

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Zur First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms:
Eine retrospektive Datenanalyse am Zentrum für Gynäkolo-
gische Onkologie der Universitätsfrauenklinik Tübingen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Märklin, Julia Caroline Sofie

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kommoss
2. Berichterstatter: Professor Dr. N. P. Malek

Tag der Disputation: 23.04.2025

Für Maya

Inhaltsverzeichnis

1	Tabellenverzeichnis	3
2	Abbildungsverzeichnis	5
3	Abkürzungsverzeichnis	8
4	EINLEITUNG	10
4.1	EPIDEMIOLOGIE	10
4.2	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION NACH World Health Organisation (WHO) 11	
4.3	FIGO-KLASSIFIKATION	13
4.4	RISIKOFAKTOREN UND PROTEKTIVE FAKTOREN	16
4.5	SCREENING	17
4.6	SYMPTOME	17
4.7	DIAGNOSTIK	17
4.8	FIRST-LINE-THERAPIE	18
4.8.1	Operation	18
4.8.2	Chemotherapie	20
4.9	PROGNOSE	21
4.10	QUALITÄTSSICHERUNG IN DEUTSCHLAND	22
4.11	LEITLINIEN - Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren	23
4.12	ZIEL DER VORLIEGENDEN ARBEIT	24
5	MATERIAL UND METHODEN	25
5.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	25
5.2	ETHIKVOTUM	25
5.3	ETABLIERUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS	25
5.4	ERHEBUNGSBOGEN UND KODIERPLAN	25
5.5	DATENERFASSUNG	27
5.6	DEFINITIONEN	28
5.6.1	Kategorisierung des OvCa	28
5.6.2	Figo-Klassifikation	28
5.6.3	Operation	29
5.6.4	Leitlinienkonforme Staging-OP	29
5.6.5	Leitlinienkonforme First-Line-Chemotherapie beim frühen OvCa	30
5.6.6	Leitlinienkonforme First-Line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen OvCa	30
5.7	WAS IST REDCap? - Research Electronic Data Capture	30
5.8	STATISTISCHE AUSWERTUNG	31
6	Ergebnisse	32
6.1	ZUSAMMENSTELLUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS	32
6.2	CHARAKTERISTIKA DES STUDIENKOLLEKTIVS	33
6.3	STAGINGOPERATION	34
6.3.1	OP-Indikation	34
6.3.2	Qualitätsmerkmale der Stagingoperation	38
6.3.3	Genauere Betrachtung der Lymphadenektomie	40

6.3.4	Zusätzlich notwendige Operationsschritte	40
6.4	FIRST-LINE-CHEMOTHERAPIE	40
6.5	FRÜHES OVARIALKARZINOM	41
6.5.1	Stagingoperation	41
6.5.2	Qualitätsmerkmale der First-Line-Chemotherapie beim frühen OvCa	42
6.6	FORTGESCHRITTENES OVARIALKARZINOM	44
6.6.1	Stagingoperation	44
6.6.2	Genauere Betrachtung des Tumorrests	45
6.7	ANALYSE DER KOMBINIERTEN FIRST-LINE-THERAPIE	52
6.8	THERAPIE AM STANDORT UFK Tübingen	53
6.8.1	Anzahl der Patientinnen bei Erstdiagnose an der UFK Tübingen	53
6.8.2	Indikationen der First-Line-OP an der UFK Tübingen und extern	54
6.8.3	Leitlinienkonforme Operationen.....	56
6.9	FOLLOW-UP	58
6.9.1	OS nach FIGO-Stadium	58
6.9.2	OS je nach Behandlung beim frühen OvCa	60
6.9.3	OS je nach Behandlung beim fortgeschrittenen OvCa.....	62
6.9.4	OS nach Tumorrest beim fortgeschrittenen OvCa	63
6.9.5	OS nach LNE.....	67
7	DISKUSSION	68
7.1	BEZUG ZU QS OVAR	69
7.2	BEDEUTUNG DER LEITLINIE FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG.....	80
7.3	BEHANDLUNGSQUALITÄT	82
7.4	LIMITATIONEN.....	84
7.5	AUSBLICK.....	86
8	ZUSAMMENFASSUNG	89
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	91
10	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	97
	DANKSAGUNG	98
	Anhang	99

1 TABELLENVERZEICHNIS

Tab.1: FIGO- und TNM- Klassifikation von Ovar, Tuben- und primärem Peritonealkarzinom.....	14
Tab. 2: Arten von Variablen entsprechend des Kodierplans	26
Tab. 3: FIGO-Stadien bei Erstdiagnose sowie die Aufteilung in frühe und fortgeschrittene OvCa.....	33
Tab.4: postoperative Komplikationen nach 1. OP	37
Tab. 5: Merkmale der Stagingoperation	38
Tab. 6: Fertilitätserhaltende OP bei Patientinnen unter 40 J.....	39
Tab. 7: Zusammenhang zwischen der Durchführung einer First-Line-Chemotherapie und dem Tumorstadium.....	40
Tab. 8: Anteile des postoperativen Tumorrests beim fortgeschrittenen OvCa über die Jahre	46
Tab. 9: Zusammenhang zwischen leitlinienkonformer OP beim fortgeschrittenen OvCa und post-operativem Tumorrest (Log-rank Test, $p < 0.001$)	47
Tab. 10: Alternative Zystostatikatherapien beim fortgeschrittenen OvCa	50
Tab. 11: Zusammenhang der Kombination aus operativer und systemischer First-Line-Therapie beim frühen OvCa entsprechend der deutschen Leitlinienempfehlung (Lok-rank Test, $p < 0.001$)	52
Tab. 12: Zusammenhang der Kombination aus operativer und systemischer First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen OvCa entsprechend der deutschen Leitlinienempfehlung (Log-rank Test, $p < 0.001$).....	52
Tab. 13: Zusammenhang der Kombination aus operativer und systemischer First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen OvCa unter Berücksichtigung eines postoperativen Tumorrests von 0 mm entsprechend der deutschen Leitlinienempfehlung (Log-rank Test, $p < 0.001$).....	53
Tab. 14: Zeitlicher Verlauf der Patientenzahl und Aufteilung in frühes und fortgeschrittenes OvCa an der UFK	54
Tab. 15: Indikation der 1. OP an der UFK Tübingen im zeitlichen Verlauf	55
Tab. 16: Zusammenhang zwischen leitlinienkonformer OP und Stadium des OvCa	56

Tab. 17: Anzahl sowie Anteil der leitlinienkonformen OPs beim OvCa im zeitlichen Verlauf	56
--	----

2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.1: Verteilung der Neuerkrankungen (links) und Sterbefälle (rechts) an bösartigen Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane (ICD-10 C51–C58), Schätzung für Deutschland, 2013/2014	10
Abb. 2: Entstehungsort HGSC und LGSC, (13)	11
Abb. 3: Ovarialkarzinome nach Subtyp (14).....	12
Abb.4: FIGO- und TNM- Klassifikation: Primärtumor und Metastasen (6)	15
Abb.5: Behandlungsalgorithmus des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (34)	21
Abb.6: Prozess zur Etablierung des Studienkollektivs	25
Abb.7: Gliederung des Erhebungsbogens.....	27
Abb.8: Zusammenstellung des Studienkollektivs mit absoluten Zahlen der ein- und ausgeschlossenen Fälle	32
Abb.9: Anteile der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose	34
Abb.10: Zeitlicher Verlauf an frühem und fortgeschrittenem OvCa bei Erstdiagnose.....	34
Abb.11: Indikationen der 1. und 2. OP	35
Abb.12: Kombination First-Line-OP: 1. OP primäres Debulking (blau) und 2. OP (grün).....	35
Abb.13: Kombination First-Line-OP: 1. OP-Diagnostik (blau) und 2. OP (grün).....	36
Abb.14: Kombination der First-Line-OP: 1. OP-Intervall-OP (blau) und 2. OP (grün).....	37
Abb.15: Anteile nicht durchgeführter Operationsschritte in %	39
Abb.16: Standard vs. fehlende Items im zeitlichen Verlauf beim frühen OvCa	41
Abb.17: First-Line-Chemotherapie beim frühen OvCa in Zusammenhang mit der Leitlinienempfehlung.....	43
Abb.18: Chemotherapie des frühen OvCa bezogen auf den Patientenanteil über die Jahre	44
Abb.19: Standard vs. fehlende Items im zeitlichen Verlauf beim fortgeschrittenen OvCa	45
Abb.20: postoperativer Tumorrest beim fortgeschrittenen OvCa nach First-Line-OP	45

Abb.21: Postoperativer Tumorrest beim fortgeschrittenen OvCa im zeitlichen Verlauf	46
Abb.22: Zusammenhang zwischen postoperativem Tumorrest und FIGO-Stadium beim fortgeschrittenen OvCa.....	47
Abb.23: First-Line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen OvCa in Zusammenhang mit der Leitlinienempfehlung	49
Abb.24: Chemotherapie des fortgeschrittenen OvCa bezogen auf den Patientenanteil über die Jahre.....	50
Abb.25: Angewandte Zytostatika bezogen auf die Patientenzahl über die Jahre	51
Abb.26: Zeitlicher Verlauf der Indikation Tumordebulking, extern und an der UFK	54
Abb.27: Anteil an Indikationen der 1. OP an der UFK Tübingen im zeitlichen Verlauf	55
Abb.28: Anteil leitlinienkonformer Operationen im zeitlichen Verlauf	57
Abb.29: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patientinnen.....	58
Abb.30: Überlebenswahrscheinlichkeit beim frühen und fortgeschrittenen OvCa	59
Abb.31: OS (%) aller Patientinnen mit frühem OvCa kategorisiert nach Behandlung (Log-rank Test, $p = 0.001$).....	60
Abb.32: OS (%) aller Patientinnen mit frühem OvCa detailliert kategorisiert nach Behandlung (Log-rank Test, $p = 0.001$).....	61
Abb.33: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert nach Behandlung (Log-rank Test, $p < 0.001$).....	62
Abb.34: OS aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert nach postoperativem Tumorrest, (Log-rankTest, $p < 0.001$).....	63
Abb.35: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert je nach Behandlung sowie postoperativer Tumorfreiheit (Log-rank Test, $p = 0.001$)	64
Abb.36: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa detailliert kategorisiert nach Behandlung und postoperativer Tumorfreiheit (Log-rank Test, $p = 0.001$)	65

Abb.37: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert nach OP und postoperativem Tumorrest, (Log-rank Test, $p = 0.001$).....66

Abb.38: OS (%) aller Patientinnen bestimmter FIGO-Subgruppen ($p < 0.001$).67

3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
Bds.	Beidseitig
BOT	Borderline-Tumor
BRAF	Proto-Onkogen (B-rapidly accelerated fibrosarcoma)
BRCA	Breast cancer gene
CA-125	Cancer-Antigen 125
CRF	Code of Federal Regulations
CT	Computertomographie
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FISMA	Federal Information Security Management Act
HBOC	Hereditary breast ovarian cancer syndrome
HE	Hysterektomie
HGSC	High-grade seröses Karzinom
HIPPA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HNPCC	Hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome
HSK	Hysteroskopie
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
KRAS	Proto-Onkogen (Kirsten rat sarcoma)
LNE	Lymphadenektomie
LSK	Laparoskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n.a.	Not available

OP	Operation
OS	Overall Survival
OvCa	Ovarialkarzinom/e
p53	Phosphoprotein p53 (Tumorsuppressorgen)
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerasen
Pat	Patientinnen, Patientin/nen
PET	Positronenemissionstomographie
postop	postoperativ
QS-OVAR	Qualitätssicherungsprogramm-OVAR
R0-Resektion	vollständige, makroskopische Entfernung des Tumors
REDCap	Research Electronic Data Capture
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung (Softwareprogramm)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen Klassifikation
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
WHO	World Health Organisation

4 EINLEITUNG

4.1 EPIDEMIOLOGIE

Die Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome gehören zu den am schwierigsten zu erkennenden und zu behandelnden Erkrankungen in der gynäkologischen Onkologie (1).

Im Laufe des Lebens erkrankt in Deutschland eine von 76 Frauen an einem Ovarialkarzinom (OvCa). Das Mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre und die Erkrankungsrate steigt bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Die Inzidenz des OvCa liegt bei 12 pro 100.000 Einwohnern. 2018 lag die Zahl der Neuerkrankungen bei 7300 Patientinnen. Deutschland gehört somit zu den Ländern mit der höchsten Inzidenz. Das OvCa findet sich vor allem unter der kaukasischen Bevölkerung Nordamerikas und in Zentral- und Osteuropa. In afrikanischen Ländern und Asien erkranken Frauen seltener (Inzidenz bei ca. 3 pro 100.000 Einwohnern) (2, 3). Mit 3,1% steht das OvCa in Deutschland an 8. Stelle der häufigsten Krebserkrankungen der Frau. Nach dem Mammakarzinom ist das OvCa mit 5,1% aller Krebssterbefälle die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung (4). Betrachtet man nur die weiblichen Geschlechtsorgane, so entfallen ca. 50% der gynäkologischen Krebssterbefälle auf die Eierstöcke, während sie lediglich 27% der gynäkologischen Krebsneuerkrankungen ausmachen, vgl. Abbildung 1, (5):

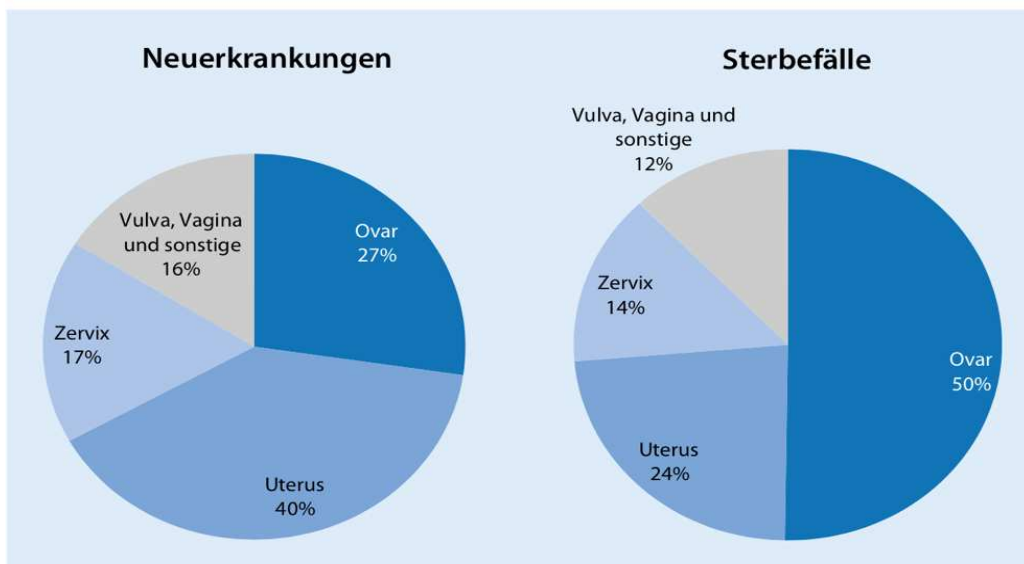


Abb. 1: Verteilung der Neuerkrankungen (links) und Sterbefälle (rechts) an bösartigen Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane (ICD-10 C51–C58), Schätzung für Deutschland, 2013/2014

Die Diagnose wird bei einem Großteil der Patientinnen (76%) erst im fortgeschrittenen Tumorstadium Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) III und IV gestellt (4). In diesen Stadien liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 40 %. Dagegen ist die 5-Jahres-Überlebensrate in frühen Tumorstadien FIGO I–IIA mit über 80 % als deutlich günstiger anzusehen (6).

4.2 HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION NACH WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)

Aufgrund der gleichen Genese und Histomorphologie werden entsprechend der WHO und FIGO die Karzinome von Ovar, Tube und Peritoneum gemeinsam klassifiziert. Die 5 häufigsten histomorphologischen Typen werden wie folgt unterschieden (7-11):

High-grade seröses OvCa (HGSC):

Das HGSC bildet die größte Gruppe. Es ist durch Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 gekennzeichnet. Studien weisen darauf hin, dass das HGSC in den Fimbrien der Eileiter entsteht, vgl. Abbildung 2. Dieser Karzinomtyp ist auch am häufigsten mit BRCA (Breast cancer gene) 1/2 - Mutationen assoziiert.

