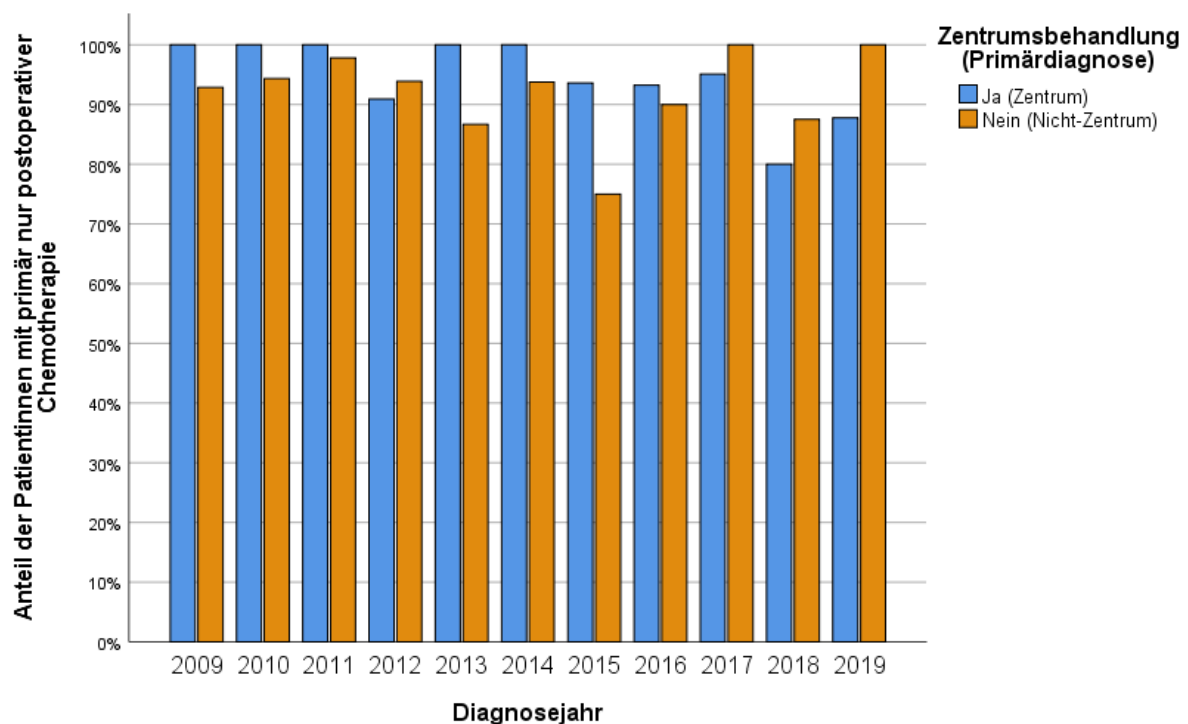


Abbildung 13: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 5 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen

### 3.3.5 Qualitätsindikator 7 „Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom“

Qualitätsindikator 7 entstand aus der Empfehlung, dass Patientinnen, bei denen ein Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC diagnostiziert wurde, eine platinhaltige Chemotherapie über sechs Zyklen erhalten sollten (6). Das davon abgeleitete Qualitätsziel besagt, dass so oft als möglich bei diesen Patientinnen eine platinhaltige Chemotherapie durchzuführen ist (6). Die Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 umfasste Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA-IB Grad 3 und FIGO IC (25). Daraus wurden die Patientinnen ermittelt, die eine platinhaltige Chemotherapie erhielten, die also Carboplatin oder Cisplatin verabreicht bekamen. Die Informationen dazu stammten aus den Angaben zu den Stadien und Tumorgrading sowie aus den Daten zur Chemotherapie aus den Arztbriefen und aus dem Krebsregister.

#### 3.3.5.1 Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7

Tabelle 28 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie und ohne primärer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 pro Diagnosejahr. Die platinhaltig chemotherapierten Patientinnen waren demnach die Patientinnen mit leitliniengerechter Therapie gemäß dem hier behandelten Qualitätsindikator und die Patientinnen ohne primäre Chemotherapie die Gruppe ohne leitliniengerechter Therapie. In der Grundgesamtheit existierten keine Patientinnen, die zwar eine primäre Chemotherapie erhielten, aber kein Carboplatin bzw. Cisplatin erhielten. Das Grundkollektiv bestand aus 157 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC. Insgesamt über alle Diagnosejahre war Qualitätsindikator 7 in 74,5% der Fälle erfüllt – diese Patientinnen erhielten eine platinhaltige Chemotherapie mit Carboplatin oder Cisplatin. 25,5% der Patientinnen erhielten keine primäre Chemotherapie. Auffällig war, dass Qualitätsindikator 7 von Beginn an ab 2009 gut umgesetzt wurde und bis auf wenige Schwankungen konstant blieb bzgl. seiner Umsetzung. Zu beachten sind jedoch die eher geringen Fallzahlen, die dem kleinen Grundkollektiv geschuldet sind.

Tabelle 28: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie und ohne primärer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 nach Diagnosejahr

		Primäre Chemotherapie platinhaltig					
		Primär Carboplatin/Cisplatin		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		ja					
Diagnosejahr	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	
2009	10	83,3%	2	16,7%	12	100,0%	
2010	12	80,0%	3	20,0%	15	100,0%	
2011	10	83,3%	2	16,7%	12	100,0%	
2012	16	80,0%	4	20,0%	20	100,0%	
2013	8	88,9%	1	11,1%	9	100,0%	
2014	7	70,0%	3	30,0%	10	100,0%	
2015	12	80,0%	3	20,0%	15	100,0%	
2016	9	69,2%	4	30,8%	13	100,0%	
2017	10	76,9%	3	23,1%	13	100,0%	
2018	15	83,3%	3	16,7%	18	100,0%	
2019	8	40,0%	12	60,0%	20	100,0%	
<b>Gesamt</b>	<b>117</b>	<b>74,5%</b>	<b>40</b>	<b>25,5%</b>	<b>157</b>	<b>100,0%</b>	

### 3.3.5.2 Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren

Im Folgenden werden wieder zwei Tabellen 29 und 30 aufgeführt, die jeweils die Umsetzung von Qualitätsindikator 7 in Gynäkologischen Krebszentren und in nicht zertifizierten Kliniken repräsentieren.

Tabelle 29 zeigt die Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 7 an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 nach Diagnosejahr in Gynäkologischen Krebszentren. Insgesamt wurden 98 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum behandelt. Insgesamt über alle Diagnosejahre war Qualitätsindikator 7 bei 69,4% der in Zentren behandelten Patientinnen erfüllt. 30,6% der zentrumsbehandelten Patientinnen erhielten keine primäre Chemotherapie.



Tabelle 29: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie und ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 nach Diagnosejahr für Zentren

		Primäre Chemotherapie platinhaltig					
		Primär Carboplatin/Cisplatin		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		ja					
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	3	75,0%	1	25,0%	4	100,0%
	2010	3	75,0%	1	25,0%	4	100,0%
	2011	4	66,7%	2	33,3%	6	100,0%
	2012	4	57,1%	3	42,9%	7	100,0%
	2013	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
	2014	5	71,4%	2	28,6%	7	100,0%
	2015	9	90,0%	1	10,0%	10	100,0%
	2016	7	63,6%	4	36,4%	11	100,0%
	2017	9	81,8%	2	18,2%	11	100,0%
	2018	12	80,0%	3	20,0%	15	100,0%
	2019	8	42,1%	11	57,9%	19	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>68</b>	<b>69,4%</b>	<b>30</b>	<b>30,6%</b>	<b>98</b>	<b>100,0%</b>

Tabelle 30 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 7 an der Grundgesamtheit für den hier betrachteten Qualitätsindikator nach Diagnosejahr in nicht zertifizierten Krankenhäusern. Insgesamt wurden 59 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC in einem nicht als Gynäkologisches Krebszentrum zertifizierten Krankenhaus behandelt. Insgesamt über alle Diagnosejahre erhielten davon 83,1% eine platinhaltige Chemotherapie, 16,9% erhielten keine primäre Chemotherapie. Der Qualitätsindikator war also in 83,1% der Fälle in nicht zertifizierten Kliniken erfüllt. Zu beachten sind allerdings wieder die geringen Fallzahlen, die einen Vergleich der einzelnen Diagnosejahre untereinander erschweren.

Tabelle 30: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie und ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 nach Diagnosejahr für Nichtzentren

		Primäre Chemotherapie platinhaltig					
		Primär Carboplatin/Cisplatin		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		ja					
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
Diagnosejahr	2009	7	87,5%	1	12,5%	8	100,0%
	2010	9	81,8%	2	18,2%	11	100,0%
	2011	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
	2012	12	92,3%	1	7,7%	13	100,0%
	2013	4	80,0%	1	20,0%	5	100,0%
	2014	2	66,7%	1	33,3%	3	100,0%
	2015	3	60,0%	2	40,0%	5	100,0%
	2016	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
	2017	1	50,0%	1	50,0%	2	100,0%
	2018	3	100,0%	0	0,0%	3	100,0%
	2019	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>49</b>	<b>83,1%</b>	<b>10</b>	<b>16,9%</b>	<b>59</b>	<b>100,0%</b>

Beim Vergleich der beiden Tabellen 29 und 30 zur Umsetzung in Zentren und in Nichtzentren fällt auf, dass Qualitätsindikator 7 in beiden Fällen zuverlässig und sehr gut erfüllt wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass die Erfüllung in Nichtzentren höher war – an dieser Stelle sei jedoch nochmals auf die Tatsache hingewiesen, dass es sich um vergleichsweise wenige Fallzahlen handelt und somit Vergleiche schwieriger sind.

Dieser Vergleich sei trotzdem in folgendem Diagramm (Abbildung 14) nochmal veranschaulicht. Es zeigt die Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr – die genauen Datenwerte sind oben stehenden Tabellen 29 und 30 zu entnehmen:

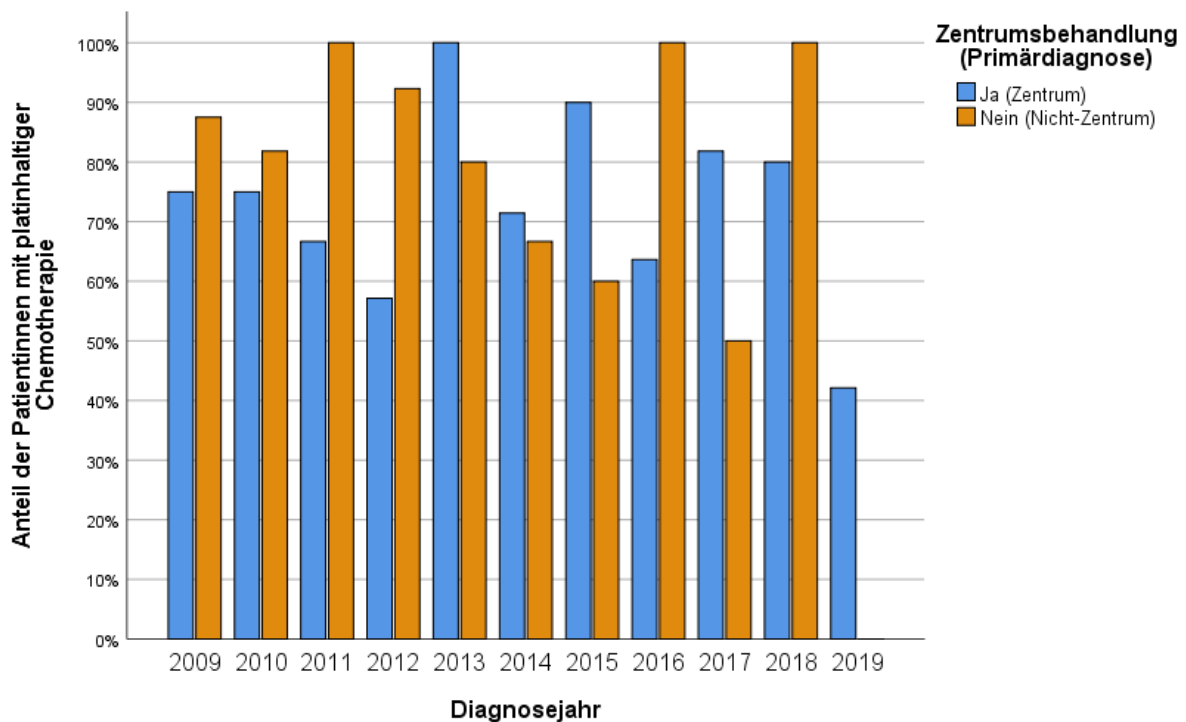


Abbildung 14: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 7 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr

In Abbildung 14 wird deutlich, dass Qualitätsindikator 7 anfangs in Nichtzentren besser umgesetzt wurde und sich diese Tatsache ab dem Jahr 2013 wendete. Ab dann wurde er bis auf die Jahre 2016 und 2018 in Zentren besser umgesetzt.

### 3.3.5.3 Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 7

Tabelle 31 zeigt die Verteilung der Einflussgrößen für das Gesamtüberleben auf die beiden Patientinnengruppen sowie die Verteilung in der Grundgesamtheit. Außerdem sind die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson als p-Wert angegeben.

Tabelle 31: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 7 sowie im Grundkollektiv

		Primäre Chemotherapie platinhaltig						Chi- Quadrat	p-Wert
		Primär Carboplatin/Cisplatin		keine primäre Chemotherapie		Gesamt			
		ja							
		Anzahl als Spalten (%)		Anzahl als Spalten (%)		Anzahl als Spalten (%)			
		Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)		
Alter bei Diagnose	<50	20	17,1%	5	12,5%	25	15,9%	0,195	
	50-59	39	33,3%	12	30,0%	51	32,5%		
	60-69	33	28,2%	10	25,0%	43	27,4%		
	70-79	24	20,5%	10	25,0%	34	21,7%		
	80+	1	0,9%	3	7,5%	4	2,5%		
CCI Charlson-Index	0	85	72,6%	28	70,0%	113	72,0%	0,297	
	1	16	13,7%	9	22,5%	25	15,9%		
	2+	16	13,7%	3	7,5%	19	12,1%		
Histolog. Typ	Seröse Ca	58	49,6%	21	52,5%	79	50,3%	0,911	
	Muzinöse Ca	11	9,4%	3	7,5%	14	8,9%		
	Endometr. Ca	18	15,4%	7	17,5%	25	15,9%		
	Klarzell. Ca	18	15,4%	4	10,0%	22	14,0%		
	Adenokarzinome andere	11	9,4%	4	10,0%	15	9,6%		
	Karzinome andere	1	0,9%	1	2,5%	2	1,3%		
Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	IA	38	32,5%	15	37,5%	53	33,8%	0,528	
	IB	3	2,6%	0	0,0%	3	1,9%		
	IC	76	65,0%	25	62,5%	101	64,3%		
Grading	G1	8	6,8%	5	12,5%	13	8,3%	0,148	
	G2	36	30,8%	8	20,0%	44	28,0%		
	G3/4	73	62,4%	26	65,0%	99	63,1%		
	GX/kA	0	0,0%	1	2,5%	1	0,6%		
Lymphgefäessinvasion	L0	89	76,1%	36	90,0%	125	79,6%	0,100	
	L1	9	7,7%	0	0,0%	9	5,7%		
	LkA	19	16,2%	4	10,0%	23	14,6%		
Veneninvasion	V0	93	79,5%	36	90,0%	129	82,2%	0,253	
	V1	4	3,4%	0	0,0%	4	2,5%		
	VkA	20	17,1%	4	10,0%	24	15,3%		
	Gesamt	117	100,0%	40	100,0%	157	100,0%		

Keine der ausgewählten Confounder-Variablen stellte sich als signifikant bzgl. der Verteilung auf die beiden Patientinnengruppen bzw. der Verteilung im Grundkollektiv heraus.

Im Folgenden wurde das Gesamtüberleben der Gruppe mit platinhaltiger Chemotherapie mit dem Gesamtüberleben der Gruppe ohne primäre Chemotherapie verglichen.

Aus Tabelle 32 können jeweils die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für die beiden Patientinnengruppen sowie für das Grundkollektiv entnommen werden.