Low-grade seröses OvCa (LGSC):

Diese Karzinome entstehen über ein stetiges Fortschreiten aus serösen Borderlinetumoren (BOT). Durchschnittlich sind die Patientinnen jünger.

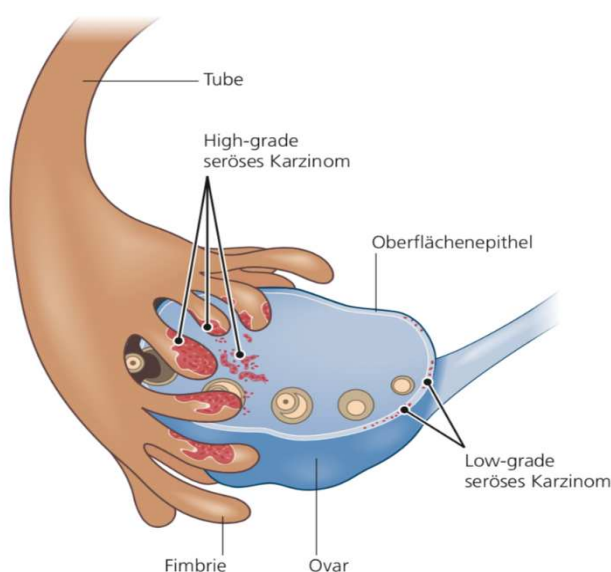


Abb. 2: Entstehungsort HGSC und LGSC, (13)

Muzinöses OvCa:

Der Tumor eines muzinösen OvCa besteht aus Epithel vom gastralen oder intestinalen Typ. Dieser Karzinomtyp ist auch am häufigsten mit BRAF oder KRAS (Proto-Onkogen) - Mutationen assoziiert. Sie werden meist im Frühstadium erkannt. Die Entwicklung geht vom benignen Zystadenom über BOT bis hin zum invasiven Karzinom.

Endometrioides OvCa:

Diese Karzinome zeigen ihre Entstehung über endometrioide Adenofibrome und BOT. Sie stehen in Verbindung mit dem Endometriumkarzinom des Corpus uteri und der atypischen Endometriose.

Klarzelliges OvCa:

Der Tumor ist mit einer Endometriose des Beckens und des Ovars assoziiert. Klarzellige OvCa sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Darüber hinaus gibt es weitere selteneren Typen des OvCa. Hierunter fallen u.a. das undifferenzierte OvCa, der maligne Brenkertumor sowie das Karzinosarkom.

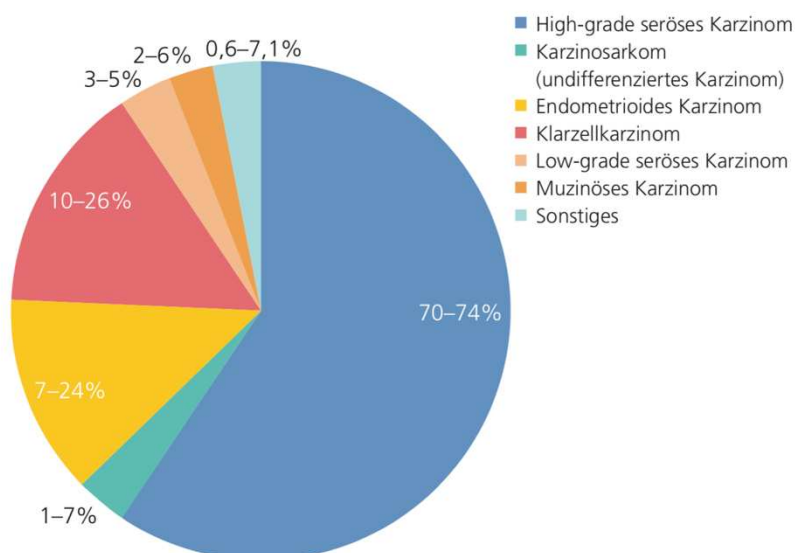


Abb. 3: Ovarialkarzinome nach Subtyp (14)

4.3 FIGO-KLASSIFIKATION

Die Erkrankung wird nach der FIGO- Klassifikation, je nach Fortschreiten der Krankheit, in verschiedene Stadien eingeteilt, vgl. Tab. 1. Die FIGO-Klassifikation wurde bereits über die Jahre modifiziert, vgl. Abschnitt 2.6.2. (12, 13).

FIGO	TNM	
I	T1	Ovar
A	T1a	ein Ovar (Kapsel intakt, neg. Spülzytologie)
B	T1b	beide Ovarien (Kapsel intakt, neg. Spülzytologie)
C	T1c	ein oder beide Ovarien + Kapseldurchbruch oder Befall der Oberfläche oder ma- lignen Zellen in Aszites/ Spülzytologie
II	T2	ein oder beide Ovarien + Ausbreitung im kleinen Becken
A	T2a	Ausbreitung im kleinen Becken und/oder Tumorimplan- tate auf Uterus und/oder Tuben
B	T2b	+ weitere intraperitoneale Strukturen des kleinen Be- ckens
C	T2c	T2a oder T2b + pos. Aszites/ Spülzytologie
III	T3/N1	ein oder beide Ovarien + Ausbreitung außerhalb des klei- nen Beckens und/oder regionale LK-Metastasen
A	T3a	+ mikroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens
B	T3b	+ makroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens < 2 cm
C	T3c	+ makroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens > 2cm und/oder regionale LK-Metasta- sen
IV	TxNxM1	Fernmetastasen, ausgenommen Peritonealmetastasen

Tab.1: FIGO- und TNM- Klassifikation von Ovar, Tuben- und primärem Peritonealkarzinom

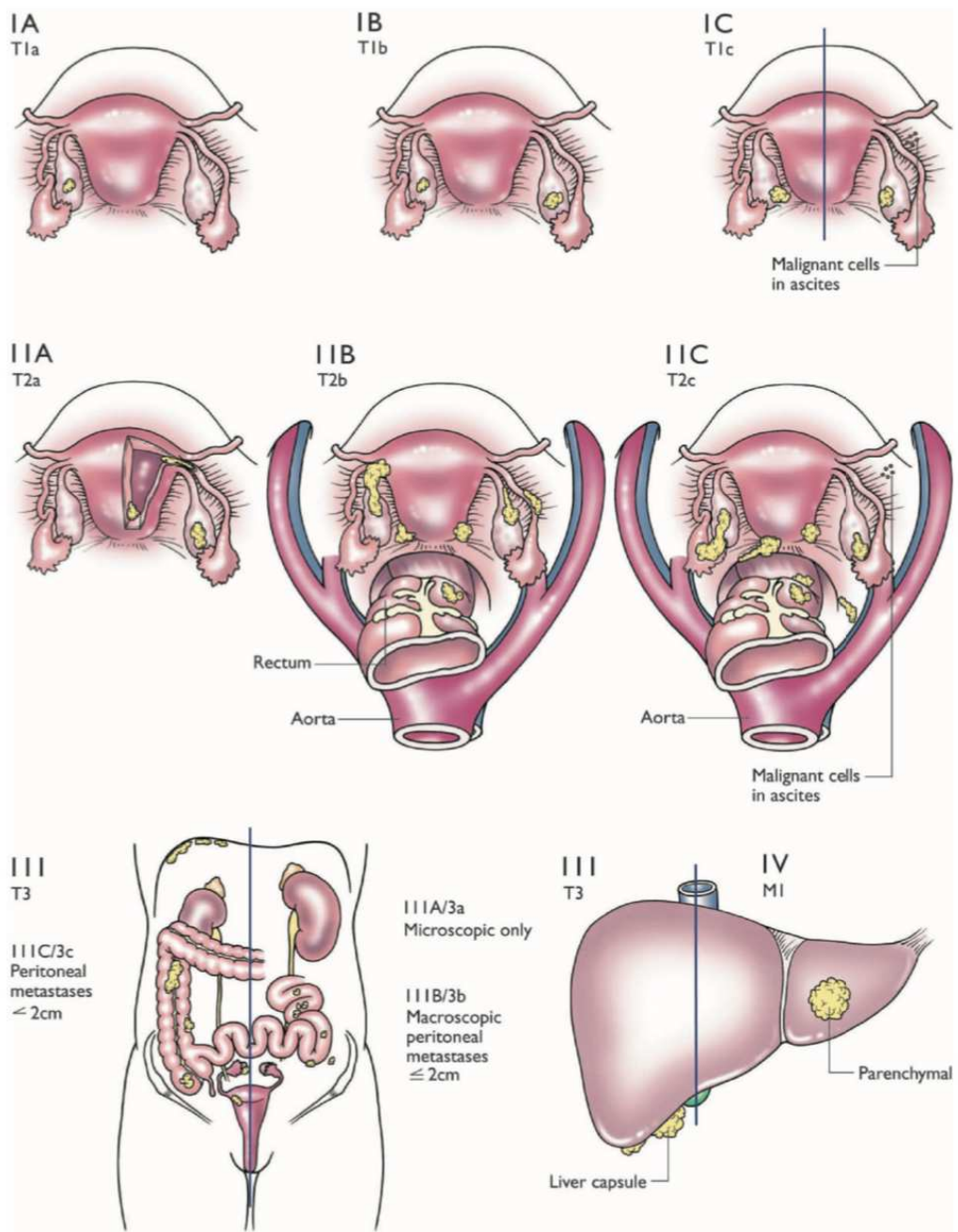


Fig. 1. Carcinoma of the ovary. Staging ovarian cancer: primary tumor and metastases (FIGO and TNM).

Abb.4: FIGO- und TNM- Klassifikation: Primärtumor und Metastasen (6)

4.4 RISIKOFAKTOREN UND PROTEKTIVE FAKTOREN

Wenn auch Ätiologie und Pathogenese des OvCa noch nicht vollständig geklärt werden konnten, so wurden doch durch Studien Risikofaktoren und protektive Faktoren des OvCa identifiziert.

Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass sich über 20 % aller OvCa im Rahmen erblicher Tumorsyndrome entwickeln (14, 15). Hierzu gehören u.a. das familiäre Brust- und Eierstockkrebssyndrom (HBOC, hereditary breast ovarian cancer syndrome) mit Veränderungen in den Genen BRCA 1 und BRCA 2 (16) sowie das familiäre nicht polypöse Kolonkarzinomsyndrom, auch Lynch-Syndrom genannt (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome) mit Veränderungen in Mismatch-repair-Genen (MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS2). Bei diesem Tumorsyndrom können neben Darmkrebs weitere Karzinome in Endometrium, Ovar und Magen vorkommen (17). Auffällig ist ein junges Erkrankungsalter sowie Frauen, deren Verwandte ersten Grades an Brust- oder Ovarialkarzinom erkrankten und Frauen, die selbst bereits an Brust-, Gebärmutter- oder Darmkrebs erkrankt sind (18).

Einige der Risikofaktoren für die Entstehung eines sporadischen OvCa stehen im Zusammenhang mit einer vermehrten ovulatorischen Aktivität, wie einer frühen Menarche oder später Menopause. Infertilität, Nulliparae oder Patientinnen mit geringer Anzahl von Schwangerschaften oder eine späte erste Schwangerschaft haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an einem OvCa zu erkranken.

Bei Frauen mit Hormontherapie insbesondere mit Östrogenmonopräparaten in der Peri- und Postmenopause sowie bei adipösen Patientinnen im Erwachsenenalter besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko (4, 19, 20).

Mittlerweile sind neben den Risikofaktoren auch zahlreiche protektive Faktoren bekannt. Studien konnten zeigen, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva sowie eine Sterilisation durch Tubenligatur das Ovarialkarzinomrisiko senken. Weiterhin sind Parität und Laktation invers mit dem Risiko für seröse OvCa assoziiert (11).

4.5 SCREENING

Da die meisten Patientinnen erst spät Symptome aufweisen, wird die Diagnose in der überwiegenden Zahl aller Behandlungsfälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium, einhergehend mit einer schlechteren Prognose, festgestellt. Entsprechend ist das Interesse an einer Früherkennung im Rahmen eines geeigneten Screenings groß (21). Ein generelles Screening bei der Normalbevölkerung ist jedoch aufgrund der niedrigen Inzidenz und der erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrate durch operative Interventionen bei falsch positiven Diagnosen schwierig. In allen bisherigen Studien konnte hinsichtlich der Überlebensrate keine Verbesserung durch ein Screening mittels regelmäßigen transvaginalen Ultraschalluntersuchungen oder der Bestimmung des Tumormarkers CA -125 nachgewiesen werden (11, 22). Daher wird von einem generellen Screening abgeraten.

Was die Vorsorgeuntersuchung für Risikopatientinnen angeht, verhält es sich anders. Hierzu gehören Patientinnen, bei denen die Ursache für das Auftreten der Erkrankung in einer Mutation ihrer Keimbahn liegt. Zwar wird auch hier kein generelles Screening empfohlen, jedoch sollten die Patientinnen über die Möglichkeit einer prophylaktischen Operation (OP) beraten werden (23) .

4.6 SYMPTOME

Dem OvCa geht im Normalfall eine lange symptomfreie Zeit voraus. Erst in einem fortgeschrittenen Stadium entwickeln sich unspezifische Symptome durch Kompression der Nachbarorgane oder Metastasen. Hierunter zählen u.a. Beckenschmerzen, Völlegefühl, Veränderungen der Verdauung oder eine erhöhte Miktionsfrequenz. Eine Zunahme des Bauchumfangs kann Hinweise auf bereits bestehenden Aszites oder große Tumormasse geben (18). Wenn die o.g. Symptome wiederholt und anhaltend, insbesondere bei Frauen über 50 Jahren, auftreten, sollten weitergehende Untersuchungen eingeleitet werden (11).

4.7 DIAGNOSTIK

Am Anfang sollte eine ausführliche Anamnese sowie eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung stehen. Als erste apparative Diagnostik erfolgt die Untersuchung durch einen transvaginalen Ultraschall. Zur weiteren Abklärung

einer Ausbreitung des Tumors sowie möglicher Differentialdiagnosen werden die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt (24). Der Tumormarker CA-125 ist bei 80% der Patientinnen mit serösem OvCa im fortgeschrittenen Stadium erhöht. Es zeigte sich in der Vergangenheit, dass der Marker keine hohe Spezifität aufweist. Bei Patientinnen in frühen Stadien wurde nur bei 50% eine Erhöhung festgestellt. Außerdem kann der Tumormarker auch bei benignen Erkrankungen erhöht sein (25). Jedoch kann CA-125 als Verlaufsmarker während der primären System- oder Rezidivtherapie nützlich sein. Die International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) -Kriterien stellen eine Zusammenfassung dieser genannten Kriterien dar und ermöglichen so eine Dignitätseinschätzung (26). Letztlich kann ein verlässliches Staging nur durch einen operativen Eingriff erfolgen (24).