Tabelle 32: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 7)

	Mittelwert <sup>a</sup>				Median	
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Primäre Chemotherapie platinhaltig	<b>4,5</b>	3,9	5,0	<b>4,1</b>	3,5	4,7
ja						
keine primäre Chemotherapie	<b>3,0</b>	2,0	4,0	<b>2,1</b>	,0	4,5
Gesamt	<b>4,1</b>	3,6	4,6	<b>4,1</b>	3,5	4,6

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

Die mittlere Follow-up-Zeit der Patientinnen in der Grundgesamtheit betrug demnach 4,1 Jahre (95%-KI: 3,6 – 4,6 Jahre), die mediane Follow-up-Zeit betrug ebenfalls 4,1 Jahre (95%-KI: 3,5 – 4,6 Jahre). Die Gruppe der platinhaltig chemotherapierten Patientinnen wiesen eine um 1,5 Jahre längere mittlere Follow-up-Zeit auf als die Gruppe ohne primäre Chemotherapie, die mediane Follow-up-Zeit war um 2 Jahre länger.

Abbildung 15 zeigt das Gesamtüberleben von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC und platinhaltiger Chemotherapie im direkten Vergleich zum Gesamtüberleben von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC und ohne primäre Chemotherapie.

Es wird deutlich, dass vor allem ab einem Zeitraum von ca. 5,3 Jahren nach Diagnose die Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie einen deutlichen Überlebensvorteil hatten gegenüber den Patientinnen ohne primäre Chemotherapie. Auch zu Beginn bis zu einem Zeitraum von drei Jahren nach Diagnose ist ein Überlebensvorteil feststellbar.

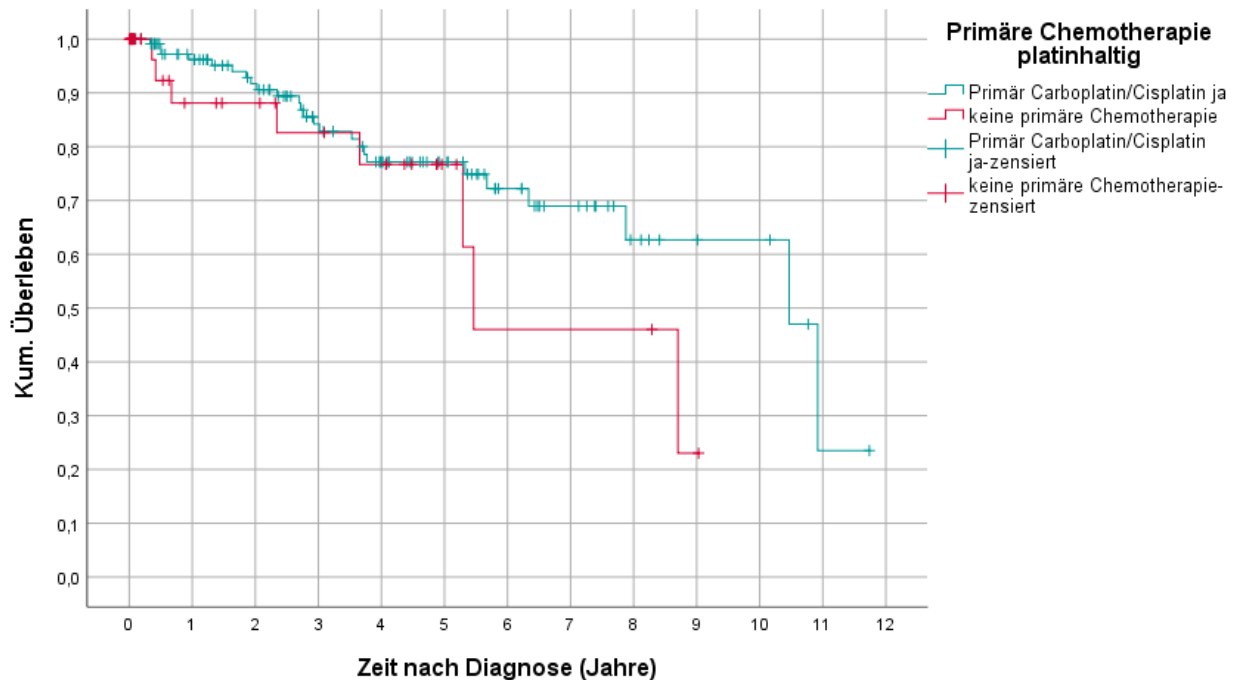


Abbildung 15: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 7

Insgesamt wurden von den 157 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC 117 Patientinnen mittels einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt, davon verstarben 25 Patientinnen. 40 Patientinnen aus dem Grundkollektiv erhielten keine primäre Chemotherapie, davon verstarben 8 Patientinnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate der platinhaltig chemotherapierten Patientinnen betrug 77,2%, die der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie betrug 76,7%.

Tabelle 33 stellt wieder die Mediane für das Gesamtüberleben der beiden Gruppen sowie der Grundgesamtheit dar:

Tabelle 33: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 7 und der Grundgesamtheit

Primäre Chemotherapie platinhaltig	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Primär Carboplatin/Cisplatin ja	<b>10,5</b>	8,2	12,7
keine primäre Chemotherapie	<b>5,5</b>	2,4	8,6
Gesamt	<b>10,5</b>	7,2	13,7

Die Gruppe der Patientinnen, die eine platinhaltige Chemotherapie erhielten, wiesen eine um 5 Jahre längere mediane Gesamtüberlebenszeit auf als die Gruppe der Patientinnen, die keine primäre Chemotherapie erhielten.

Der Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $p=0,227$ ).

Nachfolgend seien wieder die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression zur risikoadjustierten Überlebensanalyse präsentiert (Tabelle 34). Als Confounder wurden die in oben stehender Tabelle 31 aufgeführten Variablen verwendet und für diese adjustiert. Diese waren Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion.

Tabelle 34: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 7)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie platinhaltig	ja		1,000				1,000		
	nein	0,232	<b>1,637</b>	0,730	3,674	0,989	<b>1,008</b>	0,302	3,371

Als Referenzgruppe wurde die Gruppe der Patientinnen definiert, die eine platinhaltige Chemotherapie mit Carboplatin bzw. Cisplatin erhielt. Vor Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 1,637 (95%-KI: 0,730 – 3,674) und war nicht signifikant. Nach

Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 1,008 (95%-KI: 0,302 – 3,371) und war ebenfalls nicht signifikant. Das bedeutet, dass zwar die Sterberate der Patientinnen, die keine primäre Chemotherapie erhielten, nach Risikoadjustierung noch erhöht war, allerdings nur sehr geringfügig um 0,8% ohne statistische Signifikanz. Trotzdem zeigten die Ergebnisse einen Überlebensvorteil bzgl. des Gesamtüberlebens für die Patientinnengruppe mit platinhaltiger Chemotherapie, vor allem ab einer Zeit von fünf Jahren nach Diagnose. Somit ist eine leitliniengerechte Therapie gemäß Qualitätsindikator 7 einer nicht leitlinienkonformen Therapie, im Sinne eines Verzichts einer primären Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IA-IB Grad 3 oder FIGO IC, vorzuziehen. Alle Confounder-Variablen haben sich als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen erwiesen.

#### 3.3.5.3.1 Ausschluss frühverstorbener Patientinnen

Da keine der 157 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom FIGO IA/IB Grad 3 oder FIGO IC im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 7 innerhalb 30 Tagen nach Diagnose verstarb, wurden für diesen Qualitätsindikator keine separaten Auswertungen mit Ausschluss frühverstorbener Patientinnen durchgeführt.

#### 3.3.6 Qualitätsindikator 8 „First-Line Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“

Qualitätsindikator 8 der S3-Leitlinie bezieht sich auf die Empfehlung, dass die First-Line Chemotherapie für Patientinnen, bei denen ein Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB-IV diagnostiziert wurde, aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> über drei Stunden intravenös für die Dauer von sechs Zyklen im Abstand von drei Wochen bestehen sollte (6). Das abgeleitete Qualitätsziel lautet so, dass so oft als möglich bei diesen Patientinnen sechs Zyklen einer First-Line Chemotherapie bestehend aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> durchgeführt wird (6). Die Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 umfasste alle Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) (24). Daraus wurden die Patientinnen ermittelt, bei denen eine First-Line Chemotherapie stattfand, die also 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten. In der Leitlinie wurde darüber hinaus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> gefordert – diese Mengenangaben konnten einerseits aufgrund fehlender Angaben in den Arztbriefen nicht ermittelt werden, zusätzlich enthielt der Basisdatensatz des Krebsregisters keine



Variablen zu den Mengenangaben. Daher wurde anhand der verwendeten Substanzen und der Angaben über die Dauer bzw. über die Angaben zum Endgrund der Chemotherapie bewertet, ob es sich um First-Line handelte oder nicht. Analog dazu wurden die Patientinnen ermittelt, die keine leitliniengerechte Therapie gemäß Qualitätsindikator 8 erhielten – diese umfassten zwei Gruppen: einerseits die Gruppe der Patientinnen, die zwar eine primäre Chemotherapie erhielten, aber nicht nach dem First-Line Prinzip – der Einfachheit halber nachfolgend immer als Non-First-Line Chemotherapie bezeichnet. Andererseits die Gruppe der Patientinnen, die keine primäre Chemotherapie erhielten. Somit wurden drei Gruppen gebildet – eine Gruppe mit First-Line Chemotherapie, eine Gruppe mit Non-First-Line Chemotherapie und eine Gruppe ohne primäre Chemotherapie.

### 3.3.6.1 Umsetzung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8

Im Folgenden ist Tabelle 35 mit den absoluten Anzahlen und relativen Anteilen der Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit pro Diagnosejahr dargestellt. Dieses Grundkollektiv bestand aus 1076 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Insgesamt über alle Diagnosejahre hatten 45,1% der Patientinnen aus dieser Gruppe eine First-Line Chemotherapie bestehend aus sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel – somit war Qualitätsindikator 8 in 45,1% der Fälle erfüllt. 32,5 % hatten über alle Diagnosejahre hinweg eine Non-First-Line Chemotherapie und 22,4% hatten keine primäre Chemotherapie.

Tabelle 35: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr

	Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet							
	Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet ja		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet nein		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
	Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr 2009	40	38,1%	35	33,3%	30	28,6%	105	100,0%
2010	62	54,4%	31	27,2%	21	18,4%	114	100,0%
2011	42	48,3%	30	34,5%	15	17,2%	87	100,0%
2012	45	50,0%	30	33,3%	15	16,7%	90	100,0%

2013	39	41,1%	32	33,7%	24	25,3%	95	100,0%
2014	41	45,1%	26	28,6%	24	26,4%	91	100,0%
2015	40	41,2%	35	36,1%	22	22,7%	97	100,0%
2016	44	41,9%	36	34,3%	25	23,8%	105	100,0%
2017	43	47,8%	32	35,6%	15	16,7%	90	100,0%
2018	49	47,1%	34	32,7%	21	20,2%	104	100,0%
2019	40	40,8%	29	29,6%	29	29,6%	98	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>485</b>	<b>45,1%</b>	<b>350</b>	<b>32,5%</b>	<b>241</b>	<b>22,4%</b>	<b>1076</b>	<b>100,0%</b>

### 3.3.6.2 Vergleich der Implementierung in Zentren und Nichtzentren

Es folgen wieder die zwei Tabellen 36 und 37, die die Implementierung von Qualitätsindikator 8 in Zentren sowie in Nichtzentren beinhalten.

Tabelle 36 zeigt die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr in Gynäkologischen Krebszentren. Insgesamt wurden 585 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum behandelt. Über alle Diagnosejahre hinweg gesehen erhielten davon 47,4% eine First-Line Chemotherapie gemäß Qualitätsindikator 8 aus der S3-Leitlinie – dieser wurde also bei 47,4% der in Zentren behandelten Patientinnen erfüllt. 32,6% erhielten eine Non-First-Line Chemotherapie und 20,0% erhielten gar keine primäre Chemotherapie.

Tabelle 36: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr für Zentren

		Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet							
		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet ja		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet nein		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr	2009	8	36,4%	10	45,5%	4	18,2%	22	100,0%
	2010	20	46,5%	14	32,6%	9	20,9%	43	100,0%

2011	13	56,5%	7	30,4%	3	13,0%	23	100,0%
2012	13	44,8%	9	31,0%	7	24,1%	29	100,0%
2013	17	50,0%	8	23,5%	9	26,5%	34	100,0%
2014	27	51,9%	16	30,8%	9	17,3%	52	100,0%
2015	29	47,5%	19	31,1%	13	21,3%	61	100,0%
2016	38	44,7%	29	34,1%	18	21,2%	85	100,0%
2017	38	50,0%	27	35,5%	11	14,5%	76	100,0%
2018	36	51,4%	26	37,1%	8	11,4%	70	100,0%
2019	38	42,2%	26	28,9%	26	28,9%	90	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>277</b>	<b>47,4%</b>	<b>191</b>	<b>32,6%</b>	<b>117</b>	<b>20,0%</b>	<b>585</b>	<b>100,0%</b>

Tabelle 37 zeigt analog dazu die absoluten Anzahlen und relativen Anteile der Patientinnen mit First-Line Chemotherapie gemäß Qualitätsindikator 8 und Non-First-Line Chemotherapie sowie der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr in nicht zertifizierten Kliniken. Insgesamt wurden 491 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in einer nicht zertifizierten Klinik therapiert. Insgesamt über alle Diagnosejahre erhielten davon 42,4% eine First-Line Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen – Qualitätsindikator 8 war demnach insgesamt bei 42,4% der in nicht zertifizierten Kliniken behandelten Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erfüllt. 32,4% erhielten eine Chemotherapie, aber nicht nach dem First-Line Prinzip und 25,3% erhielten gar keine primäre Chemotherapie.

*Tabelle 37: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr für Nichtzentren*

		Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet							
		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet ja		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet nein		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr	2009	32	38,6%	25	30,1%	26	31,3%	83	100,0%
	2010	42	59,2%	17	23,9%	12	16,9%	71	100,0%
	2011	29	45,3%	23	35,9%	12	18,8%	64	100,0%

2012	32	52,5%	21	34,4%	8	13,1%	61	100,0%
2013	22	36,1%	24	39,3%	15	24,6%	61	100,0%
2014	14	35,9%	10	25,6%	15	38,5%	39	100,0%
2015	11	30,6%	16	44,4%	9	25,0%	36	100,0%
2016	6	30,0%	7	35,0%	7	35,0%	20	100,0%
2017	5	35,7%	5	35,7%	4	28,6%	14	100,0%
2018	13	38,2%	8	23,5%	13	38,2%	34	100,0%
2019	2	25,0%	3	37,5%	3	37,5%	8	100,0%
Gesamt	208	<b>42,4%</b>	159	<b>32,4%</b>	124	<b>25,3%</b>	491	100,0%

Beim Vergleich der beiden Tabellen 36 und 37 zeigte sich, dass Qualitätsindikator 8 in Zentren zu einem kleinen Anteil besser umgesetzt wurde als in Nichtzentren. Außerdem erhielt ein höherer Anteil der in nicht zertifizierten Kliniken behandelten Patientinnen überhaupt keine primäre Chemotherapie im Vergleich zu den in Zentren behandelten Patientinnen. Es bleibt zu diskutieren, wieso der Qualitätsindikator nicht zu höheren Anteilen in Zentren als auch in Nichtzentren umgesetzt wurde.

Folgendes Diagramm (Abbildung 16) veranschaulicht nochmals die in den beiden Tabellen 36 und 37 präsentierten Zahlen zu der Umsetzung von Qualitätsindikator 8 in Zentren und Nichtzentren. Es zeigt die Umsetzung im direkten Vergleich für Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr. Die genauen Datenwerte können aus den jeweiligen Tabellen 36 und 37 entnommen werden.

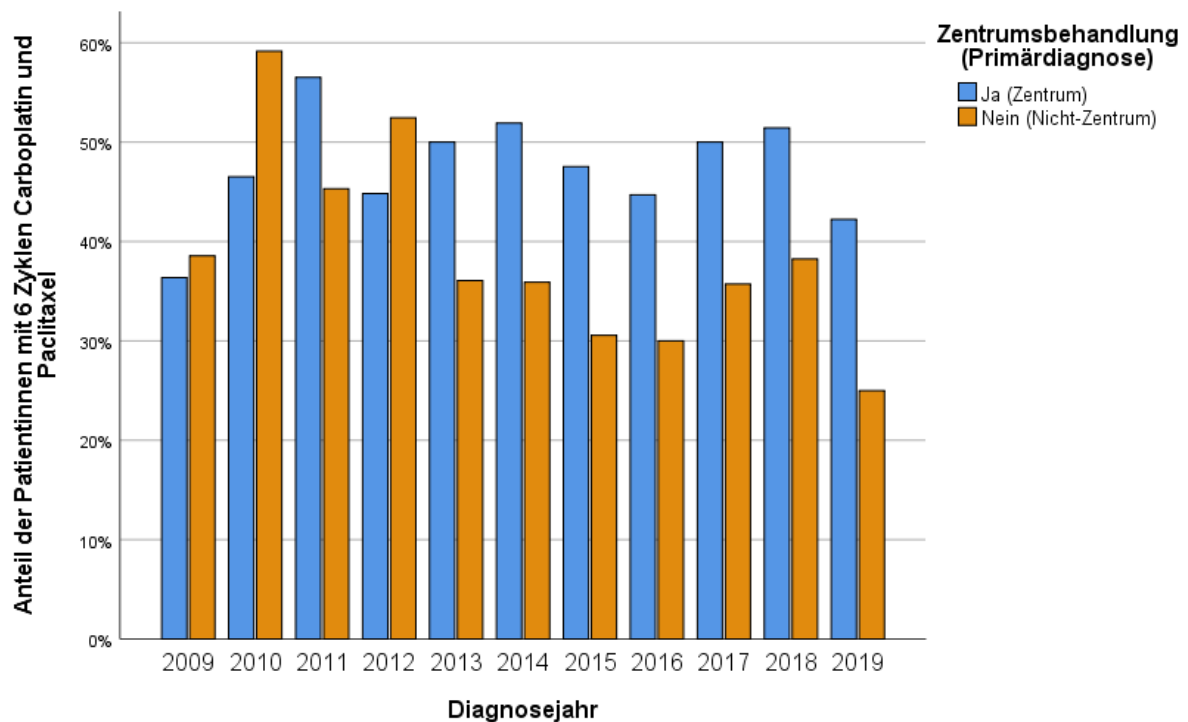


Abbildung 16: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 8 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr

In der Abbildung 16 wird deutlich, dass der hier betrachtete Qualitätsindikator bis auf die Jahre 2009, 2010 und 2012 in Zentren häufiger umgesetzt wurde als in Nichtzentren. Das bedeutet, dass Patientinnen mit einem primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV, die in einem Zentrum behandelt wurden, häufiger eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen erhielten als nichtzentrumsbehandelte Patientinnen mit der gleichen Diagnose.

### 3.3.6.3 Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie

Folgende Tabelle 38 zeigt die Verteilung der Einflussvariablen für das Gesamtüberleben auf die drei Patientinnengruppen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie als auch die Verteilung in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8. Alle Confounder-Variablen waren höchst signifikant auf dem Niveau  $<0,001$ . Aus Platzgründen wurde auf eine Darstellung der p-Werte des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson in Tabelle 38 verzichtet.

Tabelle 38: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die drei Patientinnengruppen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie und im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 8

		Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet							
		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet ja		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet nein		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		Anzahl als Anzahl Spalte I n (%)		Anzahl als Anzahl Spalte I n (%)		Anzahl als Anzahl Spalte I n (%)		Anzahl als Anzahl Spalte I n (%)	
Alter bei Diagnose	<50	54	11,1%	27	7,7%	8	3,3%	89	8,3%
	50-59	145	29,9%	40	11,4%	20	8,3%	205	19,1%
	60-69	162	33,4%	74	21,1%	40	16,6%	276	25,7%
	70-79	120	24,7%	143	40,9%	82	34,0%	345	32,1%
	80+	4	0,8%	66	18,9%	91	37,8%	161	15,0%
CCI Charlson-Index	0	383	79,0%	228	65,1%	138	57,3%	749	69,6%
	1	63	13,0%	69	19,7%	49	20,3%	181	16,8%
	2+	39	8,0%	53	15,1%	54	22,4%	146	13,6%
Histolog. Typ	Seröse Ca	408	84,1%	244	69,7%	160	66,4%	812	75,5%
	Muzinöse Ca	14	2,9%	10	2,9%	9	3,7%	33	3,1%
	Endometr. Ca	18	3,7%	16	4,6%	5	2,1%	39	3,6%
	Klarzell. Ca	7	1,4%	6	1,7%	3	1,2%	16	1,5%
	Adenokarzinom e andere	34	7,0%	57	16,3%	37	15,4%	128	11,9%
	Karzinome andere	4	0,8%	17	4,9%	27	11,2%	48	4,5%
Stadium FIGO pathologisch/postoperati v	II	29	6,0%	16	4,6%	19	7,9%	64	5,9%
	III	278	57,3%	154	44,0%	71	29,5%	503	46,7%
	IV	133	27,4%	97	27,7%	65	27,0%	295	27,4%
	X/kA	45	9,3%	83	23,7%	86	35,7%	214	19,9%
Grading	G1	6	1,2%	5	1,4%	5	2,1%	16	1,5%
	G2	73	15,1%	56	16,0%	27	11,2%	156	14,5%
	G3/4	391	80,6%	254	72,6%	172	71,4%	817	75,9%
	GX/kA	15	3,1%	35	10,0%	37	15,4%	87	8,1%
Lymphgefäessinvasion	L0	124	25,6%	69	19,7%	33	13,7%	226	21,0%
	L1	247	50,9%	132	37,7%	84	34,9%	463	43,0%
	LkA	114	23,5%	149	42,6%	124	51,5%	387	36,0%
Veneninvasion	V0	251	51,8%	131	37,4%	78	32,4%	460	42,8%
	V1	102	21,0%	68	19,4%	32	13,3%	202	18,8%

VkA	132	27,2%	151	43,1%	131	54,4%	414	38,5%
Gesamt	485	100,0	350	100,0	241	100,0	1076	100,0
		%		%		%		%

Nachfolgend wurde das Gesamtüberleben der Gruppe mit sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel mit dem Gesamtüberleben der beiden Gruppen mit Non-First-Line Chemotherapie und ohne primäre Chemotherapie verglichen.

Tabelle 39 zeigt jeweils die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für die Gruppen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie und für die Gruppe ohne primäre Chemotherapie sowie für das gesamte Grundkollektiv für Qualitätsindikator 8.

Tabelle 39: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 8)

	Mittelwert <sup>a</sup>				Median	
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet	<b>6,2</b>	5,8	6,6	<b>6,3</b>	5,5	7,0
Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet ja	<b>5,3</b>	4,7	5,9	<b>5,2</b>	4,4	6,0
keine primäre Chemotherapie	<b>4,0</b>	3,5	4,6	<b>4,9</b>	4,0	5,8
<b>Gesamt</b>	<b>5,8</b>	5,5	6,2	<b>5,6</b>	5,2	6,0

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

Die mittlere Follow-up-Zeit der Patientinnen in der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 betrug 5,8 Jahre (95%-KI: 5,5 – 6,2 Jahre), die mediane Follow-up-Zeit betrug 5,6 Jahre (95%-KI: 5,2 – 6,0 Jahre). Die Gruppe der First-Line chemotherapierten Patientinnen wies eine um 0,9 bzw. um 2,2 Jahre längere mittlere Follow-up-Zeit auf als die Gruppe der Non-First-Line chemotherapierten Patientinnen bzw. als die Gruppe der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie. Die mediane Follow-up-Zeit war dementsprechend um 1,1 bzw. um 1,4 Jahre länger.

Abbildung 17 zeigt das Gesamtüberleben von Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie das Gesamtüberleben von Patientinnen ohne primäre Chemotherapie im direkten Vergleich.

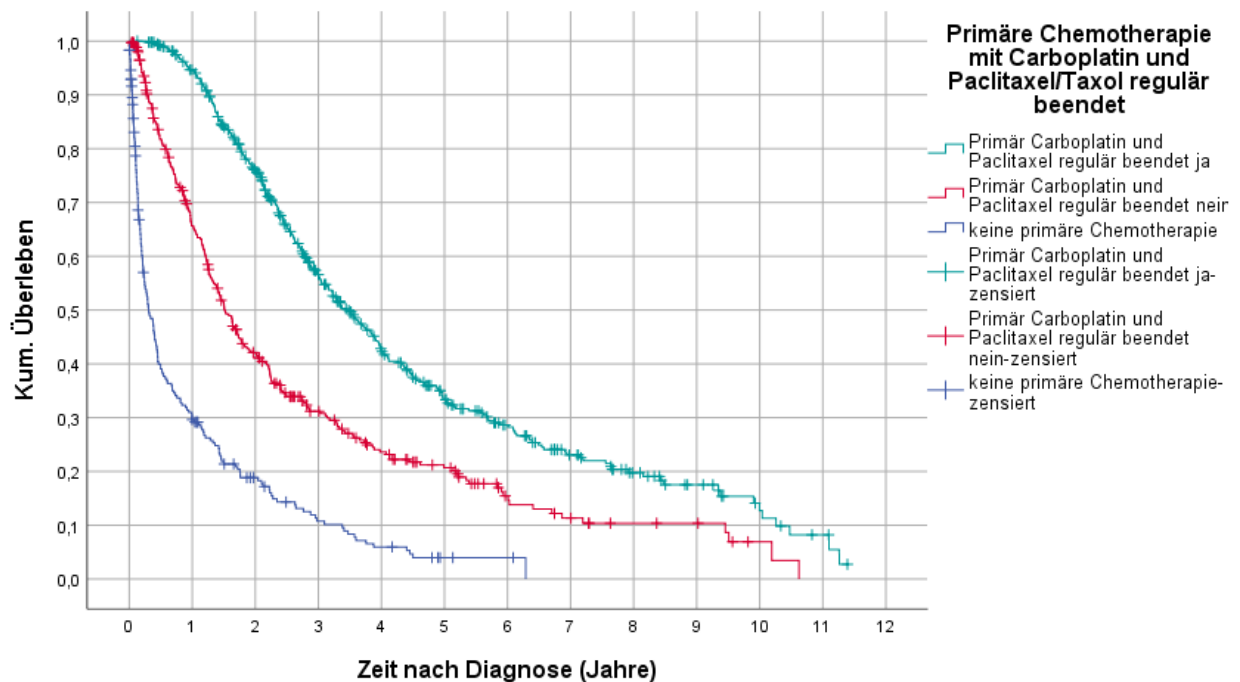


Abbildung 17: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie von Patientinnen ohne primäre Chemotherapie

Insgesamt wurden von den 1076 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV 485 Patientinnen einer First-Line Chemotherapie gemäß Qualitätsindikator 8 der S3-Leitlinie bestehend aus sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel zugeführt. Davon verstarben 314 Patientinnen. 350 Patientinnen wurden zwar chemotherapiert, aber nicht nach dem First-Line Prinzip, davon verstarben 260 Patientinnen. 241 Frauen hatten keine primäre Chemotherapie, 208 von ihnen verstarben. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit einer Chemotherapie Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen betrug 33,4%, die der Patientinnen mit einer nicht nach First-Line durchgeführten Chemotherapie betrug 20,7%. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie betrug 4,0%. Bezüglich der medianen Überlebenszeiten sei auf folgende Tabelle 40 verwiesen:



Tabelle 40: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie der Gruppe ohne primäre Chemotherapie und der Grundgesamtheit

	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet			
Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet ja	<b>3,4</b>	3,0	3,8
Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet nein	<b>1,5</b>	1,3	1,7
keine primäre Chemotherapie	<b>0,3</b>	0,2	0,4
Gesamt	<b>2,2</b>	2,0	2,4

Die Gruppe der nach First-Line chemotherapierten Patientinnen wies eine um 1,9 bzw. um 3,1 Jahre längere mediane Gesamtüberlebenszeit auf als die Gruppe der Non-First-Line chemotherapierten Patientinnen bzw. als die Gruppe der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie.

Der Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie war höchst signifikant auf dem Niveau  $<0,001$ , genauso wie der Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppen mit Non-First-Line Chemotherapie und ohne primärer Chemotherapie ( $p < 0,001$ ).

Nachfolgend wurde eine risikoadjustierte Überlebensanalyse durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 41 dargestellt sind – als Confounder-Variablen wurden die in Tabelle 38 aufgeführten Parameter definiert. Deren Verteilung auf die drei Patientinnengruppen ist ebenfalls in Tabelle 38 dargestellt. Die multivariable Cox-Regression zur Risikoadjustierung wurde für die Variablen Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion durchgeführt.

Tabelle 41: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 8)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
First-Line Chemotherapie	ja nein		1,000				1,000		
		<0,001	<b>1,916</b>	1,624	2,262	<0,001	<b>1,544</b>	1,287	1,852

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Ja (First-Line) Nein		1,000				1,000		
		<0,001	<b>5,168</b>	4,306	6,201	<0,001	<b>4,784</b>	3,840	5,960

Als Referenzgruppe wurde die Gruppe der Patientinnen definiert, die eine First-Line Chemotherapie gemäß Qualitätsindikator 8 erhielten. Vor Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 1,916 (95%-KI: 1,624 – 2,262) für die Gruppe der Patientinnen, die eine primäre Chemotherapie erhielten, jedoch nicht nach dem First-Line Prinzip therapiert wurden bzw. 5,168 (95%-KI: 4,306 – 6,201) für die Gruppe der Patientinnen, die keine primäre Chemotherapie erhielten. Der Unterschied bzgl. der Sterberaten war in beiden Fällen höchst signifikant auf dem Niveau <0,001. Nach Risikoadjustierung ergab die Hazard Ratio für die Gruppe der Non-First-Line chemotherapierten Patientinnen 1,544 (95%-KI: 1,287 – 1,852) und für die Gruppe ohne primäre Chemotherapie 4,784 (95%-KI: 3,840 – 5,960). Dies entsprach einer Erhöhung der Sterberate um 54,4% der abweichend von der First-Line chemotherapierten Patientinnen und eine Erhöhung um 378,4% der Gruppe ohne primäre Chemotherapie. Die Unterschiede waren ebenfalls höchst signifikant auf einem Niveau von <0,001. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen auch nach Risikoadjustierung einer Chemotherapie abweichend von der First-Line gemäß Qualitätsindikator 8 oder gar einem Verzicht auf eine primäre Chemotherapie weiterhin überlegen war. Als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen haben sich alle Variablen außer Veneninvasion erwiesen. Eine leitliniengerechte First-Line Chemotherapie bot einen eindeutigen Überlebensvorteil für die nach ihren Vorgaben therapierten Patientinnen. Sie ist damit einer Non-First-Line Chemotherapie und einem Verzicht auf eine primäre Chemotherapie eindeutig vorzuziehen.

### 3.3.6.3.1 Ausschluss frühverstorbener Patientinnen und intention to treat

Als erster Zusatz sei hier Tabelle 42 dargestellt, die die Umsetzung von Qualitätsindikator 8 darstellt, wenn Frühverstorbene, also Patientinnen, die innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung verstorben sind, aus den Auswertungen ausgeschlossen sind:

*Tabelle 42: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen*

		Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet							
		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet ja		Primär Carboplatin und Paclitaxel regulär beendet nein		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr	2009	40	40,8%	35	35,7%	23	23,5%	98	100,0%
	2010	62	55,9%	30	27,0%	19	17,1%	111	100,0%
	2011	42	51,2%	29	35,4%	11	13,4%	82	100,0%
	2012	45	51,7%	30	34,5%	12	13,8%	87	100,0%
	2013	39	43,3%	32	35,6%	19	21,1%	90	100,0%
	2014	41	48,2%	25	29,4%	19	22,4%	85	100,0%
	2015	40	43,0%	35	37,6%	18	19,4%	93	100,0%
	2016	44	43,6%	36	35,6%	21	20,8%	101	100,0%
	2017	43	49,4%	31	35,6%	13	14,9%	87	100,0%
	2018	49	47,6%	34	33,0%	20	19,4%	103	100,0%
	2019	40	43,0%	29	31,2%	24	25,8%	93	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>485</b>	<b>47,1%</b>	<b>346</b>	<b>33,6%</b>	<b>199</b>	<b>19,3%</b>	<b>1030</b>	<b>100,0%</b>

Nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen erhielten nun 47,1% (vorher 45,1%, vgl. Tabelle 35) eine First-Line Chemotherapie, 33,6% (vorher 32,5%, vgl. Tabelle 35) erhielten eine Non-First-Line Chemotherapie und 19,3% (vorher 22,4%, vgl. Tabelle 35) erhielten keine primäre Chemotherapie. Es handelte sich um 46 Patientinnen aus der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8, die innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung verstarben.