4.8 FIRST-LINE-THERAPIE

4.8.1 Operation

Die Primäroperation nimmt in der Behandlung des OvCa eine zentrale Rolle ein, da diese für die Prognose und den weiteren Krankheitsverlauf unmittelbar ausschlaggebend ist. Daher ist es von großer Bedeutung, den Eingriff in einem Krankenhaus mit entsprechender Spezialisierung und Infrastruktur sowie durch einen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung dieser Tumorerkrankung durchführen zu lassen. Ein erfahrener Arzt kann während der OP beurteilen, welche Operationsschritte und Maßnahmen im individuellen Fall notwendig sind (27). Die Therapie des primären OvCa besteht aus der Staging-OP und der nachfolgenden platinhaltigen Chemotherapie (außer im Stadium IA G1). Ziel der operativen Therapie ist die möglichst vollständige, makroskopische Entfernung des Tumors (R0-Resektion). Der postoperative Tumorrest stellt einen der wesentlichsten Prognosefaktoren dar. Dies gilt sowohl für frühe (FIGO I–IIA) als auch für fortgeschrittene Stadien (FIGO IIB–IV) (28). Hierdurch soll eine möglichst exakte Festlegung des Tumorstadiums als Grundlage für die Planung der weiteren adjuvanten Therapie ermöglicht werden (29). Ein leitlinienkonformes Staging sollte folgende Operationsschritte umfassen (11):

- Längsschnittdlaparotomie
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle

- Peritonealzytologie
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen
- Adnexextirpation bds.
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
- Omentektomie
- Appendektomie bei muzinösem/unklarem Tumortyp
- bds. pelvine und paraaortale Lymphadenektomie (LNE)

Um alle Bereiche des Abdomens vollständig inspizieren und palpieren zu können, erfolgt die Längsschnittlaparotomie. Die gesamte Bauchhöhle muss zunächst genauestens untersucht werden, um ein optimales Staging zu gewährleisten (Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus und minus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis zur Ileocoecalklappe inkl. Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Coecum bis zum Rectum, paraaortale Lymphknoten, pelvine Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus, Beckenperitoneum). Es erfolgt die Entnahme von Spülzytologie und Probeentnahmen aus allen auffälligen aber auch aus unauffälligen Arealen des Peritoneums (Douglas'scher Raum, Blasenperitoneum, Beckenwänden bds., parakolischen Rinnen bds. und Zwerchfellkuppen bds.). Um das Staging zu komplettieren, erfolgt die beidseitige Adnexektomie mit Hysterektomie. Weitere Schritte sind die Omentektomie und bei muzinösem oder unklarem Tumortyp die Appendektomie. Letztlich sollte eine systemische pelvine und paraaortale LNE bds. durchgeführt werden. Angestrebt ist eine En-bloc-Resektion des Tumors.

Bei unerwartetem Vorliegen eines OvCa soll lediglich die Diagnosesicherung vorgenommen werden. Die anschließende Staging-OP sollte in einem spezialisierten gynäko-onkologischen Zentrum durchgeführt werden.

Beim frühen OvCa steht der Aspekt des sorgfältigen Stagings im Vordergrund. Es hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass okkulte Lymphknotenmetastasen bei ca. 30% der Patientinnen zu einem Upstaging mit entsprechender Therapieänderung geführt haben. Durch systematische LNE werden diese besser detektiert als durch ein Sampling.

Das Ziel der OP beim fortgeschrittenen OvCa ist das Erreichen der prognoseverbessernden postoperativen makroskopischen Tumorfreiheit. Das operative Management ist hier aufgrund des ausgedehnten Tumorbefalls auch für erfahrene Operateure eine Herausforderung. Oftmals sind zusätzliche Operationsschritte wie eine Darmteilresektion, Splenektomie, Cholezystektomie, Zwerchfelldeperitonealisierung, Pankreasteilresektion oder Leberteilresektionen notwendig. Bei ausgeprägtem Befall des Mesenteriums mit Mesenterialwurzelinfiltration sowie Befall der Dünndarmwand ist eine radikale OP im Sinne einer maximalen Zytoreduktion nicht mehr möglich. Im Vergleich zur Kompletresektion ist der Überlebensvorteil von Patientinnen mit einem Resttumor von ≤ 1 cm zwar geringer, jedoch noch signifikant gegenüber Patientinnen mit Resttumor von > 1 cm. Bei jungen Patientinnen mit unilateralem Tumor und FIGO-Stadium I kann bei adäquatem Staging eine fertilitätserhaltende OP durchgeführt werden. Nach abgeschlossener Familienplanung sollte eine Komplettierungsoperation erfolgen (11, 29-33).

4.8.2 Chemotherapie

Die zweite große Säule der First-Line-Therapie besteht nach erfolgter Staging-OP aus einer platinhaltigen Monotherapie beim frühen oder einer platinhaltigen Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen OvCa.

Patientinnen mit frühem OvCa im Stadium IA, G1 sollten nach erfolgreicher Staging-OP keine Chemotherapie erhalten. Bei Patientinnen im Stadium FIGO IA G2 und FIGO IB G1/2 besteht die Wahl zwischen Durchführung einer Chemotherapie und dem Verzicht auf eine Chemotherapie nach erfolgreicher Staging-OP. Bei Patientinnen mit OvCa im Stadium IC oder IA/B und G3 sollte eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erfolgen.

Die Standardchemotherapie beim fortgeschrittenen OvCa besteht aus der Kombination von Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² alle 3 Wochen für 6 Zyklen. Der Behandlungsalgorithmus des primär fortgeschrittenen OvCa ist im 2 Säulenmodell in Abbildung 5 noch einmal dargestellt:

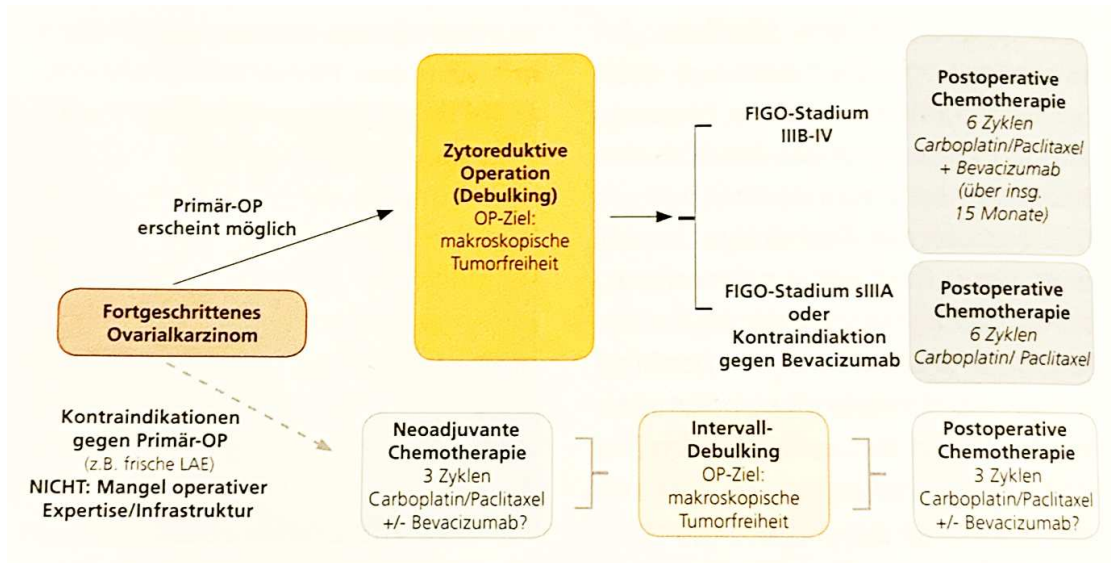


Abb.5: Behandlungsalgorithmus des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (34)

Zwischenzeitlich hat sich die Systemtherapie weiterentwickelt. Nach abgeschlossener Chemotherapie sollte eine Erhaltungstherapie erfolgen. Als Erhaltungstherapie können Substanzklassen oder Kombinationen mit Bevacizumab und PARP-Inhibitor eingesetzt werden .

Das aktuell geltende 3-Säulenmodell wurde entsprechend um die Erhaltungstherapie erweitert.

4.9 PROGNOSE

Die Aufstellung prognostischer Faktoren ist für die Therapieform und Abschätzung des Krankheitsverlaufs von großer Bedeutung. Folgende determinierende und teilweise beeinflussbare Faktoren gelten als prognostisch relevant (35-37):

- Tumorstadium
- Tumorgrading
- Histologischer Typ
- Postoperativer Tumorrest
- Leitliniengerechte Therapie
- Alter
- Allgemeinzustand

Hinsichtlich der Prognose spielt neben Alter und Initialstadium bei Erstdiagnose auch die Morphologie des OvCa eine wichtige Rolle. Histologisch handelt es sich überwiegend um schlecht differenzierte seröse Adenokarzinome mit einer 5-

Jahres- Überlebensrate von ca. 40%. Bei Patientinnen mit Keimzell- und Keim-
bahntumoren hingegen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 80 % (5).

Darüber hinaus gibt es weitere tumorbiologische Parameter (Genexpressions-
profile, infiltrierende Lymphozyten oder spezifische Proteine der Zellzyklusregu-
lation) welche eine prognostische Relevanz aufweisen (38, 39). Deren Nutzen ist
im klinischen Alltag jedoch noch nicht nachgewiesen und Stand aktueller For-
schung.

4.10 QUALITÄTSSICHERUNG IN DEUTSCHLAND

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) ist eine selbststän-
dige Gemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
(DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Innerhalb der AGO
gibt es mittlerweile sechs verschiedene Kommissionen. Sie haben sich die Koor-
dination und Erforschung der Krebserkrankungen hinsichtlich Vorsorge, Diag-
nostik, Therapie und Nachsorge zur Aufgabe gemacht. Dies gelingt durch Förde-
rung, Koordination und Durchführung klinisch wissenschaftlicher Studien sowie
durch Förderung von Entwicklung von Standards und Leitlinien. Eine der Organ-
kommissionen ist die Kommission Ovar. Die Wahrscheinlichkeit, ein OvCa zu
überleben, hängt neben Patientinnen- und Tumormerkmalen auch von der Be-
handlung ab. Hinsichtlich der Therapie des OvCa hat sich gezeigt, dass die The-
rapiequalität in Deutschland einer großen Heterogenität unterliegt. Da dies die
einzige beeinflussbare Variable mit Einfluss auf das Überleben darstellt, hat die
Kommission Ovar das Aktionsprogramm QS (Qualitätssicherungsprogramm)-
OVAR gegründet, welches die Qualitätsverbesserung der Therapie in Deutsch-
land sowie deren Standardisierung zum Ziel hat. Durch das Qualitätssicherungs-
programm sollen Erkenntnisse gewonnen werden, welche in Maßnahmen zur
Qualitätssteigerung umgesetzt werden können. Dafür werden u.a. regelmäßige
Aktualisierungen der deutschen Leitlinie herausgegeben, State-of-the-Art Sym-
posien abgehalten sowie landesweite Untersuchungen der Therapiequalität und
Versorgungsstruktur in Deutschland durchgeführt. Seit dem Jahr 2000 wurden
hierzu regelmäßig Analysen vorgenommen. Zur Teilnahme an der QS-OVAR
werden alle gynäkologischen Kliniken bzw. Abteilungen in Deutschland

aufgefordert. Die Teilnahme der Kliniken ist freiwillig und wird mit einem Zertifikat bestätigt. Die Ergebnisse des QS-Programms werden in Fachjournalen veröffentlicht und auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt (40-43).

Die vorliegende Arbeit hat ihren Schwerpunkt in der Analyse der First-Line-Therapie des OvCa. Die Orientierung erfolgt an den etablierten Kriterien des Qualitätssicherungsprogramms der AGO-Organisationskommission OVAR.

4.11 LEITLINIEN - DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE MALIGNER OVARIALTUMOREN

Leitlinien geben klare Handlungsempfehlungen wieder, die auf dem gegenwärtigen Erkenntnisstand basieren. Ziel ist es, die Entscheidungsfindung verschiedener Versorgungsmöglichkeiten bei einer spezifischen Erkrankung zu unterstützen. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie sollte bei jedem Patienten individuell geprüft werden. Sie sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in bestimmten Situationen abgewichen werden kann oder muss (44). Im Februar 2008 haben die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die DKG e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. mit dem Leitlinienprogramm Onkologie gestartet (45). Die erste Version der S3-Leitlinie, „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 1.0“ wurde im Jahr 2013 veröffentlicht. Die aktuellste Version 6.01 wurde im Januar 2024 veröffentlicht (46). Die Leitlinie ist u.a. ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit OvCa. Hierdurch können den Patientinnen entsprechende, durch hochwertige wissenschaftliche Studien und Metaanalysen belegte, aktuelle Behandlungsverfahren aufgezeigt werden. In die Leitlinie werden auch Aussagen und Empfehlungen von internationalen Leitlinien integriert. Die entsprechenden Literaturstellen, Levels of Evidence und Empfehlungsgrade sind nachvollziehbar aufgeschlüsselt. Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnosekette sowie die stadiengerechte Therapie bei Ersterkrankung und Rezidiv deutschlandweit zu verbessern. Die Mortalität der Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren soll hierdurch mittel- und langfristig gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden (11).

4.12 ZIEL DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Aufarbeitung der First-Line-Therapie aller im Zeitraum zwischen 2000 - 2014 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen aufgrund eines OvCa operativ behandelten Patientinnen. Folgende Aspekte stellen hierbei die Kernziele der Arbeit dar:

1. Deskriptive Analyse der Primärtherapie des Ovarialkarzinom an der Universitätsfrauenklinik Tübingen (UFK)
2. Untersuchung der Leitlinienkonformität im klinischen Alltag
3. Gewinn neuer Erkenntnisse, sodass eine realistische individuelle Aufklärung der Patientinnen über die möglichen Therapieoptionen und deren Prognose bei Erstdiagnose ermöglicht werden kann.

5 MATERIAL UND METHODEN

5.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Patientinnen mit histopathologischem Nachweis eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms
2. Patientinnen, welche mindestens einmal im Rahmen der First-Line-Therapie an der UFK Tübingen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12. 2014 operiert wurden.

5.2 ETHIKVOTUM

Für die Durchführung der Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen vor (550/2018BO2).

5.3 ETABLIERUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS

Für die Erstellung der Dissertationsschrift wurde ein mehrstufiger Prozess durchgeführt, vgl. Abbildung 6.

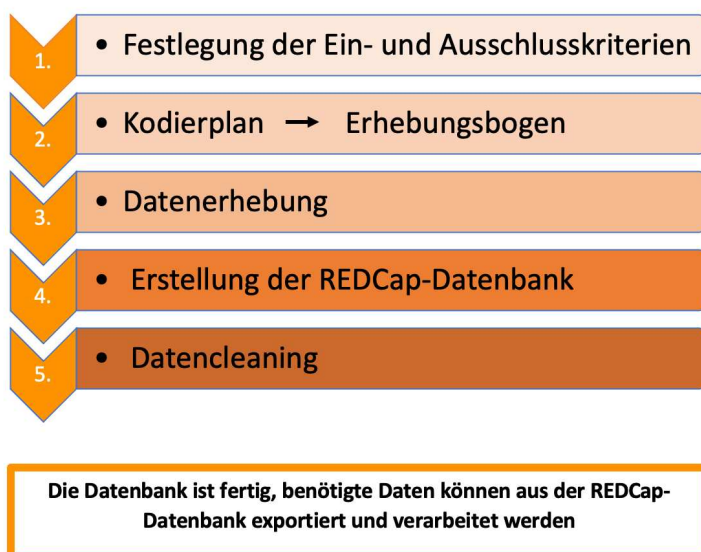


Abb.6: Prozess zur Etablierung des Studienkollektivs

5.4 ERHEBUNGSBOGEN UND KODIERPLAN

Es wurde eine Arbeitsgruppe bestehend aus einem Gynäkoonkologen, einer Pathologin, einer Biomathematikerin und Doktoranden gegründet. Neben der Literaturrecherche sollte hierdurch sowohl die sinnvolle Abbildung diagnostischer,

operativer und therapeutischer Prozesse als auch die spätere Programmierung der Datenbank mit strukturierter Etablierung der vielen Variablen gewährleistet werden. In einem ersten Schritt wurde ein Kodierplan erstellt. Es erfolgte die Benennung der Variablen (field name) sowie deren Beschreibung (field label). Anschließend wurden den Variablen entsprechende Merkmalsausprägungen (field attributes) zugeordnet. Es galt zu entscheiden, ob Einfach- oder Mehrfachnennungen sinnvoll waren oder ob bei nicht definierbarer Merkmalsausprägung ein Freitextfeld zur Verfügung stehen sollte. Jedoch wurde insgesamt für eine bessere Vergleichbarkeit darauf geachtet, möglichst wenig Freitext-Felder zu erstellen. Anschließend wurde festgelegt, welche Variablen nur bearbeitet werden konnten, wenn die zuerst vorliegenden Bedingungen erfüllt waren. Beim nächsten Schritt erfolgte die Differenzierung der Merkmalsausprägungen. In Dropdown-, Radio- und Checkboxfeldern wurden bestimmte Ausprägungen festgelegt. Textfelder wurden je nach Eingabeform, Datum, Nummer oder Freitext definiert. Außerdem wurde entschieden, welche Angaben als Pflichtangaben gewertet werden sollten (Pflichtfelder, n= 697). Die finale Strukturierung der insgesamt 753 Variablen und ihrer Merkmalsausprägungen präsentierte sich folgendermaßen:

Arten von Variablen	n
Radiofelder, Einfachnennung	191
Checkboxfelder, Mehrfachnennung	19
Yes/No-Felder	134
Dropdown-Liste	113
Textfelder	
Datum	128
Nummer	18
Freitext	147
Upload-Felder	2
Deskriptive-Felder, Eingabehinweise	1

Tab. 2: Arten von Variablen entsprechend des Kodierplans

Im selben Prozess wurde der auf dem Kodierplan aufbauende Erhebungsbogen erstellt. Während der Dokumentation wurden Kodierplan und Erhebungsbogen bei neuen Erkenntnissen stets überarbeitet und angepasst. Im Verlauf entstanden so verschiedene Versionen des Kodierplans und Erhebungsbogens. Diese

wurden innerhalb der Arbeitsgruppe zur Diskussion gestellt und in iterativen Prozessen finalisiert. Der endgültige Erhebungsbogen umfasste die 753 Variablen, welche 6 Themenbereichen zugeordnet werden konnten, vgl. Abbildung 7.

Alle Erhebungsbögen mit OP- und Pathologieberichten wurden entsprechend geltendem Datenschutzstandard anonymisiert. Der finale Erhebungsbogen befindet sich im Anhang.

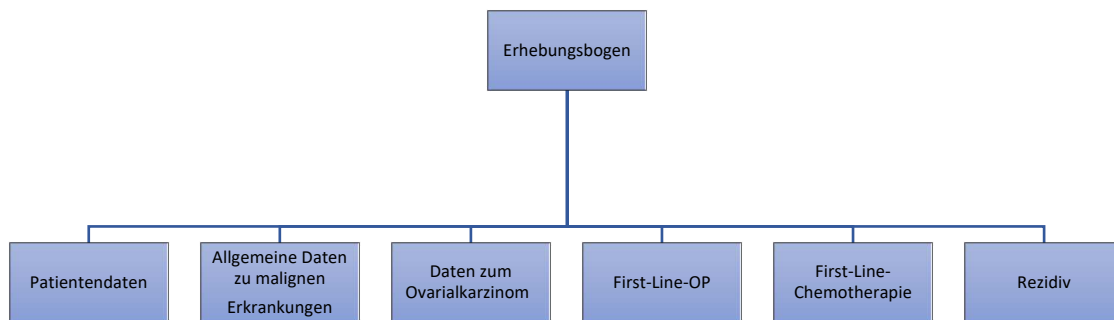


Abb.7: Gliederung des Erhebungsbogens

Für unbekannte Daten wurden spezifische Pseudonyme codiert. Für ein fehlendes Datum wurde der '01.01.1900' gewählt. War nur das Jahr bekannt, wurde der '01.01. Jahr' angegeben. Fehlte nur der Tag, so wurde der '15.' des Monats notiert. Bei nicht vorhandenen Daten in Freitextpflichtfeldern wurde 'NA' (not available) dokumentiert.

5.5 DATENERFASSUNG

Für Fälle im Zeitraum von 2000-2005 wurden die Akten aus dem Archiv angefordert. Ab dem Jahr 2006 wurde die elektronische Patientenakte der Krankenhausinformationssysteme SAP für die Datenerfassung benutzt.

Es wurden Informationen (intern und extern) aus Arztbriefen, OP-Berichten, Histologiebefunden, Tumorkonferenzprotokollen, Laborwerten, Anamnesebögen und allen sonstigen zur Verfügung stehenden Dokumenten bezüglich der Krankheitsgeschichte jeder einzelnen Patientin erfasst und analysiert.

Der Beginn einer Erkrankung wurde mit dem Datum der 1. OP im Rahmen des Krankheitsverlaufs gleichgesetzt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich

über den gesamten Krankheitsverlauf. Während der Datenerfassungsphase erfolgte ein regelmäßiger Austausch innerhalb der Arbeitsgruppe. Durch den engen Kontakt zwischen Doktoranden und Fachleuten konnten bereits während der Datenerfassung mögliche Erhebungsfehler ausgeräumt werden. Insgesamt wurden Daten von 1338 Patientinnen gesichtet. Auf Grundlage des o.g. Kodierplans konnte im letzten Schritt die REDCap (Research Electronic Data Capture) Datenbank programmiert werden. Nach abgeschlossener Programmierung wurden alle zuvor händisch erfassten Daten der Erhebungsbögen in die REDCap Datenbank übertragen. Jede Seite des Erhebungsbogens entsprach einer Seite in der REDCap Datenbank.

5.6 DEFINITIONEN

5.6.1 Kategorisierung des OvCa

Folgende Karzinome wurden in dieser Datenbank unter der Diagnose OvCa zusammengefasst:

- OvCa
- Tubenkarzinom
- Peritonealkarzinom

Die Standards der operativen und systemischen First-Line-Therapie wurden einzeln und in Kombination ausgewertet. Zusätzlich wurden die Kriterien des postoperativen Tumorrests und der LNE betrachtet.

5.6.2 Figo-Klassifikation

Im Zeitraum der Datenerhebung wurden die OvCa entsprechend der zu diesem Zeitpunkt gültigen FIGO-Klassifikation von 1988 eingeteilt. Daher wird in der vorliegenden Dissertation die alte FIGO-Klassifikation unter Einbeziehung von Tuben- und primärem Peritonealkarzinom angegeben, vgl. Tabelle 1 (12, 13).

5.6.3 Operation

- Eine OP wurde als Tumordebulking angesehen, wenn entweder in der 1. OP ein Debulking durchgeführt wurde oder wenn nach dem Befund einer diagnostischen OP eine 2. OP erfolgen musste und dann im Rahmen dieser 2. OP erstmalig die Intension eines Tumordebulkings vorlag.
- Eine Komplettierungs-OP wurde festgelegt als OP, wenn der Befund eines OvCa vorlag und zuvor schon einmal mit der Intension einer Zytoreduktion operiert wurde.
- Eine Intervall-OP wurde definiert als OP, welcher bereits eine Chemotherapie vorausgegangen war, bevor die eigentliche Staging-OP durchgeführt werden konnte.
- Unter dem Begriff Diagnostik konnte man zwischen unterschiedlichen OP-Zugängen (LSK, Längs- oder Querschnitt, 'unknown') unterscheiden.
- Das Kriterium Omentektomie wurde auch dann als erfüllt angesehen, wenn das Omentum nur teilweise entfernt wurde.
- Als LNE wurde jede paraaortale und pelvine LNE unabhängig von der Anzahl der entfernten Lymphknoten akzeptiert.
- Der Tumorrest wurde kategorisiert nach R0 = 0 mm, dies entspricht einer postoperativen makroskopischen Tumorfreiheit, R1= Tumorrest 1-10mm und R2= Tumorrest > 10mm. Die Angaben bezogen sich auf den maximalen Durchmesser der größten postoperativ belassenen Tumorerläsion.

5.6.4 Leitlinienkonforme Staging-OP

Eine Staging-OP wurde als leitlinienkonform definiert, vgl. AGO-Kommission QS-Ovar (47), wenn ein Längsschnitt, eine Hysterektomie, eine beidseitige Adnexektomie, die Entnahme einer Zytologie und Peritonealbiopsie, eine Omentektomie und eine pelvine sowie paraaortale LNE durchgeführt wurden. Dies konnte innerhalb der 1. oder 2. OP erfolgen.

Eine OP wurde als optimal durchgeführt definiert, wenn die o.g. Kriterien zutraten und zusätzlich eine postoperativ maximale Zytoreduktion (R0) erreicht werden konnte.

5.6.5 Leitlinienkonforme First-Line-Chemotherapie beim frühen OvCa

Eine leitlinienkonforme First-Line-Chemotherapie beim frühen OvCa wurde folgendermaßen definiert:

Laut deutscher Leitlinienempfehlung (47) sollte beim frühen OvCa mit FIGO IA G1 **keine** Chemotherapie durchgeführt werden. Bei FIGO IA G2 und FIGO IB G1, G1-2 und G2 **kann** eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden, muss aber nicht bei entsprechendem Staging. Bei FIGO IA und IB G > 2 bis FIGO IIA **sollte** eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen durchgeführt werden.

5.6.6 Leitlinienkonforme First-Line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen OvCa

Eine First-Line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen OvCa wurde als leitlinienkonform definiert, wenn eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen erfolgte. Zusätzlich konnte Bevacizumab gegeben werden.

5.7 WAS IST REDCAP? - RESEARCH ELECTRONIC DATA CAPTURE

REDCap wurde 2004 durch das REDCap-Consortium der Vanderbilt University, Tennessee, entwickelt und 2006 auf den Markt gebracht. REDCap ist ein sicheres webbasiertes Datenerfassungstool, welches entwickelt wurde, um Datenerfassung und Datenmanagement weltweit für klinische Forscher zu erleichtern. Aktuell wird REDCap von 7486 non-profit Organisationen in 159 Ländern verwendet. REDCap steht allen Mitgliedern der Community kostenfrei zum Download zur Verfügung. Mithilfe der REDCap-Software können Forschergruppen selbständig Datenbanken oder Onlineumfragen entwerfen. Daten können erfasst und anschließend für die statistische Auswertung vorbereitet und exportiert werden. Ein entsprechender Kodierplan ist dabei die Grundlage für die Datenbankerstellung in REDCap (48, 49). Nach erfolgreicher Fertigstellung unserer Datenbank wurden nach abgeschlossener Testphase alle Daten in REDCap übertragen. Anschließend wurden durch die Arbeitsgruppe Data-Quality-Rules festgelegt, um ein möglichst effektives Datencleaning zu gewährleisten. Nach abschließender Datenkorrektur steht nun die Datenbank zur Verfügung.

5.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Daten wurden durch den Server der Universitätsfrauenklinik Tübingen bereitgestellt und aus der REDCap-Datenbank „OVARProd“ des Forschungsinstituts für Frauenheilkunde exportiert.

Für die Altersberechnung wurden die Daten aus einer separat erstellten Excel-Tabelle übertragen. Alle Graphiken und statistische Analysen wurden mit Hilfe des Programms R, Version 3.5.1 sowie Excel erstellt.

In dieser Dissertation wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet, um nominale, ordinale und metrische Variablen zu beschreiben. Hierzu erfolgten Berechnungen von Median, Mittelwerten und Standardabweichungen.

Um unterschiedliche Variablen miteinander in Beziehung zu setzen, wurden Kreuztabellen mit Excel erstellt. Neben der numerischen Beschreibung in Tabellen finden sich Balken- und Tortendiagramme zur grafischen Darstellung von Häufigkeitsverteilungen.

Die univariaten Überlebensanalysen wurden mittels der Reverse-Kaplan-Meier-Berechnung durchgeführt. Verschiedene Überlebenskurven konnten durch den Lok-Rank-Test miteinander verglichen werden. Für alle Berechnungen wurde zur Wahrung der Statistischen Signifikanz eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) angenommen. Hierdurch resultierten Überlebensanalysen für bestimmte Variablen (leitlinienkonforme OP, Chemotherapie, Tumorstadium, LNE, FIGO-Stadium) in unterschiedlichen Kombinationen, um den Einfluss der jeweiligen Variablen auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Bei der Diskussion von Überlebensanalysen definiert sich der Median als Zeitdauer zwischen der Erstdiagnose und dem Zeitpunkt, an dem noch die Hälfte der Patientinnen am Leben sind.

6 ERGEBNISSE

6.1 ZUSAMMENSTELLUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS

Nach Sichtung aller im Zeitraum von 2000 bis 2014 an der UFK Tübingen im Rahmen der Erkrankung behandelten Patientinnen, lagen 1338 Fälle vor. Ausgeschlossen wurden 390 Patientinnen, bei denen nach Durchsicht der Histologieberichte kein Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom vorlag sondern die Diagnose eines Keimzelltumors, Keimstrangtumors oder einer Ovarialmetastase gestellt wurde. Weiterhin wurden 148 Patientinnen, welche nicht in Tübingen operiert wurden, sowie 4 Patientinnen, welche der Datenbank erst im Nachhinein hinzugefügt wurden, nicht berücksichtigt. In 5 Fällen lag nach individueller Betrachtung keine geeignete Verwertbarkeit vor. Somit standen schlussendlich 791 Patientinnen für die Analyse zur Verfügung, vgl. Abbildung 8.

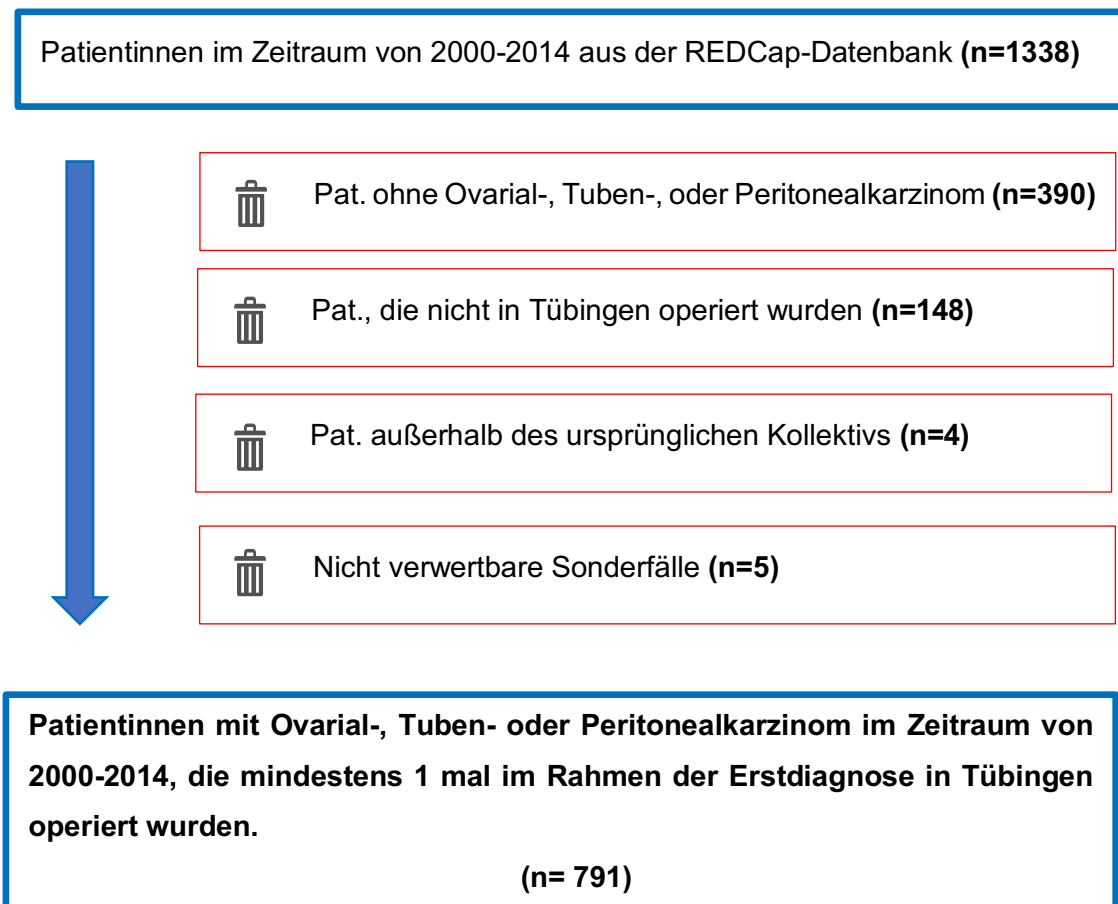


Abb.8: Zusammenstellung des Studienkollektivs mit absoluten Zahlen der ein- und ausgeschlossenen Fälle

6.2 CHARAKTERISTIKA DES STUDIENKOLLEKTIVS

Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 62,2 Jahren. Die jüngste Patientin war 16 Jahre, die älteste 93 Jahre alt. Bei 74 Karzinomen lag das FIGO-Stadium IA, bei 7 IB, bei 52 IC und bei 16 Karzinomen IIA vor. Folglich wurde bei 149/791 (18,8%) der Patientinnen ein frühes OvCa diagnostiziert.