Folgende Abbildung 18 stellt nochmals den direkten Vergleich der Umsetzung von Qualitätsindikator 8 in Zentren und Nichtzentren nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen dar:

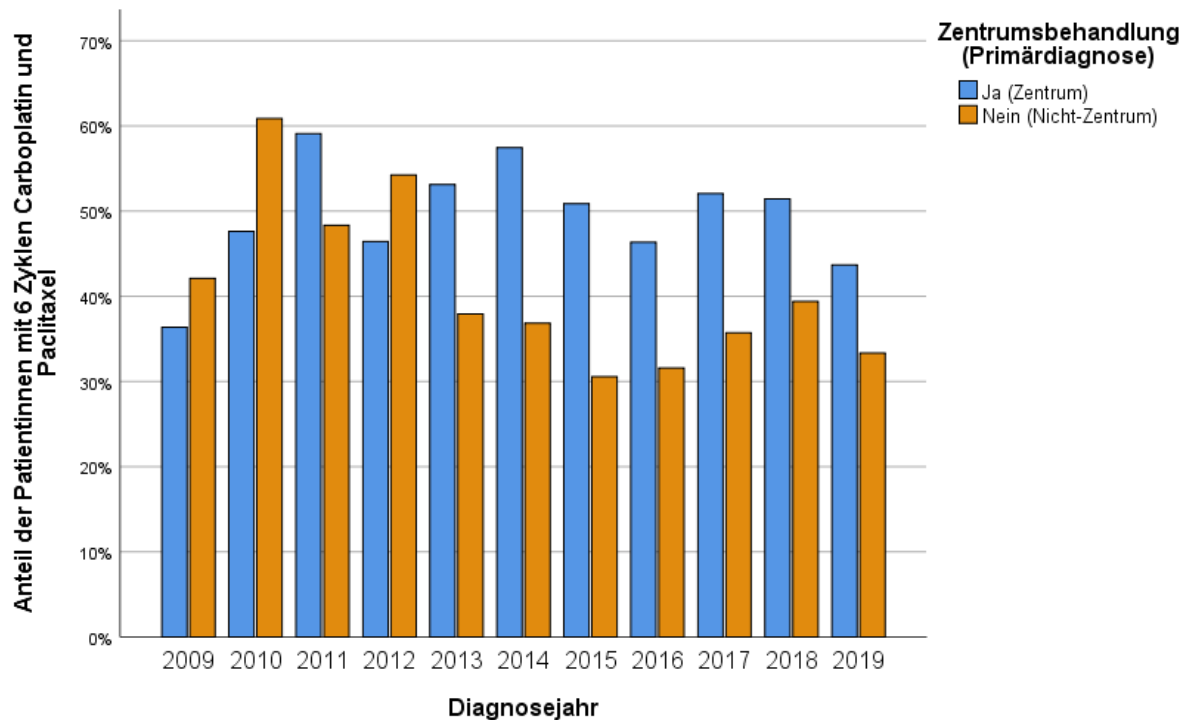


Abbildung 18: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 8 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen

Als zweiter Zusatz stellt Tabelle 43 abschließend die Ergebnisse dar, wenn statt der strengen Vorgabe des Qualitätsindikators 8 die Intention to treat berechnet wird. Dabei wurden die Patientinnen berechnet, bei denen die Absicht auf Seiten der Kliniken gegeben war, eine First-Line Chemotherapie durchzuführen, auch wenn diese nicht sechs Zyklen umfasste, sondern aus verschiedenen Gründen, die teilweise in den Arztbriefen angegeben wurden (Nebenwirkungen, Tod der Patientin, Patientinnenwunsch etc.), abgebrochen wurde. Genauso wurden die Patientinnen berechnet, bei denen von vornherein keine First-Line, sondern eine Non-First-Line Chemotherapie geplant war als auch die Patientinnen, die keine primäre Chemotherapie erhielten. Chemotherapien, die mit Carboplatin und Paclitaxel begonnen wurden, wurden hierbei als Chemotherapien definiert, die als First-Line Chemotherapien mit 6 Zyklen geplant waren.

Tabelle 43: Intention to treat: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr

		Primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel							
		Primär Carboplatin und Paclitaxel ja		Primär Carboplatin und Paclitaxel nein		keine primäre Chemotherapie		Gesamt	
		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diagnosejahr	2009	56	53,3%	19	18,1%	30	28,6%	105	100,0%
	2010	76	66,7%	17	14,9%	21	18,4%	114	100,0%
	2011	51	58,6%	21	24,1%	15	17,2%	87	100,0%
	2012	55	61,1%	20	22,2%	15	16,7%	90	100,0%
	2013	50	52,6%	21	22,1%	24	25,3%	95	100,0%
	2014	50	54,9%	17	18,7%	24	26,4%	91	100,0%
	2015	55	56,7%	20	20,6%	22	22,7%	97	100,0%
	2016	59	56,2%	21	20,0%	25	23,8%	105	100,0%
	2017	59	65,6%	16	17,8%	15	16,7%	90	100,0%
	2018	66	63,5%	17	16,3%	21	20,2%	104	100,0%
	2019	55	56,1%	14	14,3%	29	29,6%	98	100,0%
	<b>Gesamt</b>	<b>632</b>	<b>58,7%</b>	<b>203</b>	<b>18,9%</b>	<b>241</b>	<b>22,4%</b>	<b>1076</b>	<b>100,0%</b>

Es wird beim Vergleich mit Tabelle 35 deutlich, dass der Anteil der Patientinnen, bei denen eine First-Line Chemotherapie geplant war (58,7%) höher war als der Anteil, bei denen tatsächlich eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen durchgeführt wurde (45,1%). Die Differenz erklärt sich durch Abbrüche der nach First-Line geplanten Chemotherapien aus den verschiedensten Gründen. Die Kliniken nannten hierfür in den Arztbriefen z.B. Komorbiditäten, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Nebenwirkungen, Allergien oder Patientinnenwunsch als Gründe des Abbruchs der ursprünglich geplanten First-Line Chemotherapie. Bei 18,9% der Patientinnen war zu Beginn schon eine Non-First-Line Chemotherapie geplant.

Am Ende dieses Kapitels zeigt Abbildung 19 den direkten Vergleich der intention to treat in Zentren und Nichtzentren. Dargestellt sind die Anteile der Patientinnen, bei denen eine First-Line Chemotherapie geplant war, getrennt für Zentren und Nichtzentren.

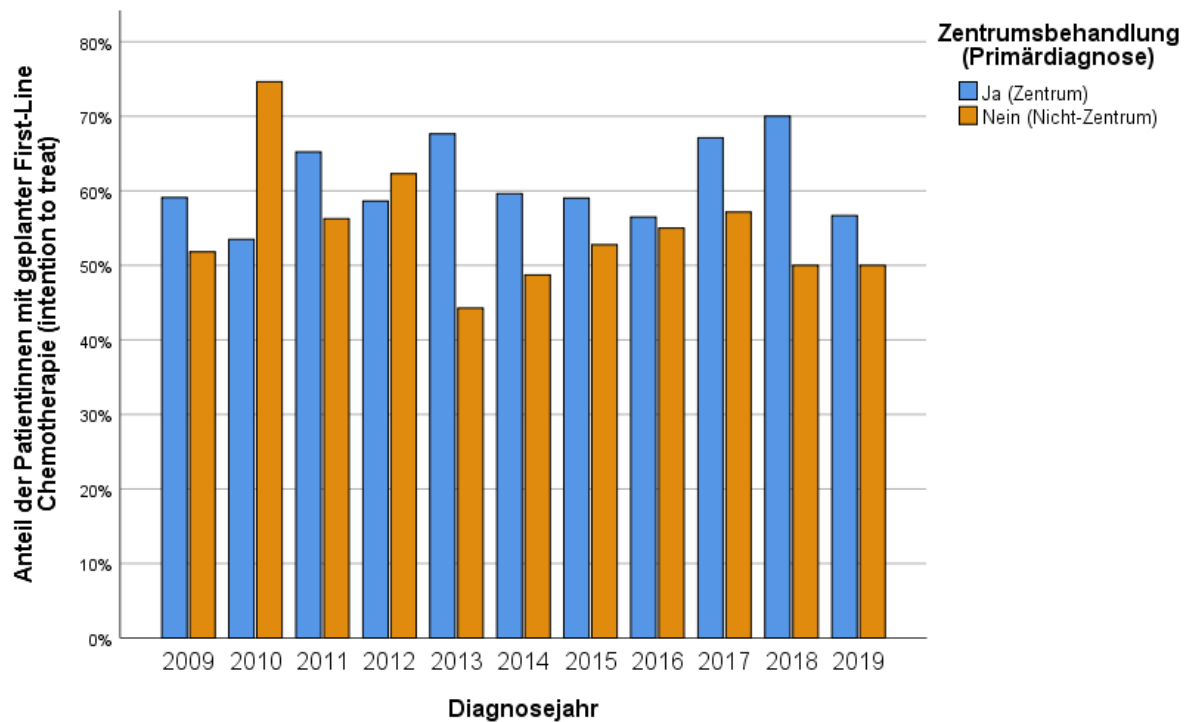


Abbildung 19: Direkter Vergleich der intention to treat für eine First-Line Chemotherapie in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr

Abbildung 19 dient dem Vergleich mit Abbildung 16 zur tatsächlichen Umsetzung von Qualitätsindikator 8 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr. Es wird deutlich, dass eine First-Line Chemotherapie häufiger geplant war als tatsächlich umgesetzt wurde – der Unterschied erklärte sich durch oben aufgeführte Gründe für die Abbrüche der als ursprünglich First-Line geplanten Chemotherapien.

### 3.4 Vergleich des Gesamtüberlebens in Zentren und Nichtzentren sowie in Subgruppen

Folgendes Kapitel beschäftigt sich mit dem Vergleich des Gesamtüberlebens von Zentrumspatientinnen mit dem von Nichtzentrumspatientinnen im Gesamtkollektiv. Außerdem wurde dieser Vergleich jeweils für die beiden Gruppen der Patientinnen mit frühem und mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom gesondert angestellt.

#### 3.4.1 Vergleich des Gesamtüberlebens in Zentren und Nichtzentren für das Gesamtkollektiv

In Tabelle 44 ist die Verteilung der Confounder-Variablen auf Gynäkologische Krebszentren und nicht zertifizierte Kliniken sowie im Gesamtkollektiv zusammen mit den Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests dargestellt.

Tabelle 44: Verteilung der Confounder-Variablen auf Zentren und Nichtzentren sowie im Gesamtkollektiv

		Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)						Chi- Quadrat
		Ja (Zentrum)		Nein (Nicht-Zentrum)		Gesamt		p-Wert
		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Alter bei Diagnose	<50	76	9,7%	78	11,1%	154	10,4%	<b>0,001</b>
	50-59	183	23,4%	121	17,2%	304	20,5%	
	60-69	207	26,5%	155	22,0%	362	24,4%	
	70-79	218	27,9%	228	32,4%	446	30,0%	
	80+	97	12,4%	122	17,3%	219	14,7%	
CCI Charlson-Index	0	533	68,2%	509	72,3%	1042	70,2%	0,146
	1	140	17,9%	101	14,3%	241	16,2%	
	2+	108	13,8%	94	13,4%	202	13,6%	
Histolog. Typ	Seröse Ca	561	71,8%	438	62,2%	999	67,3%	<b>0,001</b>
	Muzinöse Ca	31	4,0%	48	6,8%	79	5,3%	
	Endometr. Ca	58	7,4%	53	7,5%	111	7,5%	
	Klarzell. Ca	23	2,9%	21	3,0%	44	3,0%	
	Adenokarzinome	81	10,4%	100	14,2%	181	12,2%	
	andere Karzinome	27	3,5%	44	6,3%	71	4,8%	
Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	I	153	19,6%	104	14,8%	257	17,3%	<b>&lt;0,001</b>
	II	52	6,7%	40	5,7%	92	6,2%	

	III	287	36,7%	216	30,7%	503	33,9%	
	IV	156	20,0%	139	19,7%	295	19,9%	
	X/kA	133	17,0%	205	29,1%	338	22,8%	
Grading	G1	29	3,7%	39	5,5%	68	4,6%	<b>&lt;0,001</b>
	G2	139	17,8%	148	21,0%	287	19,3%	
	G3/4	564	72,2%	441	62,6%	1005	67,7%	
	GX/kA	49	6,3%	76	10,8%	125	8,4%	
Lymphgefäessinvasion	L0	297	38,0%	174	24,7%	471	31,7%	<b>&lt;0,001</b>
	L1	301	38,5%	192	27,3%	493	33,2%	
	LkA	183	23,4%	338	48,0%	521	35,1%	
Veneninvasion	V0	447	57,2%	273	38,8%	720	48,5%	<b>&lt;0,001</b>
	V1	134	17,2%	80	11,4%	214	14,4%	
	VkA	200	25,6%	351	49,9%	551	37,1%	
	Gesamt	781	100,0%	704	100,0%	1485	100,0%	

Beim Vergleich der Altersgruppen wurde deutlich, dass in Nichtzentren ein höherer Anteil hochbetagter Patientinnen zwischen 70 und 79 Jahren sowie 80 Jahre und älter behandelt wurde verglichen zum Anteil derselben Patientinnen in Zentren. Der Unterschied war auf dem Niveau 0,001 höchst signifikant. In Nichtzentren war darüberhinaus der Anteil der Patientinnen höher, die keine Angabe zum postoperativen FIGO-Stadium hatten, verglichen zum Anteil ebendieser Patientinnen in Zentren. Der Unterschied war ebenfalls höchst signifikant ( $p < 0,001$ ). Bezüglich des Gratings war der Anteil mit einem Tumorgrading von G3/G4 in Zentren höher als in Nichtzentren. Im Hinblick auf die Verteilung auf Zentren und Nichtzentren waren alle Confounder-Variablen außer der Charlson-Komorbiditäts-Index signifikant – es bleibt jedoch zu beachten, dass die Gruppen ohne Angaben der einzelnen Variablen nicht herausgerechnet wurden und somit das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests beeinflussen.

Folgende Tabelle 45 zeigt die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für das Gesamtkollektiv von 1485 Patientinnen sowie für die zentrumsbehandelten und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen.



Tabelle 45: mittlere und mediane Follow-up-Zeiten für Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie für das Gesamtkollektiv

	Mittelwert <sup>a</sup>			Median		
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)						
Ja (Zentrum)	<b>4,5</b>	4,2	4,8	<b>4,4</b>	4,0	4,8
Nein (Nicht-Zentrum)	<b>6,3</b>	5,9	6,7	<b>6,7</b>	5,9	7,6
Gesamt	<b>5,3</b>	5,0	5,5	<b>5,0</b>	4,7	5,3

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

Der mittlere Follow-up-Zeitraum des Gesamtkollektivs betrug 5,3 Jahre (95%-KI: 5,0 – 5,5 Jahre), der mediane Follow-up des Gesamtkollektivs belief sich auf 5,0 Jahre (95%-KI: 4,7 – 5,3 Jahre). Die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten der Nichtzentrumspatientinnen waren um etwa 2 Jahre länger als die der Zentrumspatientinnen.

Nachfolgende Abbildung 20 zeigt die beiden Gesamtüberlebenskurven für Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen. Dabei zeigte sich, dass zentrumsbehandelte Patientinnen einen Überlebensvorteil gegenüber nichtzentrumsbehandelten Patientinnen hatten. Der Unterschied war sehr signifikant auf dem Niveau 0,004.