Der Großteil der Karzinome, 642/791 (81,2%), wurde im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Bei 32 der Patientinnen lag das FIGO-Stadium IIB, bei 18 jeweils IIC und IIIA sowie bei 48 das Stadium IIIB vor. Den größten Anteil bei Erstdiagnose machte das FIGO-Stadium IIIC mit 418 Karzinomen (52,8%) aus (vgl. Abbildung 9). Bei 108 Patientinnen wurde das OvCa im FIGO-Stadium IV (13,7%) diagnostiziert.

Staging	Anzahl	Anteil	Kategorien		Stadium
			Anzahl	Anteil	
I A	74	9.4%	149	18.8%	frühes OvCa
I B	7	0.9%			
I C	52	6.6%			
II A	16	2.0%			
II B	32	4.0%	642	81.2%	fortgeschrittenes OvCa
II C	18	2.3%			
III A	18	2.3%			
III B	48	6.1%			
III C	418	52.8%			
IV	108	13.7%			
Summe	791		791		

Tab. 3: FIGO-Stadien bei Erstdiagnose sowie die Aufteilung in frühe und fortgeschrittene OvCa

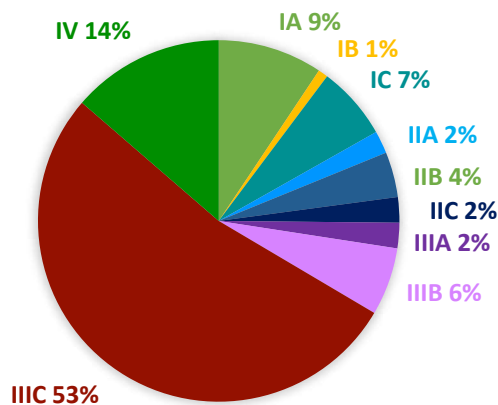


Abb.9: Anteile der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose

Der große Anteil der erst im fortgeschrittenen Stadium erstdiagnostizierten OvCa an der UFK Tübingen wird durch die nachstehende grafische Darstellung deutlich:

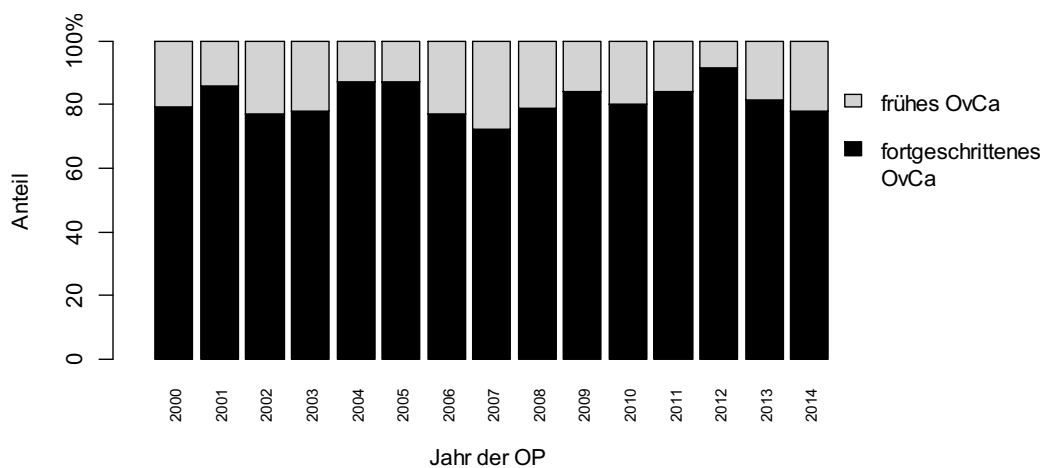


Abb.10: Zeitlicher Verlauf an frühem und fortgeschrittenem OvCa bei Erstdiagnose

6.3 STAGINGOPERATION

6.3.1 OP-Indikation

Von den Patientinnen unseres Kollektivs wurden im Rahmen der First-Line-Therapie 481 nur einmal operiert, 310 Patientinnen hatten eine 2. OP und bei 39 Patientinnen war eine 3. OP notwendig. In unserer Auswertung wurden nur die

Details der 1. und 2. OP betrachtet. In der folgenden Abbildung werden die unterschiedlichen Indikationen der 1. OP und 2. OP dargestellt:

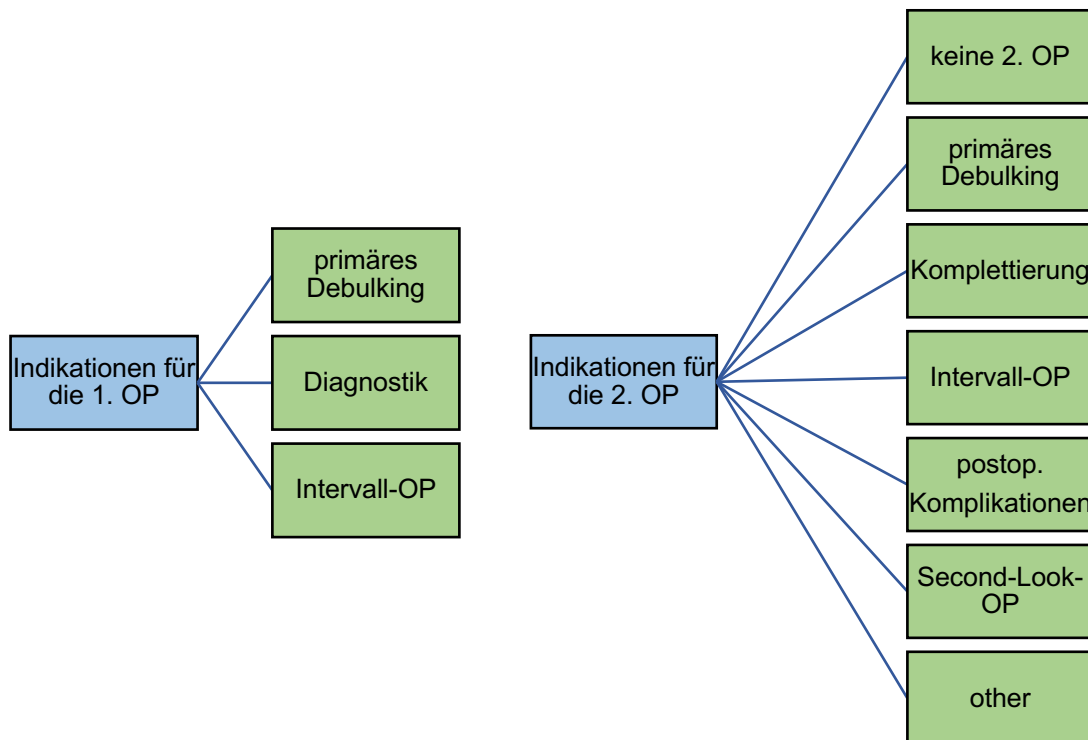


Abb.11: Indikationen der 1. und 2. OP

Es erfolgte eine genaue Aufschlüsselung aller Kombinationen der OP-Indikation von 1. und 2. OP.

Bei 504/791 Patientinnen wurde in der 1. OP ein primäres Tumordebulking durchgeführt. In der nachfolgenden Abbildung werden die Indikationen der 2. OP differenziert dargestellt: 63 Patientinnen hatten nach dem Tumordebulking eine 2. OP. Bei den 3 Patientinnen mit 2.OP- Indikation „other“ handelte es sich um eine Thorax- und Bauchwandmetastasenentfernung sowie um eine Lymphozelenfensterung.

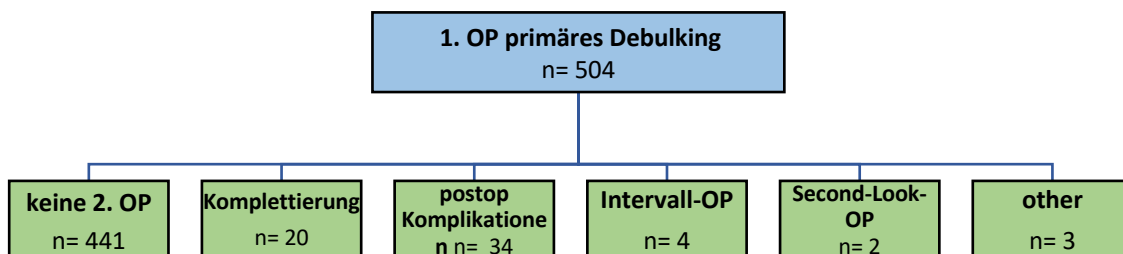


Abb.12: Kombination First-Line-OP: 1. OP primäres Debulking (blau) und 2. OP (grün)

Bei 285/791 Patientinnen wurde in der 1. OP eine diagnostische OP¹ durchgeführt. Der Zugangsweg erfolgte bei 75,1 % durch eine Laparoskopie. Die restlichen 24,9 % verteilten sich auf Längs- und Querschnitt. In wenigen Fällen blieb der Zugangsweg unklar. Anschließend hatten 247 Patientinnen eine 2. OP. Hierbei handelte es sich entweder um ein Tumordebulking, eine Komplettierung oder um eine Intervall-OP. Bei den 2 Patientinnen mit 2. OP-Indikation „other“ handelte es sich einmal um eine HSK (Hysteroskopie) Abrasio, da zunächst von einem Uteruskarzinom ausgegangen wurde. Im anderen Fall wurde erneut eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt.

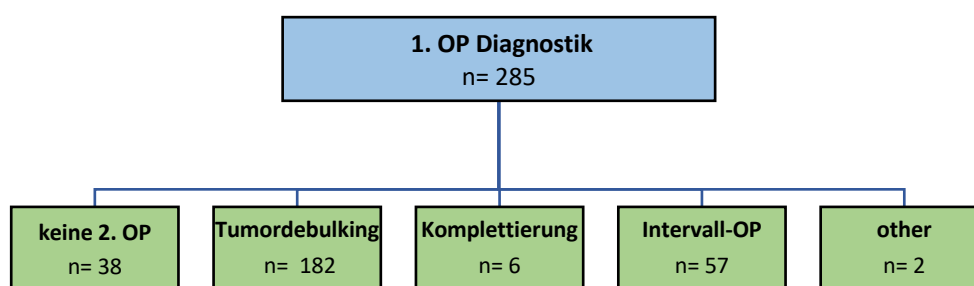


Abb.13: Kombination First-Line-OP: 1. OP-Diagnostik (blau) und 2. OP (grün)

Für ein nicht erfolgtes Tumordebulking nach einer diagnostischen OP (n= 38) wurden folgende Gründe angeführt:

Für viele dieser Patientinnen lag ein primär inoperabler Situs vor, sodass eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließendem Tumordebulking geplant wurde. Davon konnten 11 Patientinnen aufgrund ihres schlechten AZ (Allgemeinzustand) keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Bei 15 Patientinnen konnte das Tumordebulking nach neoadjuvanter Chemotherapie aufgrund ihres schlechten AZ oder eines trotz Chemotherapie progredienten Verlaufs nicht durchgeführt werden. 2 Patientinnen sind nach neoadjuvanter Chemotherapie nicht mehr an der UFK Tübingen erschienen, 5 weitere Patientinnen hatten eine neoadjuvante Chemotherapie extern gewünscht. Über deren Durchführung konnten keine Informationen akquiriert werden. Bei einer Patientin wurde aufgrund einer vorherigen Karzinomdiagnose bereits eine radikale OP durchgeführt,

¹ 214 LSKs, 48 Längsschnitt, 16 Querschnitt, 7 Zugang unklar

sodass in diesem Fall direkt die Empfehlung zur Chemotherapie erfolgte. 3 Patientinnen lehnten eine 2. OP ab. Eine andere Patientin lehnte eine weitere OP aufgrund von Kinderwunsch ab. 2/791 waren Spezialfälle, bei denen als Primärindikation eine „Intervall-OP“ durchgeführt wurde. In beiden Fällen wurde die Diagnose durch eine Zytologieentnahme (Aszites- bzw. Pleurapunktion) gestellt. Daraus folgte die Entscheidung zur neoadjuvanten Chemotherapie und anschließendem Tumordebulking, vgl. Abbildung 14.

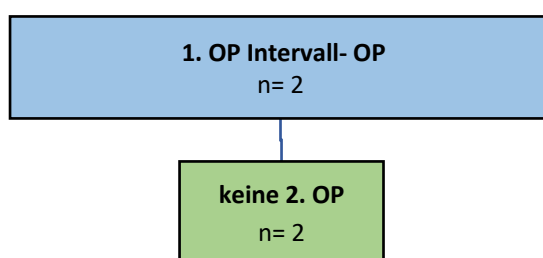


Abb.14: Kombination der First-Line-OP: 1. OP-Intervall-OP (blau) und 2. OP (grün)

Aufgrund postoperativer Komplikationen nach der 1. OP² musste bei 34 Patientinnen eine 2. OP durchgeführt werden. Folgende postoperative Komplikationen wurden aufgeführt:

postoperative Komplikation	Anzahl Patientinnen
Adhäsionen	8
Ileus	7
Nahtdehiszenz	7
Sepsis	4
Hämatom	3
Lymphozele	3
Blutung	3
Abszessbildung	2
Magenausgangsstenose	1
Aszites	1
Darmvenenthrombose	1
Rektumperforation	1

Tab.4: postoperative Komplikationen nach 1. OP

² vgl. Abb. 12

101/791 Patientinnen wurden zuerst extern operiert. Hiervon wurde bei 89 Patientinnen zunächst eine diagnostische OP durchgeführt, anschließend erfolgte eine weitere OP an der UFK Tübingen. Bei 12 Patientinnen wurde extern zuerst ein Tumordebulking durchgeführt, anschließend erfolgte auch hier eine weitere OP an der UFK Tübingen.

6.3.2 Qualitätsmerkmale der Stagingoperation

Betrachtete man in unserem Kollektiv nur die Patientinnen, die an der UFK Tübingen im Rahmen der First-Line-Therapie einer Staging-OP unterzogen wurden, so handelte es sich hier um 750/791 Patientinnen. Hinsichtlich der Qualitätsmerkmale der Staging-OP wurde an 720 Patientinnen ein Längsschnitt durchgeführt. Eine Hysterektomie, bzw. Z.n. Hysterektomie, erfolgte bei 708 Patientinnen. Eine beidseitige Adnexektomie erfolgte bei 711 Patientinnen. Eine Zytologieentnahme und Omentektomie erfolgte bei 698 Patientinnen. Bei 618 Patientinnen wurde eine Peritonealbiopsie und bei 558 eine kombinierte pelvine und paraaortale LNE durchgeführt. Insgesamt lagen die Daten von 5180 Merkmalen zur Auswertung vollständig vor. Eine Zusammenstellung der Merkmale der Staging-OP zeigt Tabelle 5.

Patientinnen mit Tumordebulking oder Komplettierung oder Inter- vall- OP	1. oder 2. OP	
	ja	nein
Längsschnitt	720	29 ³
Hysterektomie oder Z.n. Hysterektomie	708	41
Adnexektomie beidseits	711	38
Zytologie	698	39
Omentektomie	698	49
Peritonealbiopsie (Becken, Mittel- oder Oberbauch)	618	115
Lymphadenektomie pelvin und paraaortal	558	158

Tab. 5: Merkmale der Stagingoperation

Die häufigsten Operationsschritte, die nicht durchgeführt wurden, sind in Abbildung 15 dargestellt. Häufig erfolgte keine kombinierte pelvine und paraaortale

³ 12 x LSK, 16 x Querschnitt

LNE (21%), gefolgt von der Peritonealbiopsie (15%) und der Omentektomie mit 7%. Die Anteile nicht durchgeführter Hysterektomien, beidseitiger Adnexektomien sowie Zytologieentnahmen lagen bei 5%. Bei 4 % der Patientinnen wurde kein Längsschnitt durchgeführt.