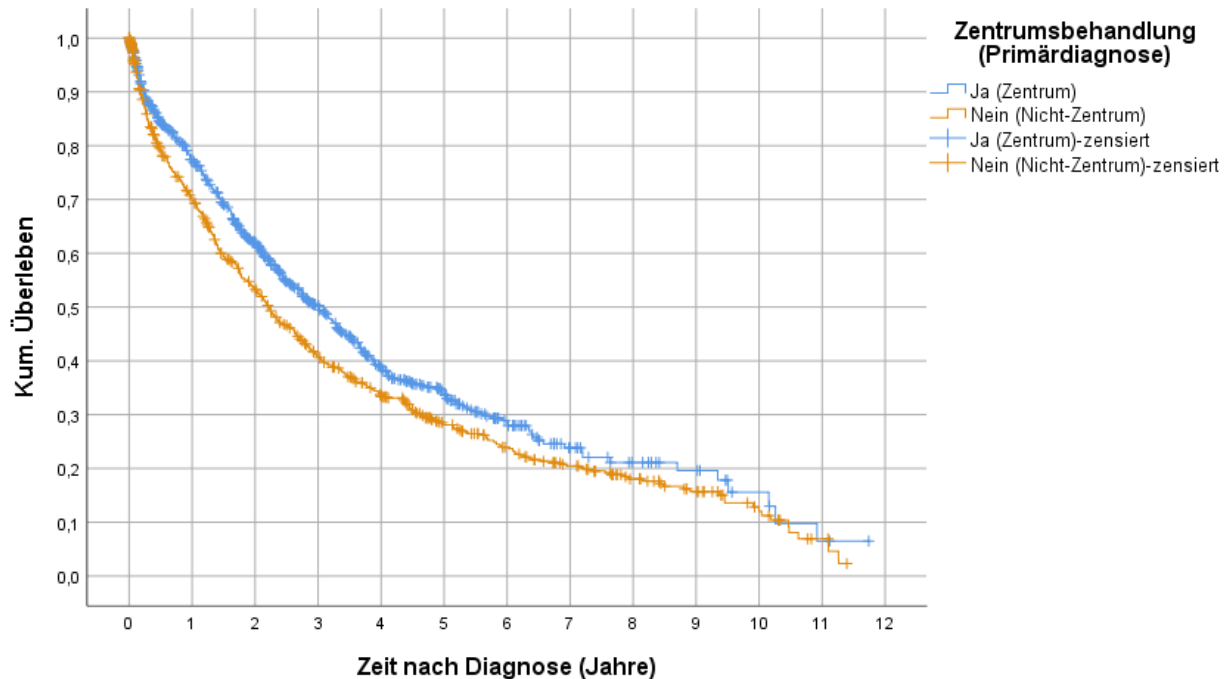


Abbildung 20: Gesamtüberlebenskurven für die Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen

Insgesamt wurden von den 1485 Patientinnen 781 Patientinnen in einem zertifizierten Zentrum behandelt, wovon 439 Frauen bis zum Cut-off-Datum (31.08.2021) verstarben. 704 Patientinnen wurden in einem nicht zertifizierten Klinikum behandelt – davon verstarben 496 Patientinnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Zentrumspatientinnen betrug 33,6%, die der Nichtzentrumspatientinnen betrug hingegen 28,1%.

Tabelle 46 präsentiert die Mediane für die Gesamtüberlebenszeiten des Gesamtkollektivs sowie die der Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen.

Tabelle 46: Mediane für das Gesamtüberleben (Zentrenvergleich im Gesamtkollektiv)

Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Ja (Zentrum)	3,0	2,7	3,4
Nein (Nicht-Zentrum)	2,2	1,9	2,5
Gesamt	2,6	2,4	2,8

Die Patientinnen, die in einer nicht zertifizierten Klinik behandelt wurden, wiesen eine um 9,6 Monate (0,8 Jahre) kürzere mediane Gesamtüberlebenszeit auf als die Patientinnengruppe, die in einem Gynäkologischen Krebszentrum behandelt wurde.

Tabelle 47 präsentiert die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression. Dabei wurde für die in Tabelle 44 aufgeführten Confounder-Variablen adjustiert. Vor der Risikoadjustierung war der Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben der Zentrumspatientinnen und dem der Nichtzentrumspatientinnen sehr signifikant auf dem Niveau 0,004 mit einer Hazard Ratio von 0,827 (95%-KI: 0,726 – 0,941). Demnach war die Sterberate der in nicht zertifizierten Kliniken behandelten Patientinnen (Referenzgruppe) um 17,3% erhöht im Vergleich zu der von den in Gynäkologischen Krebszentren behandelten Patientinnen. Nach Risikoadjustierung war zwar noch ein Unterschied im Gesamtüberleben vorhanden – die in Zentren behandelten Patientinnen wiesen sogar eine leicht erhöhte Sterberate auf im Gegensatz zu den in Nichtzentren behandelten Patientinnen – jedoch war der Unterschied nun nicht mehr signifikant. Als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen haben sich erwiesen: Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, pathologisches/postoperatives FIGO-Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion und histologischer Typ.

Tabelle 47: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Zentrenvergleich im Gesamtkollektiv)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Zentrums-behandlung (Primärdiagnose)	nein		1,000				1,000		
	ja	0,004	<b>0,827</b>	0,726	0,941	0,862	<b>1,012</b>	0,882	1,162

### 3.4.2 Vergleich des Gesamtüberlebens in Zentren und Nichtzentren in Subgruppen

In diesem Kapitel wurde untersucht, ob jeweils in der Patientinnengruppe mit frühem Ovarialkarzinom (FIGO I-IIA) und in der Gruppe mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) ein Unterschied im Gesamtüberleben von Zentrumspatientinnen verglichen zu Nichtzentrumspatientinnen bestand. Da in vorhergehendem Kapitel nach Risikoadjustierung kein signifikanter Unterschied mehr im Gesamtüberleben von Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen im Gesamtkollektiv bestand, wurde

darauffolgend untersucht, ob sich dies auch in den beiden unterschiedlichen Patientinnengruppen so verhielt.

### 3.4.2.1 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom

Folgende Tabelle 48 zeigt die Verteilung der Confounder-Variablen auf zentrumsbehandelte und nichtzentrumsbehandelte Patientinnen sowie die Verteilung im Gesamtkollektiv. In der rechten Spalte sind die p-Werte des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson für die einzelnen Confounder-Variablen aufgeführt.

Tabelle 48: Verteilung der Confounder-Variablen auf Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie im Gesamtkollektiv mit Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)						Chi-Quadrat p-Wert
		Nein (Nicht- Zentrum)				Gesamt		
		Ja (Zentrum)		Nein (Nicht- Zentrum)		Gesamt		
		Anzahl als Spalten	(%)	Anzahl als Spalten	(%)	Anzahl als Spalten	(%)	
Alter bei Diagnose	<50	29	17,0%	31	26,7%	60	20,9%	0,078
	50-59	61	35,7%	26	22,4%	87	30,3%	
	60-69	41	24,0%	25	21,6%	66	23,0%	
	70-79	33	19,3%	29	25,0%	62	21,6%	
	80+	7	4,1%	5	4,3%	12	4,2%	
CCI Charlson-Index	0	122	71,3%	92	79,3%	214	74,6%	0,313
	1	28	16,4%	14	12,1%	42	14,6%	
	2+	21	12,3%	10	8,6%	31	10,8%	
Histolog. Typ	Seröse Ca	79	46,2%	40	34,5%	119	41,5%	0,189
	Muzinöse Ca	19	11,1%	22	19,0%	41	14,3%	
	Endometr. Ca	34	19,9%	31	26,7%	65	22,6%	
	Klarzell. Ca	18	10,5%	9	7,8%	27	9,4%	
	Adenokarzinome andere	19	11,1%	12	10,3%	31	10,8%	
	Karzinome andere	2	1,2%	2	1,7%	4	1,4%	
Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	I	153	89,5%	104	89,7%	257	89,5%	0,490
	II	16	9,4%	12	10,3%	28	9,8%	
	X/kA	2	1,2%	0	0,0%	2	0,7%	
Grading	G1	22	12,9%	23	19,8%	45	15,7%	0,084
	G2	66	38,6%	52	44,8%	118	41,1%	
	G3/4	77	45,0%	40	34,5%	117	40,8%	

	GX/kA	6	3,5%	1	0,9%	7	2,4%	
Lymphgefäessinvasion	L0	141	82,5%	84	72,4%	225	78,4%	<b>0,006</b>
	L1	13	7,6%	5	4,3%	18	6,3%	
	LkA	17	9,9%	27	23,3%	44	15,3%	
Veneninvasion	V0	147	86,0%	86	74,1%	233	81,2%	<b>0,013</b>
	V1	5	2,9%	2	1,7%	7	2,4%	
	VkA	19	11,1%	28	24,1%	47	16,4%	
	Gesamt	171	100,0%	116	100,0%	287	100,0%	

Einzig signifikant im Hinblick auf die Verteilung der Confounder-Variablen waren die Lymphgefäß- und Veneninvasion. Die Anteile ohne Angabe zur Invasion sind in beiden Fällen in Nichtzentren höher als in Zentren.

Tabelle 49 zeigt die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für die gesamte Gruppe der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom sowie für diejenigen Patientinnen aus der Gruppe, die jeweils in Zentren und in Nichtzentren behandelt wurden.

Tabelle 49: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeiten (Zentrenvergleich bei frühen Fällen)

Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)	Schätzer	Mittelwert <sup>a</sup>		Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall			95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Ja (Zentrum)	<b>3,8</b>	3,3	4,3	<b>3,6</b>	2,9	4,4
Nein (Nicht-Zentrum)	<b>5,0</b>	4,4	5,7	<b>4,9</b>	4,0	5,8
Gesamt	<b>4,3</b>	3,9	4,7	<b>4,1</b>	3,6	4,5

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

Die mittlere Follow-up-Zeit für die gesamte Gruppe betrug 4,3 Jahre (95%-KI: 3,9 – 4,7 Jahre), die mediane Follow-up-Zeit betrug 4,1 Jahre (95%-KI: 3,6 – 4,5 Jahre). Der mittlere als auch der mediane Follow-up der Nichtzentrumspatientinnen waren um 1,2 bzw. um 1,3 Jahre länger im Vergleich zu den Zentrumspatientinnen.

Abbildung 21 zeigt die beiden Gesamtüberlebenskurven der zentrumsbehandelten und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen in der Gruppe der Frauen mit frühem

Ovarialkarzinom im direkten Vergleich. Die Patientinnen, die ihre Therapie in einem Zentrum erhielten, hatten einen sichtbaren Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patientinnen in einem nicht zertifizierten Krankenhaus, der sich im zeitlichen Verlauf ausweitete. Bis zu einer Zeit von vier Jahren nach Diagnosestellung war das Gesamtüberleben der beiden Gruppen in etwa gleich – ab dann machte sich ein Unterschied bemerkbar. Dieser war jedoch statistisch nicht signifikant.

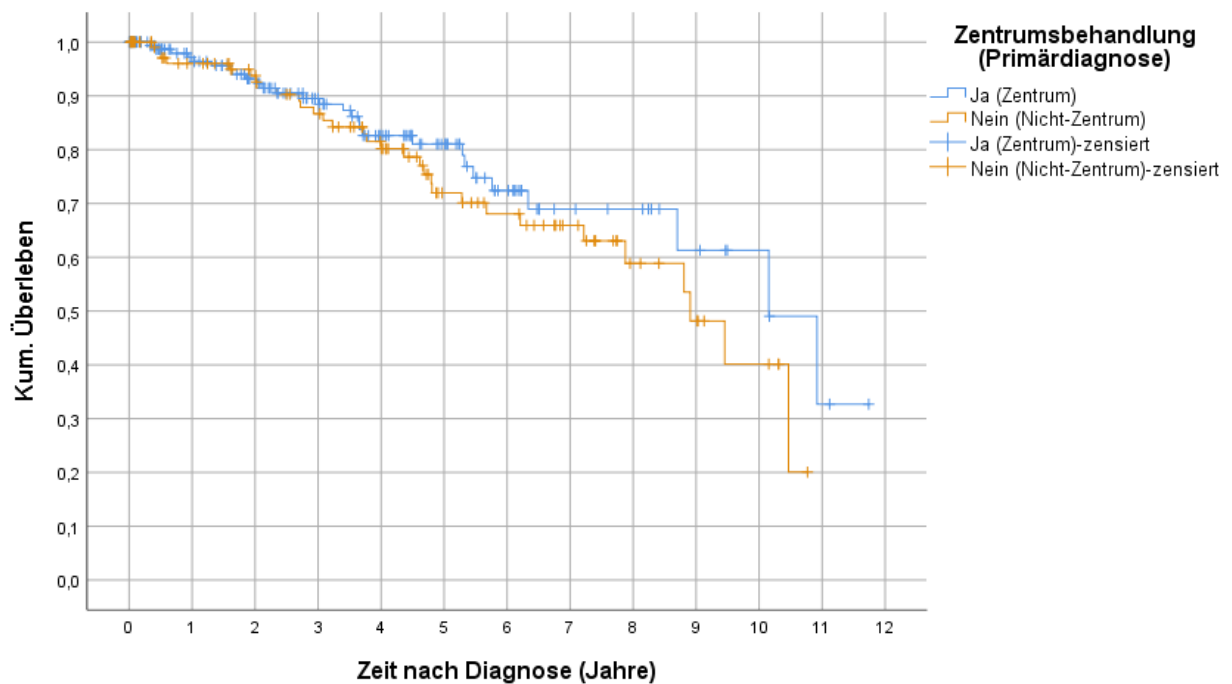


Abbildung 21: Gesamtüberleben der zentrumsbehandelten und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen in der Gruppe der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom

Aus der Gruppe der frühen Ovarialkarzinom-Fälle, die 287 Patientinnen umfasste, wurden 171 Frauen in einem Zentrum behandelt – 28 davon verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. 116 Patientinnen wurden in einem nicht zertifizierten Krankenhaus behandelt, davon verstarben 31. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Zentrumspatientinnen betrug 81,0%, die der Nichtzentrumspatientinnen betrug 72,0%.

Folgende Tabelle 50 liefert die Mediane für das Gesamtüberleben für die Zentrumspatientinnen und die Nichtzentrumspatientinnen sowie für die gesamte Gruppe.

Tabelle 50: Mediane für das Gesamtüberleben (Zentrenvergleich in frühen Fällen)

Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Ja (Zentrum)	<b>10,2</b>	8,2	12,2
Nein (Nicht-Zentrum)	<b>8,9</b>	7,4	10,4
<b>Gesamt</b>	<b>9,5</b>	7,9	11,0

In der gesamten Gruppe der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO I-IIA wurde der Median des Gesamtüberlebens auf 9,5 Jahre geschätzt (95%-KI: 7,9 – 11,0 Jahre). Der Median für das Gesamtüberleben der Zentrumspatientinnen dieser Gruppe wurde um 1,3 Jahre höher geschätzt als der der Nichtzentrumspatientinnen.

Es folgen die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression zur risikoadjustierten Überlebensanalyse in Tabelle 51. Es wurde für die oben genannten Confounder-Variablen adjustiert – diese waren Alter bei Diagnose, Charlson-Komorbiditäts-Index, histologischer Typ, postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion. Vor Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 0,760 (95%-KI: 0,453 – 1,277) und war nicht signifikant. Das bedeutet, dass in der Gruppe der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom FIGO I-IIA die Sterberate der zentrumsbehandelten Patientinnen um 24% niedriger war als die der nichtzentrumsbehandelten Patientinnen, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Auch nach Risikoadjustierung war der Unterschied nicht signifikant, die Sterberate der Patientinnen, die in einem Zentrum behandelt wurden, war jedoch nunmehr um 22,2% erniedrigt im Vergleich zu den Patientinnen, die in einem Nichtzentrum therapiert wurden. Als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen haben sich alle Confounder außer postoperatives/pathologisches FIGO-Stadium erwiesen.

Tabelle 51: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Zentrenvergleich in frühen Fällen)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Zentrums- behandlung (Primärdiagnose)	nein ja	0,300	1,000 <b>0,760</b>	0,453	1,277	0,419	1,000 <b>0,778</b>	0,424	1,429

### 3.4.2.2 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

Tabelle 52 zeigt die Verteilung der Confounder-Variablen auf zentrumsbehandelte und nichtzentrumsbehandelte Patientinnen in der Gruppe der fortgeschrittenen Ovarialkarzinom-Fälle. Als signifikante Confounder-Variablen stellten sich heraus: histologischer Typ, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion.