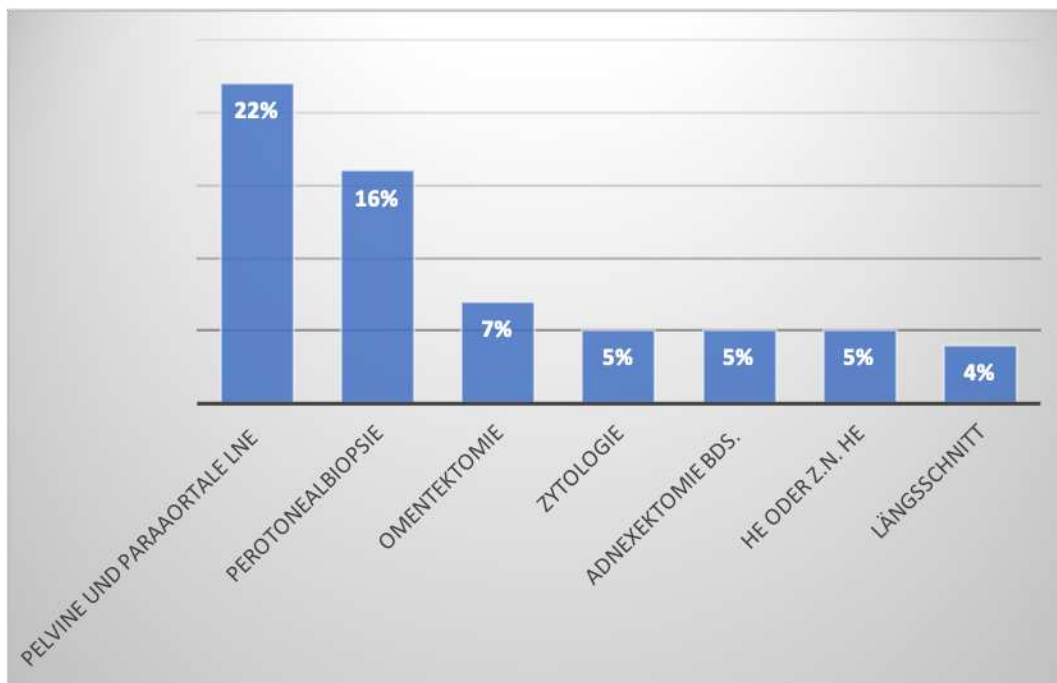


Abb.15: Anteile nicht durchgeführter Operationsschritte in %

Um eine fertilitätserhaltende OP durchzuführen, wurde in bestimmten Situationen auf einige OP-Schritte verzichtet. 8 dieser Patientinnen unter 40 Jahren wurden fertilitätserhaltend operiert, vgl. Tabelle 6.

FIGO	Patientinnen unter 40 Jahren	
	nach OP bzw. OPs fertil	
	Nein	Ja
I A	5	3
I B	1	0
I C	3	2
II A	0	0
II B	2	1
II C	1	0
III A	2	0
III B	1	0
III C	10	2
IV	5	0

Tab. 6: Fertilitätserhaltende OP bei Patientinnen unter 40 J. mit FIGO-Stadium

6.3.3 Genauere Betrachtung der Lymphadenektomie

Für die Beurteilung der leitlinienkonformen LNE lagen die Daten von 757 Patientinnen vollständig vor. Bei 97 (12,8%) Patientinnen wurden keine Lymphknoten entfernt. Ein kombiniertes pelvines und paraaortales Lymphknotenstaging wurde bei 558 (73,7%) Patientinnen durchgeführt. Bei den anderen Patientinnen wurde entweder nur eine pelvine oder eine paraaortale LNE durchgeführt.

6.3.4 Zusätzlich notwendige Operationsschritte

Im Rahmen der Staging-OP war bei vielen Patientinnen eine multiviszzerale Resektion notwendig. 383 OPs wurden interdisziplinär durchgeführt. Bei 375 OPs wurde die Expertise eines Allgemeinchirurgen, bei 18 die eines Urologen benötigt. Während 187 OPs wurde eine Darmteilresektion durchgeführt und 32-mal ein Anus praeter angelegt. Eine Appendektomie erfolgte in 94 OPs.

6.4 FIRST-LINE-CHEMOTHERAPIE

Für die Auswertung der First-Line-Chemotherapie der Patientinnen aus unserem Kollektiv lagen die Daten von 587 Patientinnen vor. Hiervon waren 84 Patientinnen an einem frühen und 503 Patientinnen an einem fortgeschrittenen OvCa erkrankt. Nicht alle Patientinnen, die an der UFK Tübingen im Rahmen der First-Line-Therapie operiert wurden, haben auch die Chemotherapie an der UFK Tübingen erhalten. 114 Patientinnen wurden extern behandelt.

Anzahl Patientinnen		First-Line-Chemotherapie	
		Ja	Nein
Stadium	frühes OvCa	84	44
	fortgeschrittenes OvCa	503	62
	gesamt	587	106

Tab.7: Zusammenhang zwischen der Durchführung einer First-Line-Chemotherapie und dem Tumorstadium

6.5 FRÜHES OVARIALKARZINOM

6.5.1 Stagingoperation

Hinsichtlich der Frage einer leitlinienkonformen OP im Rahmen der First-Line-Therapie beim frühen OvCa standen die Daten von 141 Patientinnen vollständig zur Verfügung. 67 der Patientinnen konnten leitlinienkonform operiert werden.

In der folgenden Abbildung wurde die Anzahl der durchgeführten Operationsschritte der Staging-OP beim frühen OvCa aufgeschlüsselt. Ein Item entsprach einem Operationsmerkmal aus Tabelle 5.

Betrachtete man nur die leitlinienkonform operierten Patientinnen (grün), so zeigte sich beim frühen OvCa, dass insgesamt ein Anstieg an standardisiertem Operationsvorgehen zu verzeichnen war. Der Anteil der OPs, bei denen nur ein Item fehlte, war groß. Eine Häufung an unvollständigem Standardstaging zeigte sich in den Jahren 2007-2010. Hier wurde auf 4-5 der empfohlenen Operationsschritte (rot) verzichtet. 2013 wurde am häufigsten auf leitlinienkonforme Operationsschritte verzichtet. Es fehlten zwischen 4- 6 der in Tabelle 5 genannten Operationsmerkmale. Insgesamt war der Anteil an OPs, bei denen 4-6 Operationsschritte nicht durchgeführt wurden jedoch gering.

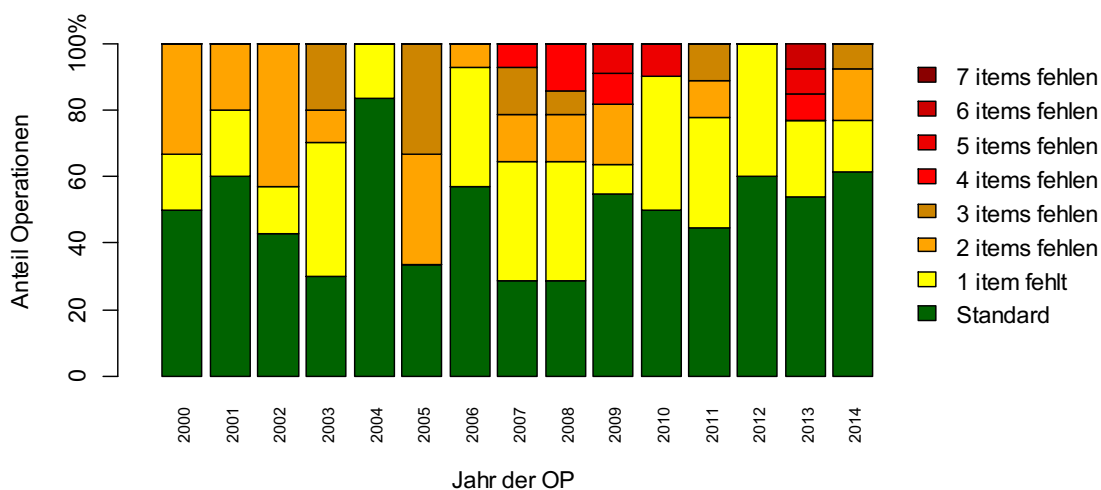


Abb.16: Standard vs. fehlende Items im zeitlichen Verlauf beim frühen OvCa

Bei allen Patientinnen mit frühem OvCa konnte eine vollständige Zytoreduktion durch die First-Line-OP erzielt werden.

6.5.2 Qualitätsmerkmale der First-Line-Chemotherapie beim frühen OvCa

Für 126 Patientinnen mit frühem OvCa lagen vollständig verwertbare Daten bezüglich der First-Line-Chemotherapie vor.

Entsprechend der deutschen Leitlinienempfehlung wurde für 22 Patientinnen keine Chemotherapie empfohlen. Hiervon erhielten 3 Patientinnen trotzdem eine Chemotherapie und galten somit als übertherapiert.

Bei 38 Patientinnen bestand aufgrund des FIGO-Stadiums entsprechend der Leitlinienempfehlung die Wahlmöglichkeit zwischen der Durchführung oder dem Verzicht auf eine Chemotherapie. Hiervon wurde bei 12 Patientinnen keine Chemotherapie durchgeführt, bei 20 wurde eine Chemotherapie durchgeführt und bei 6 war unbekannt, ob sie eine Chemotherapie erhalten hatten.

Bei 81 Patientinnen wurde laut Leitlinie eine Chemotherapie empfohlen. 46 Patientinnen erhielten die Chemotherapie, 11 Patientinnen erhielten keine Chemotherapie und 9 Patientinnen erhielten weniger als 6 Zyklen. Diese 20 Patientinnen galten somit als untertherapiert.

Insgesamt konnten 103 Patientinnen leitlinienkonform behandelt werden.

In Abbildung 17 ist ein entsprechendes Flussdiagramm dargestellt. Hier wurde zuerst die Empfehlung der Leitlinie, gefolgt von der tatsächlichen Behandlung, abgebildet. In der linken Spalte wurde die Anzahl der durchgeführten Zyklen aufgeführt.

In den grün markierten Feldern wurde die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie entsprechend der Empfehlung der Leitlinie getroffen. In den rot markierten Feldern wurde die Entscheidung nicht leitliniengemäß getroffen. In den weiß markierten Feldern wurden die Chemotherapien aufgeführt, bei denen aufgrund fehlender Variablen keine Aussage gemacht werden konnte.

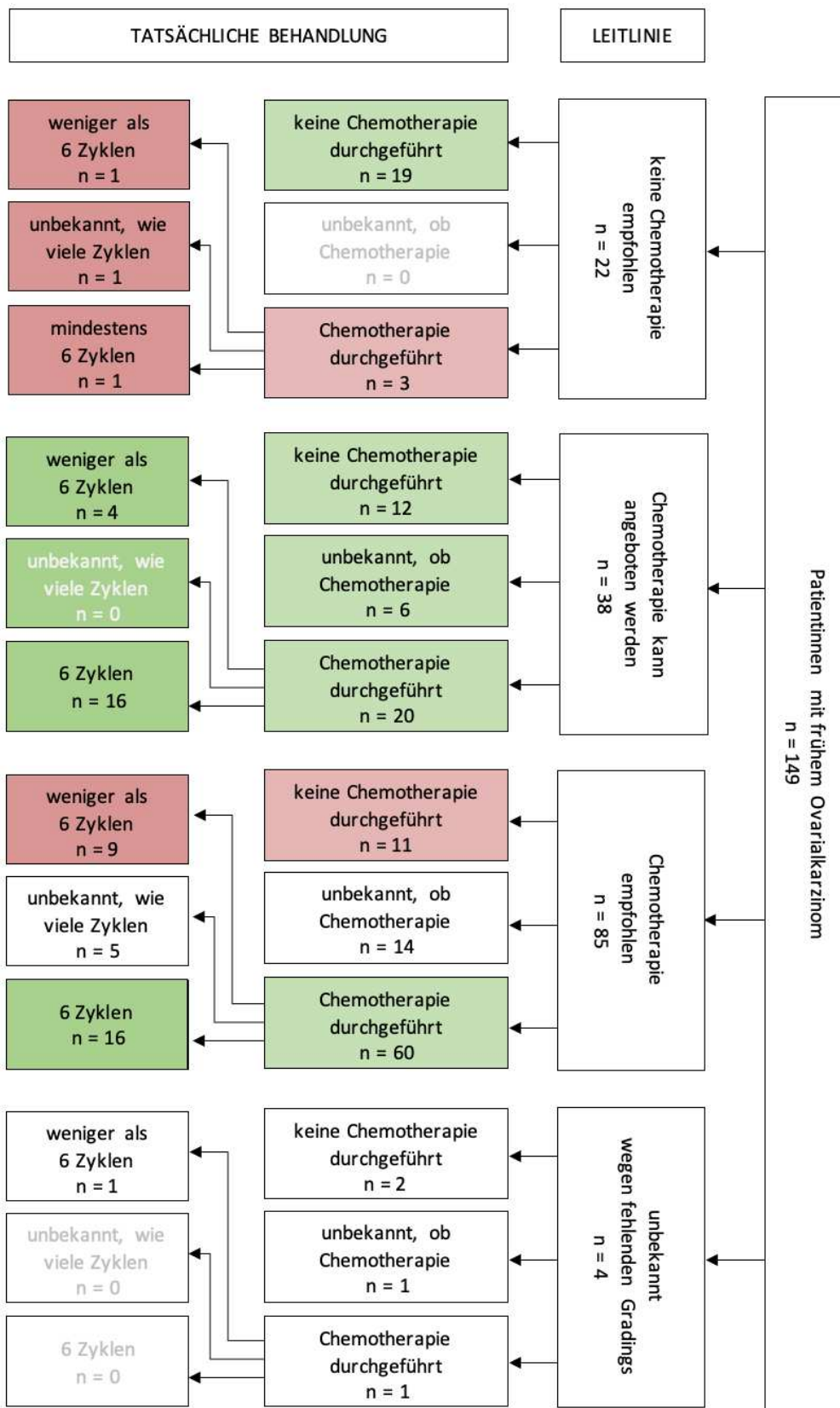


Abb.17: First-Line-Chemotherapie beim frühem OvCa in Zusammenhang mit der Leitlinienempfehlung

In Abbildung 18 ist der Anteil der leitlinienkonformen und nicht leitlinienkonformen First-Line-Chemotherapien beim frühen OvCa über die Jahre verteilt dargestellt. Es zeigte sich ein zunehmender Anteil an leitlinienkonformen Therapien. Dieser lag in den meisten Jahren zwischen 60 und 80%. Hervorzuheben sind die Jahre 2010 sowie 2012. Hier lag der Anteil an leitlinienkonformen Chemotherapien bei 90 % bzw. 100%. Das Jahr 2013 war das Jahr mit dem geringsten Anteil an leitlinienkonformen Chemotherapien.