Tabelle 52: Verteilung der Confounder-Variablen auf Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie im Gesamtkollektiv mit Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)						Chi-Quadrat
		Ja (Zentrum)		Nein (Nicht-Zentrum)		Gesamt		
		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		Anzahl als Spalten		p-Wert
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Alter bei Diagnose	<50	47	8,0%	42	8,6%	89	8,3%	0,425
	50-59	116	19,8%	89	18,1%	205	19,1%	
	60-69	161	27,5%	115	23,4%	276	25,7%	
	70-79	177	30,3%	168	34,2%	345	32,1%	
	80+	84	14,4%	77	15,7%	161	15,0%	
CCI Charlson-Index	0	396	67,7%	353	71,9%	749	69,6%	0,247
	1	108	18,5%	73	14,9%	181	16,8%	
	2+	81	13,8%	65	13,2%	146	13,6%	
Histolog. Typ	Seröse Ca	468	80,0%	344	70,1%	812	75,5%	<b>0,002</b>
	Muzinöse Ca	12	2,1%	21	4,3%	33	3,1%	
	Endometr. Ca	22	3,8%	17	3,5%	39	3,6%	
	Klarzell. Ca	5	0,9%	11	2,2%	16	1,5%	
	Adenokarzinome	58	9,9%	70	14,3%	128	11,9%	
	andere							
	Karzinome	20	3,4%	28	5,7%	48	4,5%	
andere								



Stadium FIGO pathologisch/postoperativ	II	36	6,2%	28	5,7%	64	5,9%	0,280
	III	287	49,1%	216	44,0%	503	46,7%	
	IV	156	26,7%	139	28,3%	295	27,4%	
	X/kA	106	18,1%	108	22,0%	214	19,9%	
Grading	G1	5	0,9%	11	2,2%	16	1,5%	<b>0,002</b>
	G2	72	12,3%	84	17,1%	156	14,5%	
	G3/4	470	80,3%	347	70,7%	817	75,9%	
	GX/kA	38	6,5%	49	10,0%	87	8,1%	
Lymphgefäessinvasion	L0	150	25,6%	76	15,5%	226	21,0%	<b>&lt;0,001</b>
	L1	284	48,5%	179	36,5%	463	43,0%	
	LkA	151	25,8%	236	48,1%	387	36,0%	
Veneninvasion	V0	291	49,7%	169	34,4%	460	42,8%	<b>&lt;0,001</b>
	V1	128	21,9%	74	15,1%	202	18,8%	
	VkA	166	28,4%	248	50,5%	414	38,5%	
	Gesamt	585	100,0%	491	100,0%	1076	100,0%	

Tabelle 53 präsentiert die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten für die gesamte Gruppe der fortgeschrittenen Ovarialkarzinom-Fälle sowie für die zentrumsbehandelten und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen aus dieser Gruppe.

*Tabelle 53: Follow-up-Zeiten für Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie für gesamte Gruppe der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom*

Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)	Schätzer	Mittelwert <sup>a</sup>			Median		
		95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall		
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze	
Ja (Zentrum)	<b>4,7</b>	4,4	5,1	<b>4,8</b>	4,3	5,2	
Nein (Nicht-Zentrum)	<b>7,1</b>	6,6	7,7	<b>7,9</b>	7,0	8,7	
Gesamt	<b>5,8</b>	5,5	6,2	<b>5,6</b>	5,2	6,0	

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

Die mittlere Follow-up-Zeit für die gesamte Gruppe betrug demnach 5,8 Jahre (95%-KI: 5,5 Jahre – 6,2 Jahre), der mediane Follow-up betrug 5,6 Jahre (95%-KI: 5,2 – 6,0 Jahre). Der mittlere Follow-up-Zeitraum der Nichtzentrumspatientinnen war um 2,4 Jahre länger als der der Zentrumspatientinnen, der mediane Follow-up-Zeitraum war überdies um 3,1 Jahre länger als der der Zentrumspatientinnen.

Abbildung 22 stellt die beiden Gesamtüberlebenskurven der beiden Patientinnengruppen dar. Bis zu einer Zeit von etwa vier Jahren nach Diagnosestellung hatten die in Zentren behandelten Patientinnen einen leichten Überlebensvorteil gegenüber den Patientinnen ohne Zentrumsbehandlung, danach war nur noch ein kaum feststellbarer Unterschied vorhanden, zum Schluss zugunsten der Nichtzentrumspatientinnen. Der Unterschied war ebenfalls wie in der Gruppe der frühen Ovarialkarzinomfälle statistisch nicht signifikant.

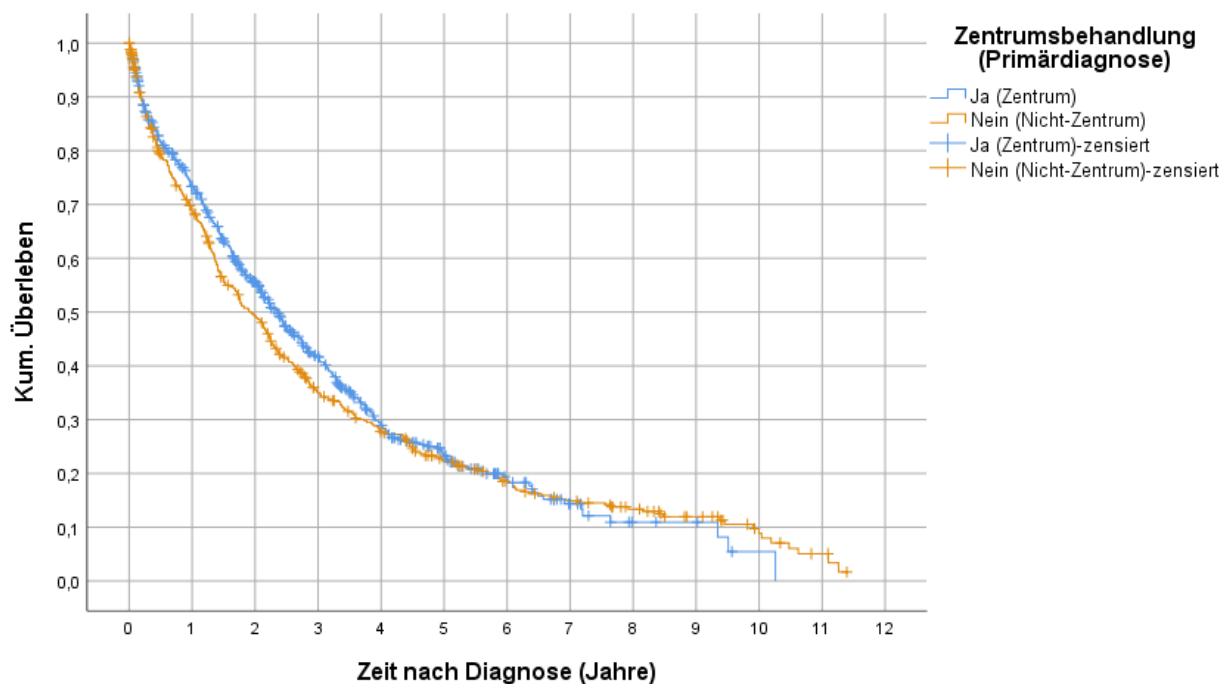


Abbildung 22: Gesamtüberleben der Zentrumspatientinnen und Nichtzentrumspatientinnen in der Gruppe der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

Die Gruppe der Frauen, die von einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV betroffen war, umfasste insgesamt 1076 Patientinnen. Davon wurden 585 Patientinnen in einem Zentrum behandelt, wovon 396 verstarben. 491 Patientinnen wurden in einem nicht zertifizierten Krankenhaus behandelt, wovon 386 Frauen verstarben. Die 5-Jahres-Überlebensrate der zentrumsbehandelten Patientinnen wurde mit 23,2% beziffert, die der nicht in Zentren behandelten Patientinnen mit 22,2%.

Tabelle 54 listet die Mediane für das Gesamtüberleben in der kompletten Gruppe sowie für die davon in Zentren und Nichtzentren behandelten Patientinnen auf. Das mediane Gesamtüberleben für die komplette Gruppe der fortgeschrittenen Ovarialkarzinom-Fälle betrug 2,2 Jahre (95%-KI: 2,0 – 2,4 Jahre). Die

zentrumsbehandelten Patientinnen hatten ein schätzungsweise um 0,5 Jahre längeres medianes Gesamtüberleben als die in Nichtzentren therapierten Patientinnen.

Tabelle 54: Mediane für das Gesamtüberleben (Zentrenvergleich in fortgeschrittenen Fällen)

Zentrumsbehandlung (Primärdiagnose)	Schätzer	Median	
		95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Ja (Zentrum)	<b>2,4</b>	2,1	2,6
Nein (Nicht-Zentrum)	<b>1,9</b>	1,6	2,3
Gesamt	<b>2,2</b>	2,0	2,4

Nachfolgend seien nochmals die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression zur risikoadjustierten Gesamtüberlebensanalyse aufgeführt (Tabelle 55). Es wurde wieder für die üblichen Confounder-Variablen adjustiert, die in oben stehender Tabelle 52 nachgeschlagen werden können. Vor Risikoadjustierung betrug die Hazard Ratio 0,931 (95%-KI: 0,808 – 1,074) und war nicht signifikant. Die Sterberate der zentrumsbehandelten Patientinnen war demnach um 6,9% erniedrigt gegenüber der der nichtzentrumsbehandelten Patientinnen. Nach Risikoadjustierung war das Ergebnis weiterhin nicht signifikant, die Sterberate war nunmehr lediglich um 0,9% erniedrigt im Vergleich zu der Gruppe der nichtzentrumsbehandelten Patientinnen. Als unabhängige, ebenfalls signifikante Variablen haben sich alle Confounder außer Veneninvasion erwiesen.

Tabelle 55: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Zentrenvergleich in fortgeschrittenen Fällen)

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Zentrums- behandlung (Primärdiagnose)	nein		1,000				1,000		
	ja	0,327	<b>0,931</b>	0,808	1,074	0,908	<b>0,991</b>	0,853	1,152

## 4 Diskussion

### 4.1 Beurteilung der beiden Forschungshypothesen anhand vorliegender Ergebnisse mit Bezug auf aktuelle Literatur

Es existieren aktuell schon mehrere Studien und Untersuchungen bezüglich des hohen Stellenwerts von zertifizierten Krebszentren in Bezug auf die Versorgungsqualität von Krebspatienten und -patientinnen und bezüglich der Wirksamkeit von leitliniengerechter Therapie sowie zum Grad der Umsetzung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren (24–31). Vorliegende Arbeit untersucht nochmals genauer den Stellenwert von zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren für Ovarialkarzinompatientinnen und vergleicht insbesondere die Umsetzung der Qualitätsindikatoren aus der S3-Leitlinie in Zentren und in Nichtzentren und damit zusammenhängend das Gesamtüberleben in Zentren und Nichtzentren. Ein solcher direkter Vergleich der Behandlung im Sinne der Umsetzung der Qualitätsindikatoren und des Gesamtüberlebens von Ovarialkarzinompatientinnen zwischen Zentren und Nichtzentren in dieser Form fehlte bislang in der aktuell vorhandenen wissenschaftlichen Literatur.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse können eindeutige Aussagen in Bezug auf die beiden Forschungshypothesen, die die Grundlage dieser Arbeit bilden, getroffen werden. Nach der Auswertung kann Hypothese 1 positiv bewertet werden, das heißt, dass die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen seit Einführung von Gynäkologischen Krebszentren zunehmend und zu einem hohen Anteil in solchen stattfindet. Abbildung 5 veranschaulicht diesen Sachverhalt nochmals konkret und zeigt auf, dass mit der Etablierung weiterer Gynäkologischer Krebszentren seit dem Jahr 2009 die Behandlungen in diesen Zentren weiterhin zunahmten und zuletzt im Jahr 2019 der Anteil an zentrumsbehandelten Patientinnen bei 88,7% lag. Der vergleichsweise geringe Anteil an zentrumsbehandelten Patientinnen im Jahr 2009 ist der Tatsache geschuldet, dass es das Zertifizierungssystem für Gynäkologische Krebszentren, welches auf den Zielen des Nationalen Krebsplans fußt, erst seit dem Jahr 2008 gibt (32). Diese Beobachtung der zunehmenden Zentrumsbehandlungen über die Zeit deckt sich auch mit den Ergebnissen der kürzlich durchgeführten WiZen-Studie, die anhand von Angaben der gesetzlichen Krankenversicherung und klinischen Krebsregistern für mehrere Krebsformen die Effektivität von Zentrumsbehandlungen gegenüber Nichtzentrumsbehandlungen untersuchte (30).

Bezüglich Hypothese 2 kann ebenfalls eine klare Aussage getroffen werden. Abbildung 20 zeigt die beiden Überlebenskurven für zentrumsbehandelte- und nichtzentrumsbehandelte Patientinnen, wobei der Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten der Zentrumsbehandlungen deutlich wird und durch statistische Signifikanz unterstrichen wird. Nach univariabler Analyse ergab sich hierbei ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Sterberate der in Zentren und in Nichtzentren behandelten Patientinnen. Nach Risikoadjustierung in der multivariablen Cox-Regression ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr im Gesamtüberleben zwischen Patientinnen mit und ohne Behandlung in einem Zentrum. Diese Tatsache ist dadurch erklärbar, dass es sich beim Ovarialkarzinom um eine Krebserkrankung mit schlechter Prognose handelt (1). Dadurch bleibt wenig Spielraum für Therapieeffekte bezüglich des Gesamtüberlebens und macht selbst eine Zentrumsbehandlung wenig effektiv im Hinblick auf das Überleben der Patientinnen. Es bleibt zu diskutieren, ob hier das Augenmerk mehr auf der Lebensqualität und Management der Patientinnen während bzw. nach der Therapie liegen sollte. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde weitergehend untersucht, ob Zentrumsbehandlungen in der Gruppe der Patientinnen mit frühem und fortgeschrittenem Ovarialkarzinom einen Benefit gegenüber Nichtzentrumsbehandlungen bringen. So zeigt sich für die Patientinnengruppe mit frühem Ovarialkarzinom in Abbildung 21 wiederum ein Vorteil für die Zentrumspatientinnen im Gesamtüberleben, der sich im zeitlichen Verlauf überdies noch ausdehnt. Dieser Unterschied war zwar statistisch nicht signifikant, jedoch sollte hier statistische Signifikanz nicht mit klinischer Relevanz gleichgestellt werden. Die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression waren wiederum statistisch nicht signifikant, jedoch klinisch ebenfalls hoch relevant. So zeigte sich vor als auch nach Risikoadjustierung in der Gruppe der frühen Ovarialkarzinomfälle eine deutliche Überlegenheit der Zentrumsbehandlungen mit geringeren Sterberaten gegenüber den Nichtzentrumsbehandlungen. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Behandlung in einem Zentrum für Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom durchaus erstrebenswert und einer Behandlung in einer nicht zertifizierten Klinik im Hinblick auf das Gesamtüberleben überlegen ist. In dieser Patientinnengruppe kommen Auswirkungen der Therapie offensichtlich noch stärker zum Tragen. Dieser Effekt verlor sich in der Gruppe der fortgeschrittenen Ovarialkarzinomfälle, was durch obige Ausführungen bereits hinreichend erklärt ist, wenngleich nach uni- und multivariabler Analyse noch ein geringer, statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil für

Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Zentren nachgewiesen werden konnte. Es sei noch erwähnt, dass bei Betrachtung der Nichtzentren Kliniken inkludiert sind, die die darauffolgenden Jahre als Gynäkologisches Zentrum zertifiziert wurden und auch schon vor Zertifizierung hohe Standards erfüllten. Dies bewirkt ebenfalls eine Annäherung des Gesamtüberlebens in Nichtzentren an das Gesamtüberleben in Zentren.

Beim Vergleich der Umsetzung der Qualitätsindikatoren in Zentren und in Nichtzentren wurde deutlich, dass die untersuchten Qualitätsindikatoren insgesamt in den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren besser umgesetzt wurden als in den nicht zertifizierten Kliniken. Einzige Ausnahme hiervon bildete Qualitätsindikator 7, der eine platinhaltige Chemotherapie für die Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom vorschreibt. An dieser Stelle sei auf die geringen Fallzahlen hingewiesen, die im Rahmen der Untersuchungen zu diesem Qualitätsindikator 7 zustande kamen. Ebenso verhält es sich mit den einzelnen Jahren, in denen die Qualitätsindikatoren zu einem höheren Anteil in den Nichtzentren als in den Zentren umgesetzt wurden. Auch diese Jahre korrelieren mit geringen Fallzahlen.