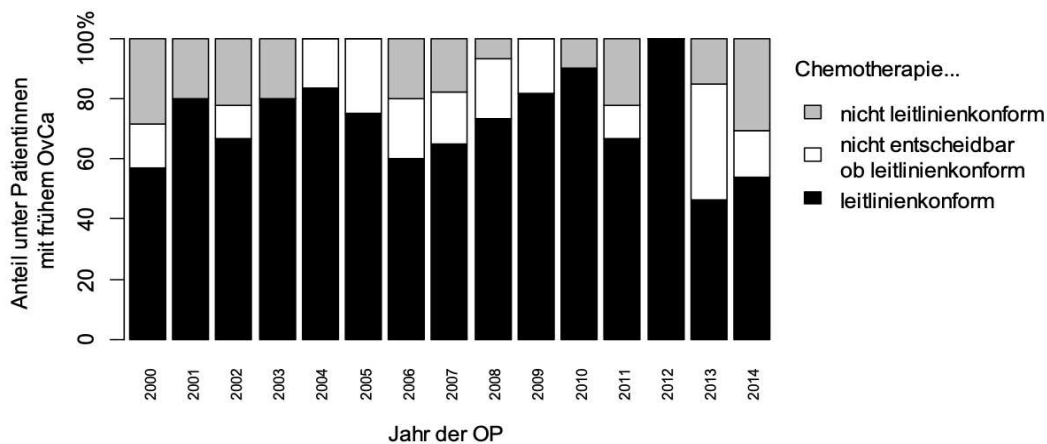


Abb.18: Chemotherapie des frühen OvCa bezogen auf den Patientenanteil über die Jahre

6.6 FORTGESCHRITTENES OVARIALKARZINOM

6.6.1 Stagingoperation

Hinsichtlich der Frage einer leitlinienkonformen OP im Rahmen der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen OvCa standen die Daten von 611 Patientinnen vollständig zur Verfügung. 363 der Patientinnen konnten leitlinienkonform operiert werden. In der folgenden Abbildung wurde die Anzahl der durchgeführten Operationsschritte der Staging-OP beim fortgeschrittenen OvCa aufgeschlüsselt. Ein Item entsprach einem Operationsmerkmal aus Tabelle 5.

Betrachtete man nur die leitlinienkonform operierten Patientinnen (grün), so zeigte sich auch beim fortgeschrittenen OvCa während der Jahre 2000-2014 ein stetiger Anstieg an standardisiertem Operationsvorgehen.

Der Anteil an nicht durchgeführten Operationsschritten war im Vergleich zum frühen OvCa häufiger zu beobachten. Während sich beim frühen OvCa, vgl. Abb.16, das Fehlen von mehr als 4 Operationsschritten auf 5 von 15 Jahren

beschränkte, war dies beim fortgeschrittenen OvCa in 12 von 15 Jahren der Fall (rot). Ein höherer Anteil zeigte sich in den Jahren 2011-2013. Hier wurden bis zu 6 Operationsschritte nicht durchgeführt.

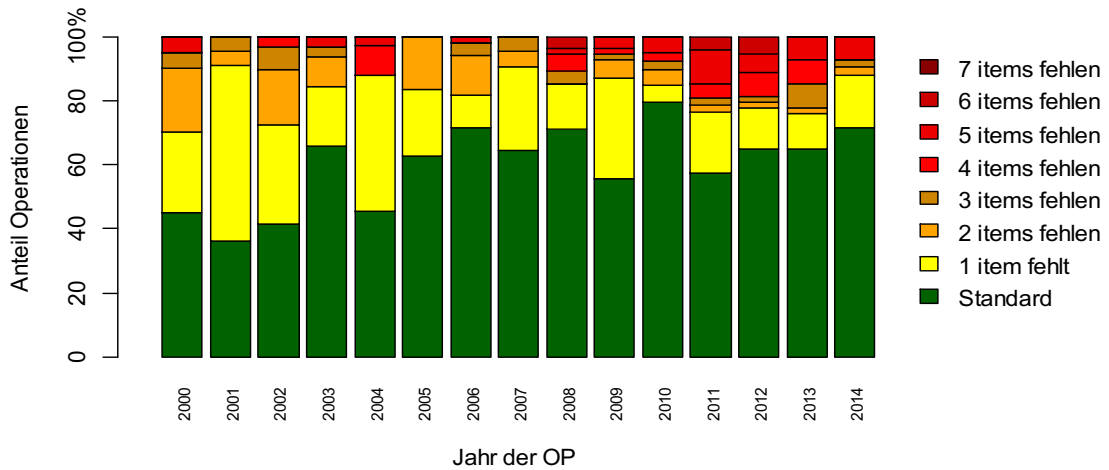


Abb.19: Standard vs. fehlende Items im zeitlichen Verlauf beim fortgeschrittenen OvCa

6.6.2 Genauere Betrachtung des Tumorrests

Bezüglich des postoperativen Tumorrests beim fortgeschrittenen OvCa lagen die Daten von 640 Patientinnen vor. Bei 259 (40,4%) der Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa konnte eine vollständige Zytoreduktion erzielt werden. Nach OP lag bei 215 (33,6%) Patientinnen ein makroskopischer Tumorrest von 1-10 mm vor. Ein Tumorrest von >1 cm verblieb bei 166 (26%) der Patientinnen. Bei 381 Patientinnen konnte keine vollständige Zytoreduktion erreicht werden.

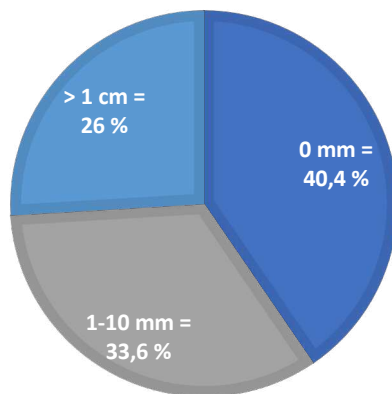


Abb.20: postoperativer Tumorrest beim fortgeschrittenen OvCa nach First-Line-OP

Weiter zeigte sich beim fortgeschrittenen OvCa im Beobachtungszeitraum von 2000-2014 eine wellenförmige Dynamik an R0-Resektionen

2000, 2002 und 2012 waren die Jahre mit den wenigsten R0-Resektionen. Hier lag der Anteil durchschnittlich bei 26,5% und der Anteil an R2-Resektionen durchschnittlich bei 38,5%. In den Jahren 2012-2014 ließ sich dann ein deutlicher Rückgang an R2-Resektionen feststellen.

Anzahl Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Anteil 0 mm	22,2 %	43,3 %	26,7 %	37,1 %	35,0 %	44,4 %	54,0 %	43,2 %	55,4 %	32,8 %	37,5 %	48,9 %	30,9 %	35,1 %	50,0 %
Anteil 1-10 mm	40,7 %	30,0 %	43,3 %	28,6 %	32,5 %	25,9 %	32,0 %	47,7 %	23,2 %	32,8 %	47,5 %	23,4 %	27,3 %	40,4 %	32,6 %
Anteil > 1cm	37,0 %	26,7 %	30,0 %	34,3 %	32,5 %	29,6 %	14,0 %	9,1 %	21,4 %	32,8 %	15,0 %	27,7 %	40,0 %	24,6 %	14,4 %

Tab. 8: Anteile des postoperativen Tumorrests beim fortgeschrittenen OvCa über die Jahre

In Abbildung 21 werden die Verhältnisse zwischen postoperativem Tumorrest mit 0 mm (R0), 1-10 mm (R1) und >1 cm (R2) dargestellt. Auffallend war die Korrelation von R0 und R2. Zeigte sich ein hoher Anteil an R0-Resektionen, so war der R2-Anteil gering und umgekehrt. Der Anteil an R1-Resektionen blieb annähernd gleich.

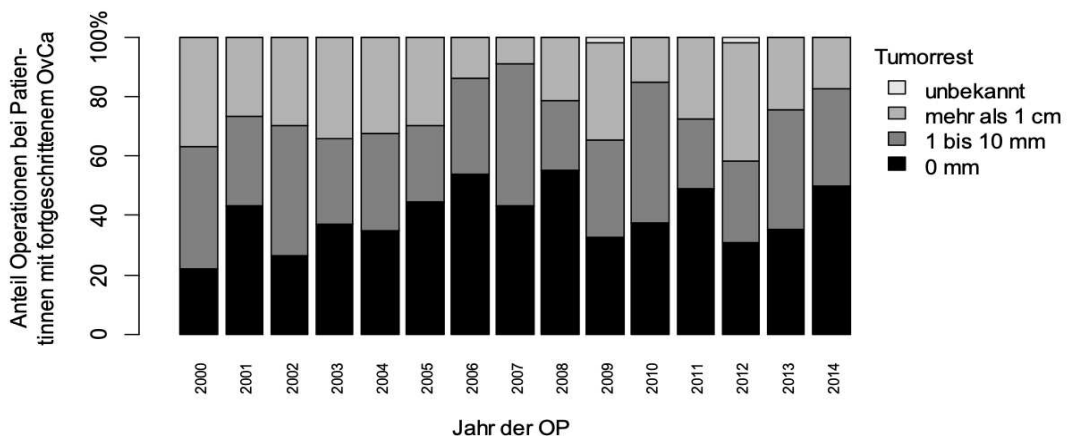


Abb.21: Postoperativer Tumorrest beim fortgeschrittenen OvCa im zeitlichen Verlauf

Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen FIGO-Stadien und dem postoperativen Tumorrest beim fortgeschrittenen OvCa zeigt Abbildung 22. Mit zunehmendem FIGO-Stadium hat sich der Anteil an R0-Resektionen reduziert.

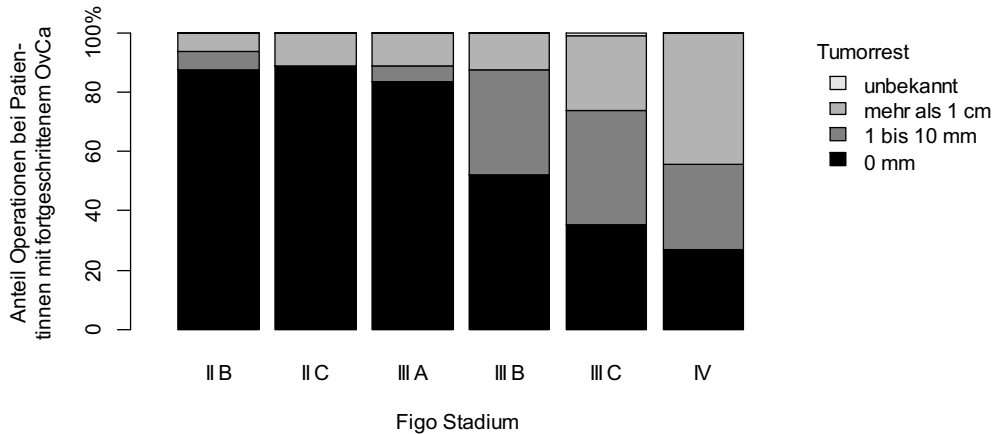


Abb.22: Zusammenhang zwischen postoperativem Tumorrest und FIGO-Stadium beim fortgeschrittenen OvCa

Für den Zusammenhang zwischen operativer Leitlinienempfehlung beim fortgeschrittenen OvCa und postoperativem Tumorrest lagen die Daten von 610 Patientinnen vollständig vor. Bei 71 Patientinnen konnte eine R0-Resektion erreicht werden, obwohl nicht alle Operationsschritte durchgeführt wurden. Weiterhin zeigte sich, dass 156 Patientinnen der Leitlinienempfehlung entsprechend operiert wurden, jedoch ein postoperativer Tumorrest zwischen 1-10 mm und bei 33 Patientinnen von >1cm verblieb. 122 Patientinnen wurden nicht leitlinienkonform operiert und es verblieb postoperativ ein Tumorrest von >1 cm. Die Zusammenhänge sind in Tabelle 9 dargestellt:

Anzahl Patientinnen		OP leitlinienkonform beim fortgeschrittenen OvCa	
		Ja	Nein
Tumorrest	0 mm	180	71
	1-10 mm	156	48
	> 1 cm	33	122

Tab. 9: Zusammenhang zwischen leitlinienkonformer OP beim fortgeschrittenen OvCa und postoperativem Tumorrest (Log-rank Test, $p < 0.001$)

Für 557 Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa lagen verwertbare Daten der First-Line-Chemotherapie vor.

Laut Leitlinie hätten alle Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa eine Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel erhalten sollen. Bei 360 wurde die Chemotherapie entsprechend durchgeführt, 62 Patientinnen erhielten keine Chemotherapie, 65 Patientinnen erhielten eine Carboplatin-Monotherapie und 18 Patientinnen andere Zytostatika, vgl. Abbildung 23.

Insgesamt konnten 360 Patientinnen entsprechend der Empfehlung der Leitlinie behandelt werden.

Analog hierzu zeigt Abbildung 23 ein Flussdiagramm. Es wurde zuerst die Empfehlung der Leitlinie abgebildet, gefolgt von der tatsächlichen Behandlung. Weiter wurden die verschiedenen Chemotherapien aufgeschlüsselt und die Anzahl der Zyklen mit platinhaltiger Therapie dargestellt.

In den grün markierten Feldern wurde die Entscheidung für eine Chemotherapie entsprechend der Empfehlung der Leitlinie getroffen. In den rot markierten Feldern wurde die Entscheidung nicht leitliniengemäß getroffen. In den weiß markierten Feldern wurden die Chemotherapien aufgeführt, bei denen aufgrund fehlender Variablen keine Aussage gemacht werden konnte.

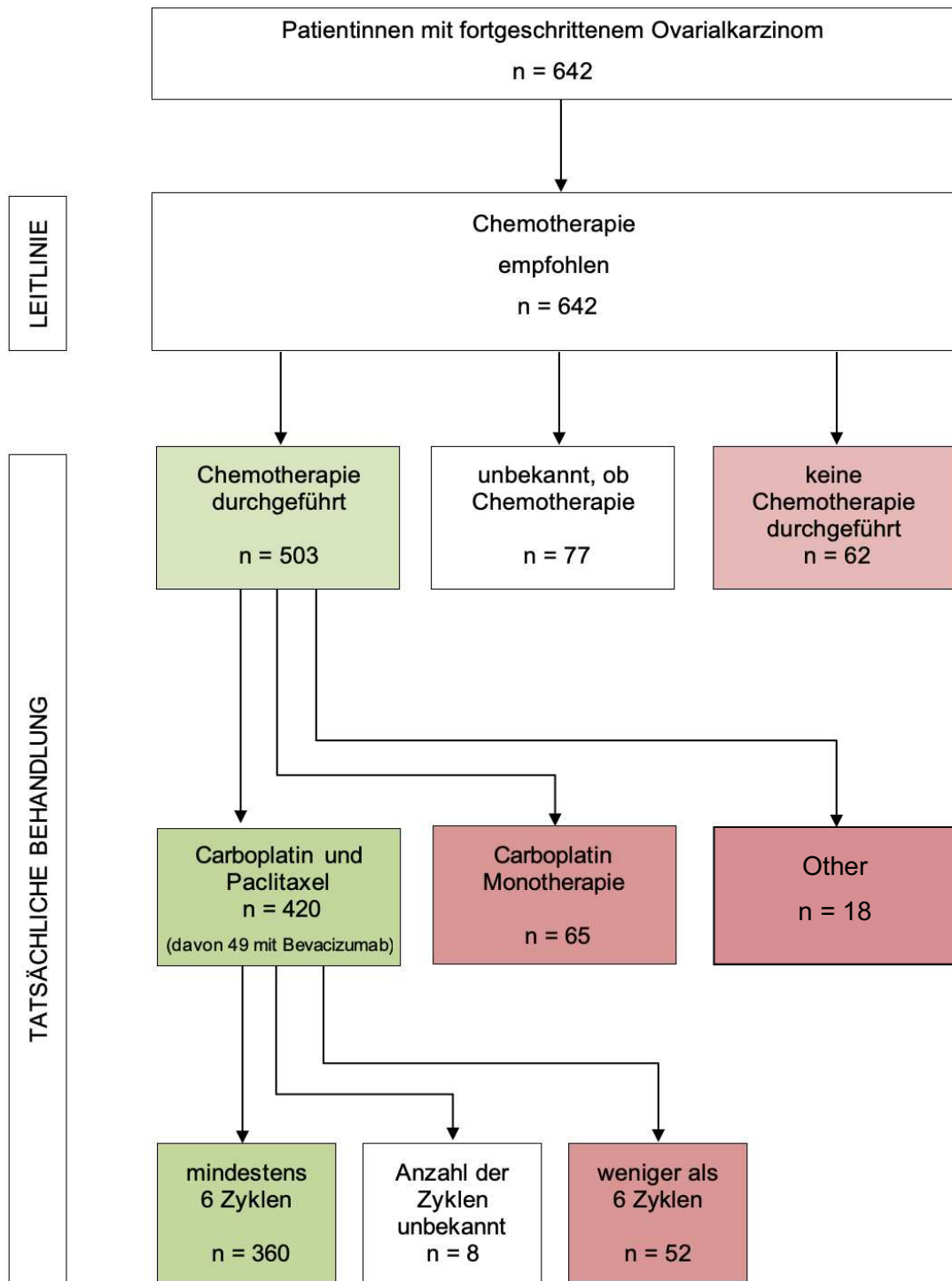


Abb.23: First-Line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen OvCa in Zusammenhang mit der Leitlinienempfehlung

In 18 Fällen erhielten die Patientinnen Chemotherapien mit alternativen Zytostatika-kombinationen, vgl. Tabelle 10:

Zytostatika	Anzahl
Carboplatin + Gemzar	5
Carboplatin + Caelyx	2
Carboplatin + Doxorubicin od. Etoposid od. Ifosfamid	4
Monotherapie:	
Caelyx	1
Treosulfan	3
Cisplatin + Adriamycin + Mitomycin C	1
Ifosfamid + Adriamycin	1
keine weiteren Angaben	1

Tab. 10: Alternative Zytostatikatherapien beim fortgeschrittenen OvCa

In Abbildung 24 ist der Anteil der leitlinienkonformen und nicht leitlinienkonformen First-Line-Chemotherapien beim fortgeschrittenen OvCa über die Jahre verteilt dargestellt. Es zeigte sich ein konstant höherer Anteil an leitlinienkonformen Therapien. Im Jahr 2003 wurde der höchste Anteil registriert.