Es gibt Daten aus den Jahresberichten von Onkozeit bzw. der Deutschen Krebsgesellschaft, die die Umsetzung der Qualitätsindikatoren in den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren in ähnlicher Weise widerspiegeln wie vorliegende Arbeit, wobei jedoch mal mehr, mal weniger große Abweichungen die einzelnen Qualitätsindikatoren betreffend zwischen vorliegenden Daten und den Zahlen der DKG bzw. von Onkozeit vorhanden sind (24,25). Diese Unterschiede lassen sich unter anderem aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis erklären. Dabei schlossen die Jahresberichte bis auf wenige Ausnahmen alle die zum jeweiligen Zeitpunkt von der DKG zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren ein, vorliegende Arbeit schloss dabei lediglich einen Teil dieser von der DKG zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren ein (24,25).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen überdies Vorteile im Gesamtüberleben der Patientinnen, wenn die Qualitätsindikatoren aus der S3-Leitlinie konsequent umgesetzt werden. Die Qualitätsindikatoren basieren auf starken Empfehlungen aus der Leitlinie und wurden systematisch innerhalb des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, DKG und der Deutschen Krebshilfe erarbeitet (24,33,34). So ergab sich für alle untersuchten Qualitätsindikatoren mit Ausnahme von Qualitätsindikator 7 ein signifikant besseres Gesamtüberleben der

Patientinnen bei Umsetzung der Qualitätsindikatoren im Vergleich zu einer Nichtumsetzung. Nach den univariablen Analysen blieb der Unterschied zwischen den Sterberaten der Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie signifikant bis auf Qualitätsindikator 7, nach den multivariablen Analysen verlor sich der Effekt bei Qualitätsindikator 1. Bei Qualitätsindikator 7 blieb die Differenz der Sterberaten weiterhin nicht signifikant nach multivariabler Analyse. Die genauen Zahlen sind dem Ergebnisteil zu entnehmen. Im Falle des Qualitätsindikators 7 sei nochmals auf die Notwendigkeit hingewiesen, zwischen statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz zu unterscheiden. So bietet eine platinhaltige Chemotherapie beim frühen Ovarialkarzinom bei der univariablen Analyse noch einen deutlichen Überlebensvorteil für die Patientinnen mit leitliniengerechter Therapie, nach multivariabler Analyse war der Unterschied jedoch nur noch gering ausgeprägt. Besonders eindrucksvoll zeigte sich der Einfluss einer leitliniengerechten Therapie auf das Gesamtüberleben der Patientinnen bei der Auswertung des Qualitätsindikators 3. Dieser starke positive Einfluss einer makroskopisch vollständigen Resektion auf das Überleben der Patientinnen spiegelt die allgemeine Lehrmeinung wider und wurde bereits durch weitere Studien belegt (6,8,11). Auch Qualitätsindikator 5, der eine postoperative Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom fordert, überzeugt in den Auswertungen mit hohem Einfluss auf die Überlebenschancen der Patientinnen. Ebenso sei an der Stelle noch Qualitätsindikator 8 erwähnt, der seinerseits eine First-Line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom fordert. Diesbezügliche Auswertungen machen statistisch höchst signifikante Unterschiede im Überleben der Patientinnen erkennbar – sowohl im Vergleich der Patientinnen mit und ohne First-Line-Chemotherapie als auch im Vergleich der Patientinnen mit First-Line-Chemotherapie und keiner primären Chemotherapie. Besonders beeindruckend war hierbei die vor als auch nach Risikoadjustierung eindrucklich erhöhte Sterberate der Patientinnen ohne primäre Chemotherapie im Vergleich zu der der nach dem First-Line-Prinzip therapierten Patientinnen. Bei allen Qualitätsindikatoren deuteten die risikoadjustierten Hazard Ratios auf erhöhte Überlebenschancen für leitliniengerecht therapierte Patientinnen hin. Statistisch signifikant blieben die Überlebensvorteile nach Risikoadjustierung bei den Qualitätsindikatoren 3, 5 und 8. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit einer leitliniengerechten Therapie bei Ovarialkarzinompatientinnen und unterstützen somit die Leitlinienempfehlungen aus der S3-Leitlinie, auf denen die Qualitätsindikatoren basieren. Zusammenfassend lässt

sich die Aussage treffen, dass die Qualitätsindikatoren aus der S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom insgesamt in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren besser bzw. zu einem höheren Anteil umgesetzt wurden als in nicht zertifizierten Kliniken und die leitliniengerechten Therapien mit einem besseren Gesamtüberleben der Patientinnen assoziiert sind. Somit haben Patientinnen, die in zertifizierten Gynäkologischen Zentren behandelt werden, einen Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen, die in Nichtzentren behandelt werden, was sich in den Vergleichen des Gesamtüberlebens von Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen überwiegend bestätigte, wenngleich die Ergebnisse zumeist statistisch nicht signifikant waren. Dieser Überlebensvorteil in Zentren war für Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom am stärksten ausgeprägt.

Vorliegende Arbeit unterstützt in Zusammenschau der Ergebnisse die Evidenz dafür, dass eine Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen in zertifizierten Gynäkologischen Zentren einen Überlebensvorteil bietet und leitliniengerechte Therapien angestrebt werden sollten. Somit sollte frühestmöglich eine Lenkung von Patientinnen mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom in zertifizierte Gynäkologische Krebszentren stattfinden und somit noch ein weiterer Anstieg der in Zentren behandelten Ovarialkarzinompatientinnen erzielt werden. Zu diesem Schluss kommt auch die Regierungskommission, die im Mai 2022 auf Grundlage des Koalitionsvertrags etabliert wurde und deren Aufgabe es ist, sich mit gesundheitspolitischen Fragen und Problemen im Gebiet der Krankenhäuser auseinanderzusetzen (35,36). Die Regierungskommission bezieht sich dabei unter anderem allgemein auf Krebserkrankungen, bei denen durch eine Behandlung in einem zertifizierten Zentrum eine höhere Versorgungsqualität erzielt werden kann als in nicht zertifizierten Kliniken und nennt damit ein hohes Potenzial in einer weiteren Spezialisierung im Gesundheitswesen zugunsten einer besseren Versorgungsqualität für unter anderem Krebspatienten und -patientinnen (36). Daher untermauert diese Arbeit aktuelle gesundheitspolitische Empfehlungen im Hinblick auf eine zentrenbasierte Krankenhausreform (36). Die Regierungskommission stützt sich dabei unter anderem auf die bereits oben genannte, vom Innovationsfonds geförderte WiZen-Studie, die von der DKG zertifizierte Kliniken mit nicht zertifizierten Krankenhäusern auf Grundlage einer breiten Datenbasis bundesweit hinsichtlich des Überlebens von Tumorpatienten und -patientinnen miteinander verglich (30). Betrachtet wurden dabei elf Krebsentitäten (30). Die Studie lieferte einen



außerordentlichen Beitrag zur Evidenz dafür, dass Krebspatienten und -patientinnen, die in einem zertifizierten Zentrum behandelt werden, bessere Überlebenschancen haben als solche, die sich einer Therapie in einer nicht zertifizierten Klinik unterziehen (30). Unter anderem betrachtete die WiZen-Studie wie in vorliegender Arbeit den Unterschied von Zentrumsbehandlungen und Nichtzentrumsbehandlungen im Hinblick auf das Überleben von Ovarialkarzinompatientinnen (30). Diesbezüglich korrelieren die Ergebnisse vorliegender Arbeit mit den Ergebnissen der WiZen-Studie, die ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass Ovarialkarzinompatientinnen, die in einem zertifizierten Zentrum behandelt wurden, einen Überlebensvorteil gegenüber solchen Patientinnen hatten, die in einer nicht zertifizierten Klinik behandelt wurden, wengleich sich der Effekt in vorliegender Arbeit nach multivariabler Analyse aufhob (30). Ebenfalls ähnlich sind die Ergebnisse bezüglich des Überlebensvergleichs von Zentrums- und Nichtzentrumsfällen für Ovarialkarzinompatientinnen in frühen und fortgeschrittenen Stadien. Zwar erfolgte die Einteilung in Subgruppen etwas abweichend von vorliegender Arbeit – so verglich die WiZen-Studie die Patientinnengruppe mit UICC - Stadium I-III mit der Patientinnengruppe mit UICC - Stadium IV (30,37). Insgesamt lässt sich dennoch der Schluss ziehen, dass in beiden Arbeiten ein höherer Effekt der Zentrumsbehandlungen bezüglich des Gesamtüberlebens beobachtet werden konnte, wenn sich die Patientinnen in einem früheren bzw. noch nicht primär metastasierten Stadium befanden (30,37). Diese Ergebnisse zeigen, dass ein hohes Potenzial darin liegen könnte, weitere Anstrengungen im Bereich der Diagnostik des Ovarialkarzinoms anzustellen, um dieses in früheren Stadien erkennen zu können – dies würde eine Behandlung in einem Zentrum nochmal effektiver machen. In einer dann gezielten Steuerung dieser Patientinnen mit früh bzw. früher diagnostiziertem Ovarialkarzinom in ein zertifiziertes Zentrum liegt eine Möglichkeit, die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen zu verbessern.

Es existieren neben der WiZen-Studie noch weitere Studien, die den Einfluss einer Behandlung in einem zertifizierten Zentrum gegenüber einer Behandlung in einer nicht zertifizierten Klinik auf das Überleben von Tumorpatientinnen und -patienten untersuchten (26,27,31). So konnten beispielsweise Beckmann et al., Völkel et al. sowie Roessler et al. jeweils fürs Mammakarzinom, für Kolon- und Rektumkarzinome sowie fürs Pankreaskarzinom Überlebensvorteile bei Behandlung in einem jeweils zertifizierten Zentrum nachweisen (26,27,31) . Vorliegende Arbeit liefert somit einen

weiteren Beitrag zum Nachweis dafür, dass eine Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum einer Behandlung in einer nicht zertifizierten Klinik vorzuziehen ist und unterstützt vorgenannte Studien bezüglich der Aussage zur Wirksamkeit einer Behandlung in einem zertifizierten Zentrum.

Zu guter Letzt sei noch darauf hingewiesen, dass ein weitaus höherer Anteil der Nichtzentrumspatientinnen gegenüber den Zentrumspatientinnen keine Angabe zum postoperativen bzw. pathologischen FIGO-Stadium hatte. Diese Tatsache ist in Tabelle 5 nachvollziehbar. Dies liegt mutmaßlich an einer schlechteren Dokumentation in Nichtzentren aufgrund der fehlenden Audits, die im Rahmen einer Zertifizierung und einer Erhaltung des Zertifizierungsstatus stattfinden (38).

## 4.2 Schlussfolgerung

Die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen fand nach Einführung von zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren zunehmend und zuletzt zu einem hohen Anteil in solchen statt. Patientinnen, die in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum behandelt wurden, wiesen einen Überlebensvorteil gegenüber in nicht zertifizierten Kliniken behandelten Ovarialkarzinompatientinnen auf. Der Effekt war in der Gruppe der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom stärker ausgeprägt als in der Patientinnengruppe mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Darüberhinaus wurden die untersuchten Qualitätsindikatoren aus der S3-Leitlinie insgesamt häufiger in den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren umgesetzt verglichen zu den nicht zertifizierten Kliniken. Die Umsetzung der Qualitätsindikatoren war mit einem besseren Gesamtüberleben der Patientinnen assoziiert.

Somit sollten leitliniengerechte Therapien bzw. die Umsetzung der untersuchten Qualitätsindikatoren angestrebt werden und in diesem Zusammenhang auch der Trend zu mehr Zentrumsbehandlungen gestärkt werden. Die Lenkung der Ovarialkarzinompatientinnen in ein zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum sollte frühestmöglich stattfinden.

### 4.3 Stärken und Limitationen der vorliegenden Forschungsarbeit

Ein Nachteil vorliegender Arbeit ist, dass die Patientinnendaten ausschließlich auf Arztbriefen basierten. Insbesondere die nicht zertifizierten Kliniken wiesen des Öfteren unvollständige Arztbriefe auf mit zum Teil fehlenden Angaben zur Therapie oder auch zur Pathologie. Die unterschiedliche Dokumentationsqualität in Zentren und Nichtzentren kann sich auf die Ergebnisse auswirken und zu Verzerrung führen. Darüberhinaus wurden Patientinnen mit weitreichend unvollständigen Angaben bzw. sehr lückenhaften Arztbriefen ausgeschlossen, um einen korrekten Informationsfluss zu gewährleisten. Aufgrund der unterschiedlichen Qualität hinsichtlich der Dokumentation in Zentren und in Nichtzentren waren daher mutmaßlich mehr Nichtzentrumspatientinnen vom Ausschluss betroffen als Zentrumspatientinnen, was wiederum Einfluss auf die Auswertungen und die vergleichenden Analysen haben kann. Außerdem ist der Anteil an alten Patientinnen in den Nichtzentren höher. Das Alter als klassischer Confounder hat hier möglicherweise einen Einfluss auf die Tatsache, dass die Leitlinienempfehlungen bzw. die Qualitätsindikatoren in Nichtzentren weniger häufig umgesetzt wurden als in den zertifizierten Zentren.

Da der Umfang der jeweils auszuwertenden Patientinnenmengen in relevanter Art und Weise die Ergebnisse beeinflussen kann, sind Ergebnisse von Auswertungen, die mit einer geringen Patientinnenanzahl einhergehen, vorsichtig zu betrachten und zu interpretieren.

Ein großer Vorteil der Arbeit ist die große Patientinnenmenge im Studienkollektiv, die ein hohes Maß an Repräsentativität ermöglicht. Überdies bezieht die Arbeit eine hohe Datenmenge zu den einzelnen Patientinnen ein, das heißt, es wurden viele patientinnenspezifische Faktoren berücksichtigt und in die Auswertungen miteinbezogen. So wurden beispielsweise das Alter, Angaben zur Schwere der Tumorerkrankung, der Typ des Ovarialkarzinoms und Komorbiditäten anhand des Charlson-Index berücksichtigt. In den Überlebensanalysen wurde dabei für die wichtigsten Confounder eine Risikoadjustierung durchgeführt. Dies ermöglichte einen aussagekräftigen Vergleich hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Zentren und Nichtzentren ohne größere Verzerrung und machte eine plausible Untersuchung der Auswirkungen einer Zertifizierung erst möglich. Überdies bot das Format einer bevölkerungsbezogenen, retrospektiven Kohortenstudie die Möglichkeit, den klinischen Alltag äußerst umfangreich abzubilden.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Etablierung von zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren auf die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen im Raum Oberpfalz und Niederbayern zu untersuchen. Dabei wurde analysiert, inwieweit sich Gynäkologische Krebszentren von nicht zertifizierten Kliniken im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patientinnen unterschieden als auch der Unterschied hinsichtlich der Leitlinienadhärenz zwischen Zentren und nicht zertifizierten Kliniken beleuchtet. Überdies wurde der Unterschied des Gesamtüberlebens bei Umsetzung und bei Nichtumsetzung von ausgewählten Qualitätsindikatoren aus der S3-Leitlinie ermittelt. Zudem wurde die Entwicklung hinsichtlich der Menge der in Zentren therapierten Ovarialkarzinompatientinnen im zeitlichen Verlauf betrachtet.

Die Patientinnendaten stammten aus einem klinischen Krebsregister sowie aus Arztbriefen und standardisierten Dokumentationsbögen aus der Tumordatenbank des Tumorzentrums in Regensburg. Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics 25“ durchgeführt. Zur Anwendung kamen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Kaplan-Meier-Analysen, der Log-Rank-Test nach Mantel-Cox, uni- als auch multivariable Cox-Regressionsanalysen sowie inverse Kaplan-Meier-Analysen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen nach Etablierung von zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren im zeitlichen Verlauf zunehmend und zuletzt zu einem hohen Anteil in ebensolchen stattfand. Die Ovarialkarzinompatientinnen, die in einem Gynäkologischen Krebszentrum versorgt wurden, wiesen Vorteile im Gesamtüberleben gegenüber den Patientinnen auf, die in einer nicht zertifizierten Klinik behandelt wurden. Der Effekt zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom stärker als in der Patientinnengruppe mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Zu den Untersuchungen der Umsetzung der ausgewählten Qualitätsindikatoren in Gynäkologischen Krebszentren und in nicht zertifizierten Kliniken zeigte sich, dass die Qualitätsindikatoren insgesamt häufiger in den zertifizierten Zentren umgesetzt wurden verglichen zu den nicht zertifizierten Kliniken. Die Umsetzung der untersuchten Qualitätsindikatoren führte zu einem besseren Gesamtüberleben der Patientinnen verglichen zu einer Nichtumsetzung.

Somit ließ sich ein eindeutig positiver Einfluss der Etablierung von zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren auf die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen

im Raum Niederbayern und Oberpfalz nachweisen. Daher sollte der Trend zu mehr Zentrumsbehandlungen weiterhin gestärkt werden und eine Steuerung von Ovarialkarzinompatientinnen in ein zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen.

## **Summary**

The aim of the present work was to examine the influence of the establishment of certified gynecological cancer centers on the care of ovarian cancer patients in the Upper Palatinate and Lower Bavaria area. It was analyzed to what extent gynecological cancer centers differed from non-certified clinics in terms of overall patient survival and furthermore the difference in guideline adherence between centers and non-certified clinics was investigated. In addition, the difference in overall survival with implementation and non-implementation of selected quality indicators from the S3 guideline was determined. In addition, the development of the number of ovarian carcinoma patients treated in centers over time was considered.

The patient data came from a clinical cancer register as well as from doctor's letters and standardized documentation forms from the tumor database of the tumor center in Regensburg. The statistical analyzes were carried out with the statistical software "IBM SPSS Statistics 25". The Pearson chi-square test, Kaplan-Meier analyses, the Mantel-Cox log-rank test, univariable and multivariable Cox regression analyzes and inverse Kaplan-Meier analyzes were used.

The results showed that after the establishment of certified gynecological cancer centers, the treatment of ovarian carcinoma patients in these centers increased over time and last to a large extent took place in such centers. The ovarian cancer patients who were treated in a gynecological cancer center showed advantages in overall survival compared to the patients who were treated in a non-certified clinic. The effect was more pronounced in the group of patients with early ovarian carcinoma than in the group of patients with advanced ovarian carcinoma. The investigations into the implementation of the selected quality indicators in gynecological cancer centers and in non-certified clinics showed that the quality indicators were implemented more frequently in the certified centers compared to the non-certified clinics. The implementation of the examined quality indicators led to a better overall survival of the patients compared to non-implementation.

Thus, a clearly positive influence of the establishment of certified gynecological cancer centers on the care of ovarian cancer patients in the Lower Bavaria and Upper Palatinate area could be demonstrated. Therefore, the trend towards more center treatments should continue to be strengthened and ovarian cancer patients should be directed to a certified gynecological cancer center at the earliest possible point in time.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
Abbildung 2: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen nach Diagnosejahr .....	21
Abbildung 3: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs .....	22
Abbildung 4: Verteilung der Patientinnen auf Zentren und Nichtzentren .....	23
Abbildung 5: relative Anteile der Patientinnen mit und ohne Zentrumsbehandlungen nach Diagnosejahr.....	25
Abbildung 6: Anteile der verschiedenen Altersgruppen an jeweils allen Zentrums- und Nichtzentrumsbehandlungen .....	27
Abbildung 7: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 1 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr.....	32
Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 1 .....	35
Abbildung 9: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 3 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr.....	41
Abbildung 10: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 3.....	44
Abbildung 11: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 5 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr.....	51
Abbildung 12: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 5.....	54
Abbildung 13: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 5 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen .....	57
Abbildung 14: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 7 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr.....	62
Abbildung 15: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit und ohne leitliniengerechter Therapie gemäß Qualitätsindikator 7.....	65
Abbildung 16: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 8 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr.....	72
Abbildung 17: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie von Patientinnen ohne primäre Chemotherapie .....	75

Abbildung 18: Direkter Vergleich der Umsetzung des Qualitätsindikators 8 in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen .....	79
Abbildung 19: Direkter Vergleich der intention to treat für eine First-Line Chemotherapie in Zentren und Nichtzentren nach Diagnosejahr .....	81
Abbildung 20: Gesamtüberlebenskurven für die Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen .....	85
Abbildung 21: Gesamtüberleben der zentrumsbehandelten und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen in der Gruppe der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom.....	89
Abbildung 22: Gesamtüberleben der Zentrumspatientinnen und Nichtzentrumspatientinnen in der Gruppe der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.....	93

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms, Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 4.0 – März 2020, S. 66 – 67, Tabelle 17.....	6
Tabelle 2: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen nach Diagnosejahr .....	20
Tabelle 3: Verteilung der Patientinnen auf Zentren und Nichtzentren .....	23
Tabelle 4: Anzahlen und Anteile der zentrums- und nichtzentrumsbehandelten Patientinnen nach Diagnosejahr.....	24
Tabelle 5: Patienten- und Tumorcharakteristika im Gesamtkollektiv sowie in Zentren und Nichtzentren .....	25
Tabelle 6: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 nach Diagnosejahr .....	29
Tabelle 7: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 nach Diagnosejahr für Zentren.....	30



Tabelle 8: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit und ohne komplettem operativem Staging an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 1 nach Diagnosejahr für Nichtzentren .....	31
Tabelle 9: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 1 sowie im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 1.....	33
Tabelle 10: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 1) ...	34
Tabelle 11: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne komplettem operativem Staging und der Grundgesamtheit .....	35
Tabelle 12: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 1).....	36
Tabelle 13: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion und ohne makroskopisch vollständiger Resektion (einschl. Patientinnen ohne Angabe) an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr	38
Tabelle 14: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion und ohne makroskopisch vollständiger Resektion (einschl. Patientinnen ohne Angabe) an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr für Zentren .....	39
Tabelle 15: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit makroskopisch vollständiger Resektion und ohne makroskopisch vollständiger Resektion (einschl. Patientinnen ohne Angabe) an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 3 nach Diagnosejahr für Nichtzentren .....	40
Tabelle 16: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 3 sowie im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 3.....	42
Tabelle 17: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 3) ...	43
Tabelle 18: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 3 und der Grundgesamtheit .....	45
Tabelle 19: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 3).....	46
Tabelle 20: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr .....	48

Tabelle 21: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr für Zentren.....	49
Tabelle 22: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr für Nichtzentren .....	50
Tabelle 23: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 5 sowie im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 5.....	52
Tabelle 24: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 5) ...	53
Tabelle 25: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 5 und der Grundgesamtheit .....	55
Tabelle 26: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 5) .....	55
Tabelle 27: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit ausschließlich postoperativer und nicht nur postoperativer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 5 nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbener Patientinnen.....	56
Tabelle 28: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie und ohne primärer Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 nach Diagnosejahr.....	59
Tabelle 29: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie und ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 nach Diagnosejahr für Zentren .....	60
Tabelle 30: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie und ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 7 nach Diagnosejahr für Nichtzentren .....	61
Tabelle 31: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die zwei Patientinnengruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 7 sowie im Grundkollektiv .....	63
Tabelle 32: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 7) ...	64

Tabelle 33: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne leitliniengerechten Therapien gemäß Qualitätsindikator 7 und der Grundgesamtheit .....	66
Tabelle 34: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 7) .....	66
Tabelle 35: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr .....	68
Tabelle 36: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr für Zentren.....	69
Tabelle 37: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr für Nichtzentren .....	70
Tabelle 38: Verteilung der Confounder-Variablen für das Gesamtüberleben auf die drei Patientinnengruppen mit First-Line und Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie und im Grundkollektiv für Qualitätsindikator 8.....	73
Tabelle 39: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit (Qualitätsindikator 8) ...	74
Tabelle 40: Mediane für das Gesamtüberleben der Gruppen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie der Gruppe ohne primäre Chemotherapie und der Grundgesamtheit .....	76
Tabelle 41: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Qualitätsindikator 8) .....	77
Tabelle 42: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr nach Ausschluss frühverstorbenen Patientinnen.....	78
Tabelle 43: Intention to treat: Anzahlen und Anteile der Patientinnen mit First-Line und mit Non-First-Line Chemotherapie sowie ohne primäre Chemotherapie an der Grundgesamtheit für Qualitätsindikator 8 nach Diagnosejahr.....	80
Tabelle 44: Verteilung der Confounder-Variablen auf Zentren und Nichtzentren sowie im Gesamtkollektiv .....	82
Tabelle 45: mittlere und mediane Follow-up-Zeiten für Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie für das Gesamtkollektiv .....	84

Tabelle 46: Mediane für das Gesamtüberleben (Zentrenvergleich im Gesamtkollektiv) .....	85
Tabelle 47: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Zentrenvergleich im Gesamtkollektiv) .....	86
Tabelle 48: Verteilung der Confounder-Variablen auf Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie im Gesamtkollektiv mit Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.....	87
Tabelle 49: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeiten (Zentrenvergleich bei frühen Fällen) .....	88
Tabelle 50: Mediane für das Gesamtüberleben (Zentrenvergleich in frühen Fällen)	90
Tabelle 51: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Zentrenvergleich in frühen Fällen).....	91
Tabelle 52: Verteilung der Confounder-Variablen auf Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie im Gesamtkollektiv mit Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.....	91
Tabelle 53: Follow-up-Zeiten für Zentrums- und Nichtzentrumspatientinnen sowie für gesamte Gruppe der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.....	92
Tabelle 54: Mediane für das Gesamtüberleben (Zentrenvergleich in fortgeschrittenen Fällen) .....	94
Tabelle 55: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression (Zentrenvergleich in fortgeschrittenen Fällen) .....	94

## 8 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland | 2015/2016 [Internet] [cited 2021 Mar 8]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/fruehere\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_12.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_12.pdf?__blob=publicationFile)
2. Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 3rd ed. Berlin: Springer; 2020. 537 p.
3. Lasch L, Fillenberg S. Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer-Verlag GmbH. Berlin: Springer; 2017. 294 p. (Springer-Lehrbuch). ger.

4. Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S, editors. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 5th ed. Berlin: Springer; 2019. 306 p. ger.
5. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(7):857–65. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00572.x Cited in: PubMed; PMID 15957984.
6. Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 27]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version\\_4/LL\\_Ovarialkarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf)
7. Prat J. Pathology of borderline and invasive cancers. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017;4115–30. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.08.007 Cited in: PubMed; PMID 28277307.
8. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, Du Bois A. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecologic oncology*. 2016;140(2):215–20. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.007 Cited in: PubMed; PMID 26691222.
9. Du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2009;112(2):422–36. doi:10.1016/j.ygyno.2008.09.036 Cited in: PubMed; PMID 18990435.
10. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(26):2495–505. doi:10.1056/NEJMoa1810858 Cited in: PubMed; PMID 30345884.
11. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie

- Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234–44. doi:10.1002/cncr.24149 Cited in: PubMed; PMID 19189349.
12. Wagner U, Hofmann R, Bartsch DK. *Operationsatlas Gynäkologische Onkologie*. 1st ed. Berlin: Springer Berlin; 2013. (Springer E-book Collection).
  13. AWMF: Leitlinien [Internet] [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien.html>
  14. Leitlinienprogramm Onkologie | DKG [Internet] [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/leitlinien/leitlinienprogramm-onkologie.html>
  15. Leitlinienprogramm Onkologie: Informationen zum Leitlinienprogramm [Internet]. 2017 [updated 2017 Oct 12; cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/programm/informationen-zum-leitlinienprogramm/>
  16. Deutsche Krebsgesellschaft | DKG [Internet] [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/willkommen.html>
  17. Das Zertifizierungsprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft | DKG [Internet] [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung.html>
  18. OnkoZert. Gynäkologische Krebszentren - OnkoZert [Internet]. 2021 [updated 2021 Feb 13; cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.onkoZert.de/organ/gyn/>
  19. OnkoZert. Gremien des Zertifizierungssystems - OnkoZert [Internet]. 2021 [updated 2021 Feb 1; cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.onkoZert.de/informationen/gremien/>
  20. OnkoZert. Unternehmen - OnkoZert [Internet]. 2021 [updated 2021 Feb 1; cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.onkoZert.de/ueber-uns/unternehmen/>
  21. OnkoZert. Phasen der Zertifizierung - OnkoZert [Internet]. 2020 [updated 2020 Sep 10; cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.onkoZert.de/informationen/phasen/>

22. Tumorzentrum Regensburg - Tumorzentrum Regensburg [Internet] [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.tumorzentrum-regensburg.de/tumorzentrum-regensburg.html>
23. OncoMap - Liste der zertifizierten Krebszentren [Internet]. 2021 [updated 2021 Oct 19; cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.oncomap.de/centers?selectedOrgan=Gyn%C3%A4kologie&selectedCounty=Deutschland&selectedState=Bayern>
24. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) - [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de). Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren - Kennzahlenauswertung 2021 [Internet] [cited 2021 Oct 25]. Available from: [https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2021/08/qualitaetsindikatoren\\_gynaekologische-krebserkrankungen\\_2021-A1\\_210518.pdf?v=95344901](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2021/08/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebserkrankungen_2021-A1_210518.pdf?v=95344901)
25. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) - [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de). Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren - Kennzahlenauswertung 2020 [Internet] [cited 2021 Nov 9]. Available from: [https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/06/qualitaetsindikatoren\\_gynaekologische-krebserkrankungen\\_2020-A1\\_200611.pdf?v=17097822](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/06/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebserkrankungen_2020-A1_200611.pdf?v=17097822)
26. Beckmann MW, Brucker C, Hanf V, Rauh C, Bani MR, Knob S, Petsch S, Schick S, Fasching PA, Hartmann A, Lux MP, Häberle L. Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients. *Onkologie*. 2011;34(7):362–7. doi:10.1159/000329601 Cited in: PubMed; PMID 21734422.
27. Völkel V, Draeger T, Gerken M, Fürst A, Klinkhammer-Schalke M. Langzeitüberleben von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen: Ein Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern [Long-Term Survival of Patients with Colon and Rectum Carcinomas: Is There a Difference Between Cancer Centers and Non-Certified Hospitals?]. *Gesundheitswesen*. 2019;81(10):801–7. ger. doi:10.1055/a-0591-3827 Cited in: PubMed; PMID 29672814.
28. Kreienberg R, Wöckel A, Wischnewsky M. Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients

- when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients. *Breast*. 2018;4054–9. doi:10.1016/j.breast.2018.04.002 Cited in: PubMed; PMID 29698925.
29. Trautmann F, Reißfelder C, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1324–30. doi:10.1016/j.ejso.2018.05.013 Cited in: PubMed; PMID 29885983.
  30. Olaf Schoffer, Monika Klinkhammer-Schalke, Jochen Schmitt. WiZen-Studie: Überlebensvorteile bei Behandlung in zertifizierten Krebszentren [Internet] [cited 2023 Jul 4]. Available from: [https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen\\_Produkte/GGW/2022/wido\\_ggw\\_0422\\_schoffer\\_et\\_al.pdf](https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen_Produkte/GGW/2022/wido_ggw_0422_schoffer_et_al.pdf)
  31. Roessler M, Schmitt J, Bobeth C, Gerken M, Kleihues-van Tol K, Reissfelder C, Rau BM, Distler M, Piso P, Günster C, Klinkhammer-Schalke M, Schoffer O, Bierbaum V. Is treatment in certified cancer centers related to better survival in patients with pancreatic cancer? Evidence from a large German cohort study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):621. doi:10.1186/s12885-022-09731-w Cited in: PubMed; PMID 35672675.
  32. Mensah J, Wesselmann S, Beckmann M. Zertifizierte Gynäkologische Krebszentren. *Kliniker*. 2017;46(05):218–22. doi:10.1055/s-0043-109612
  33. Leitlinienprogramm Onkologie: Qualitätsindikatoren [Internet]. 2022 [updated 2022 Nov 14; cited 2023 Jul 12]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/qualitaetsindikatoren/>
  34. Leitlinienprogramm Onkologie. Entwicklung leitlinienbasierter Qualitätsindikatoren [Internet] [cited 2023 Jul 12]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Methodik/QIEP\\_OL\\_2021\\_Version\\_3.0\\_.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2021_Version_3.0_.pdf)
  35. Schwerpunkt Krankenhausreform | BMG [Internet]. 2023 [updated 2023 Jun 22; cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/regierungskommission-krankenhausversorgung.html>



36. Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung. Fünfte Stellungnahme der Regierungskommission – Verbesserung von Qualität und Sicherheit der Gesundheitsversorgung Potenzialanalyse anhand exemplarischer Erkrankungen [Internet] [cited 2023 Jul 13]. Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/K/Krankenhausreform/5\\_Stellungnahme\\_Potenzialanalyse\\_bf\\_Version\\_1.1.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krankenhausreform/5_Stellungnahme_Potenzialanalyse_bf_Version_1.1.pdf)
37. Olaf Schoffer, Martin Rößler, Veronika Bierbaum, Christoph Bobeth, Michael Gerken, Kees Kleihues-van Tol, Patrik Dröge, Thomas Ruhnke, Andreas Hasselberg, Christian Günster, Monika Klinkhammer-Schalke, Jochen Schmitt. Ergebnisbericht WiZen-Studie: Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren [Internet] [cited 2023 Jul 27]. Available from: [https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/268/2022-10-17\\_WiZen\\_Ergebnisbericht.pdf](https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/268/2022-10-17_WiZen_Ergebnisbericht.pdf)
38. Onkozert. Allgemeine Bestimmungen Zertifizierung [Internet] [cited 2023 Aug 1]. Available from: [https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2022/07/220-A\\_bestimmungen-zertifizierung-D3%20\(220120\).pdf?v=52587631](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2022/07/220-A_bestimmungen-zertifizierung-D3%20(220120).pdf?v=52587631)

## 9 Danksagung