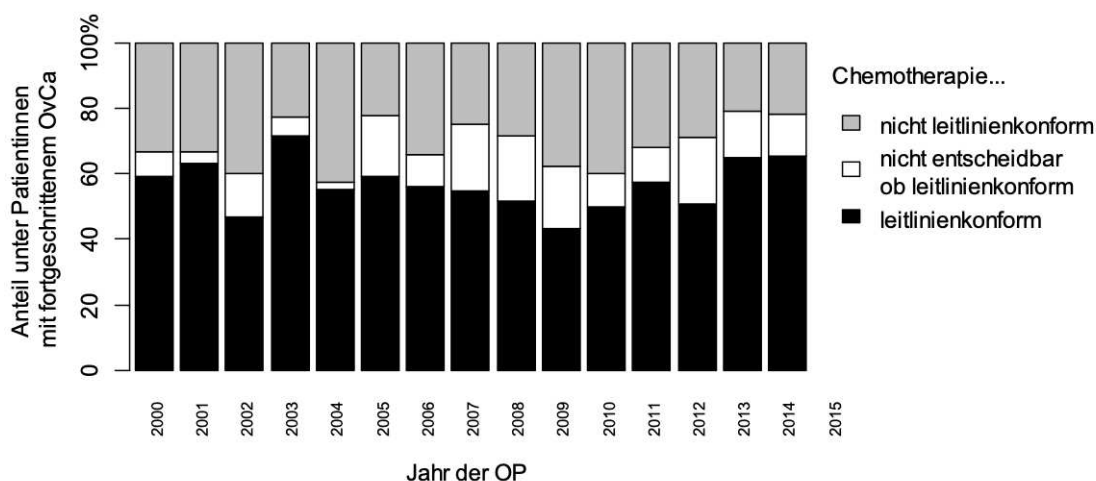


Abb.24: Chemotherapie des fortgeschrittenen OvCa bezogen auf den Patientenanteil über die Jahre

Weiter zeigte sich in den letzten Jahren die Zunahme der Bevacizumabtherapie, vgl. Abbildung 25. Insgesamt erhielten 49 Patientinnen Bevacizumab. Bereits 2007 und 2008 wurde ein geringer Anteil an Patientinnen zusätzlich mit der Antikörpertherapie behandelt. Eine deutliche Zunahme war im Jahr 2012 mit knapp 50% zu sehen. Auch in den Jahren 2013 und 2014 erhielten knapp 30% der

Patientinnen zusätzlich Bevacizumab. Der Anteil an einer Platinmonotherapie war über die Jahre verteilt in geringem Maße stets vorhanden.

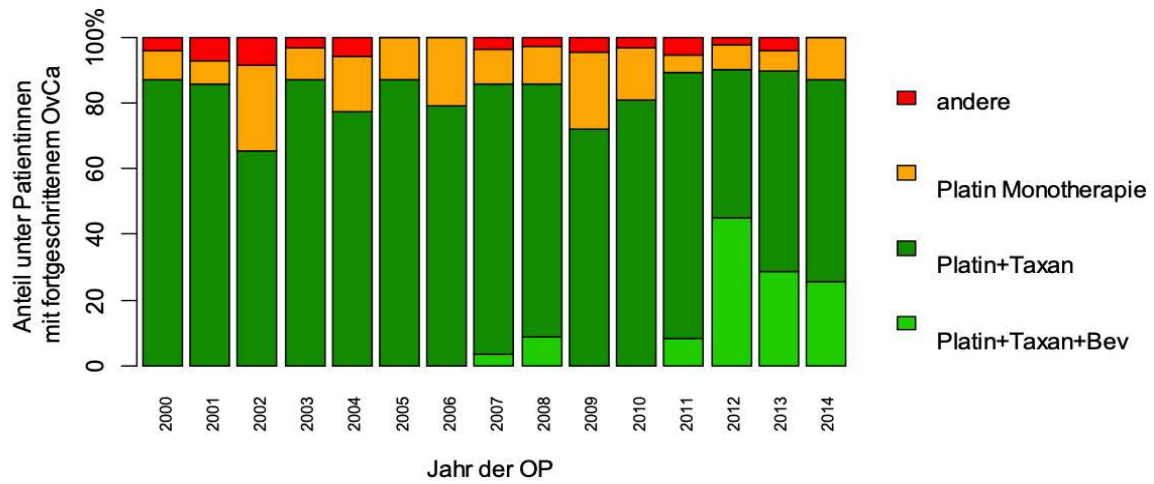


Abb.25: Angewandte Zytostatika bezogen auf die Patientenzahl über die Jahre

6.7 ANALYSE DER KOMBINIERTEN FIRST-LINE-THERAPIE

Die Kriterien der operativen und systemischen First-Line-Therapie der deutschen Leitlinienempfehlung wurden auf unser Kollektiv an der UFK Tübingen übertragen. Bezüglich des frühen OvCa lagen in den Jahren 2000-2014 die Daten von 120 Patientinnen vollständig vor. 45 Patientinnen konnten entsprechend der Empfehlung der deutschen Leitlinie behandelt werden. Ein Überblick über die Zusammenhänge ist in Tabelle 11 zu sehen.

Anzahl Patientinnen mit frühem OvCa		Chemotherapie leitlinienkonform	
		ja	nein
OP leitlinienkonform	ja	45	13
	nein	53	9

Tab. 11: Zusammenhang der Kombination aus operativer und systemischer First-Line-Therapie beim frühen OvCa entsprechend der deutschen Leitlinienempfehlung (Lok-rank Test, $p < 0.001$)

Bezüglich des fortgeschrittenen OvCa lagen zwischen den Jahren 2000-2014 die Daten von 526 Patientinnen vollständig vor. Beim fortgeschrittenen OvCa konnten zwischen den Jahren 2000-2014 insgesamt 239 Patientinnen entsprechend der Empfehlung der deutschen Leitlinie behandelt werden. Ein Überblick über die Zusammenhänge wird in Tabelle 12 gegeben.

Anzahl Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa		Chemotherapie leitlinienkonform	
		ja	nein
OP leitlinienkonform	ja	239	76
	nein	106	105

Tab. 12: Zusammenhang der Kombination aus operativer und systemischer First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen OvCa entsprechend der deutschen Leitlinienempfehlung (Log-rank Test, $p < 0.001$)

Bezüglich einer optimalen First-Line- Therapie beim fortgeschrittenen OvCa mit einem postoperativen Tumorrest von 0 mm lagen zwischen den Jahren 2000-2014 die Daten von 547 Patientinnen vollständig vor. Bei 123 Patientinnen konnte eine leitlinienkonforme OP mit postoperativer makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Diese Patientinnen erhielten zudem die adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Patlitaxel über 6 Zyklen. Ein Überblick über die Zusammenhänge wird in Tabelle 13 gegeben.

Anzahl Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa		Chemotherapie leitlinienkonform	
		ja	nein
OP leitlinienkonform + Tumorrest 0mm	ja	123	34
	nein	232	158

Tab. 13: Zusammenhang der Kombination aus operativer und systemischer First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen OvCa unter Berücksichtigung eines postoperativen Tumorrests von 0 mm entsprechend der deutschen Leitlinienempfehlung (Log-rank Test, $p < 0.001$)

6.8 THERAPIE AM STANDORT UFK TÜBINGEN

6.8.1 Anzahl der Patientinnen bei Erstdiagnose an der UFK Tübingen

Die Anzahl der Patientinnen an der UFK Tübingen hatte sich im Zeitraum von 2000-2009 verdoppelt (n=34 auf n=69). 2010 zeigte sich ein Rückgang mit einem jährlichen Patientenaufkommen von 50 Patientinnen. Bis 2014 stabilisierte sich die Anzahl der Patientinnen auf ca. 60 pro Jahr. Im Durchschnitt lag der Anteil an fortgeschrittenem OvCa bei 81,2%. Die Verteilung der Patientenzahl im zeitlichen Verlauf ist in Tabelle 14 zu sehen.

Stadien und Anzahl der Patientinnen	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
frühes OvCa	7	5	9	10	6	4	15	17	15	11	10	9	5	13	13
fortgeschrittenes OvCa	27	30	30	35	40	27	50	44	56	58	40	47	55	57	46
gesamt	34	35	39	45	46	31	65	61	71	69	50	56	60	70	59
Anteil fortgeschrittenes OvCa	79.4%	85.7%	76.9%	77.8%	87.0%	87.1%	76.9%	72.1%	78.9%	84.1%	80.0%	83.9%	91.7%	81.4%	78.0%

Tab. 14: Zeitlicher Verlauf der Patientenzahl und Aufteilung in frühes und fortgeschrittenes OvCa an der UFK

6.8.2 Indikationen der First-Line-OP an der UFK Tübingen und extern

In Abbildung 26 wird das Augenmerk auf den Ort des Tumordebulking gelegt. Es war festzustellen, dass der Anteil des Tumordebulking als 2. OP an der UFK Tübingen über die Jahre anstieg.

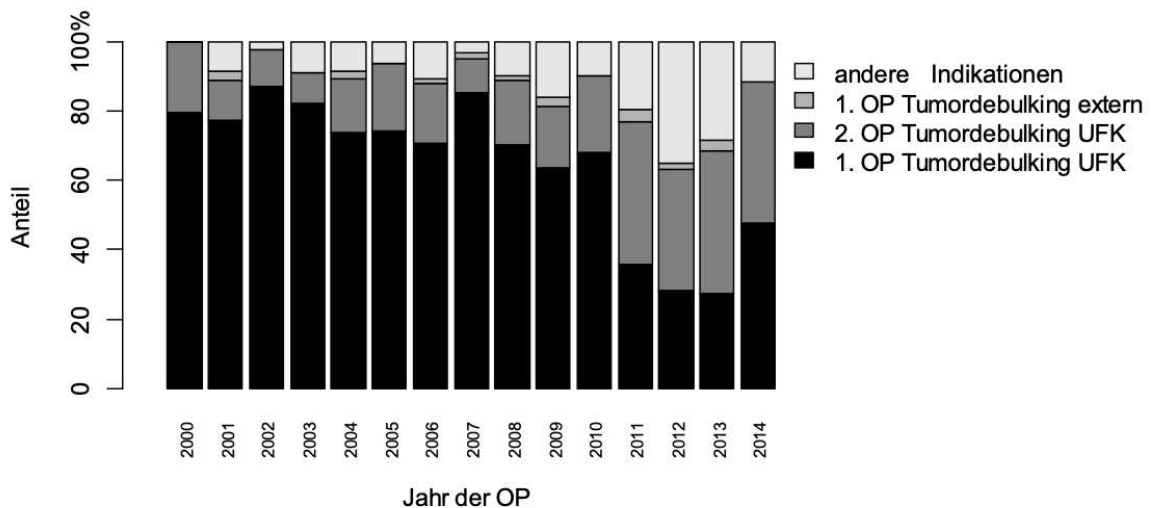


Abb.26: Zeitlicher Verlauf der Indikation Tumordebulking, extern und an der UFK

Betrachtete man ausschließlich die Primärindikation der 1. OP an der UFK Tübingen (n= 690), so zeigte sich eine Zunahme hin zu diagnostischen OPs (vgl. Abbildung 27).

Durchschnittlich lag deren Anteil in den Jahren 2000-2010 bei 12 %. Ab 2011 gab es einen Anstieg auf durchschnittlich 60 %.

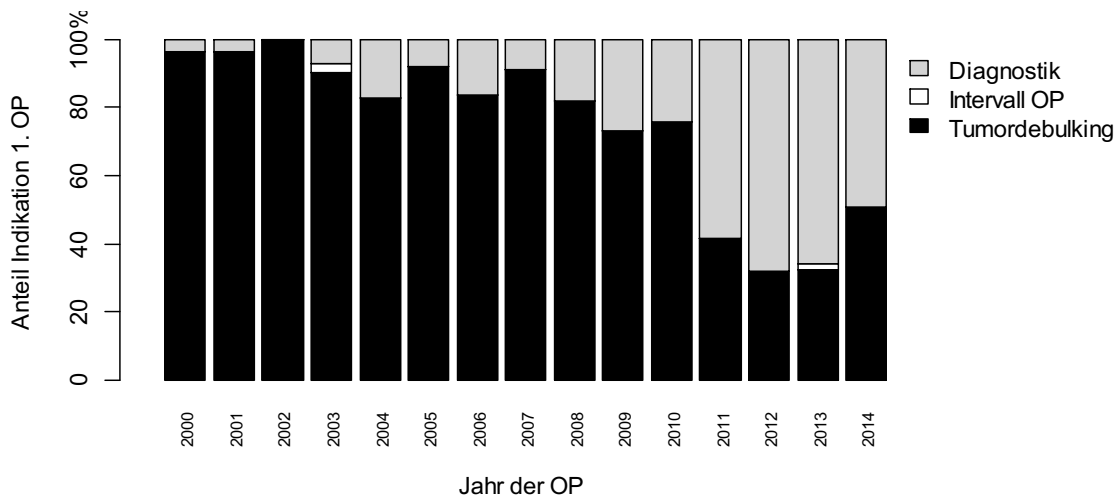


Abb.27: Anteil an Indikationen der 1. OP an der UFK Tübingen im zeitlichen Verlauf

In Tabelle 15 wird der absolute und prozentuale Anteil der Indikation bei 1. OP noch einmal dargestellt:

Anzahl Patientinnen	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Diagnostik	1	1	0	3	7	2	9	5	11	16	11	28	36	39	27
Intervall - OP	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Tumordebulking	27	27	34	37	34	23	46	52	50	44	34	20	17	19	28
Gesamt	28	28	34	41	41	25	55	57	61	60	45	48	53	59	55
Anteil Diagnostik	3,6 %	3,6 %	0,0 %	7,3 %	17,1 %	8,0 %	16,4 %	8,8 %	18,0 %	26,7 %	24,4 %	58,3 %	67,9 %	66,1 %	49,1 %

Tab. 15: Indikation der 1. OP an der UFK Tübingen im zeitlichen Verlauf

6.8.3 Leitlinienkonforme Operationen

Die folgende Tabelle stellt den Zusammenhang zwischen der Durchführung einer vollständigen Staging-OP und der Einteilung in frühe und fortgeschrittene OvCa dar. Der Anteil der leitlinienkonformen Standardtherapie beim fortgeschrittenen OvCa lag höher als beim frühen OvCa.

Anzahl Patientinnen		Stadium		
		frühes OvCa	fortgeschrittenes OvCa	Gesamt
OP leitlinienkonform	Ja	67	369	436
	Nein	74	242	316
	Ja in %	47,5 %	60,4 %	58,0 %

Tab. 16: Zusammenhang zwischen leitlinienkonformer OP und Stadium des OvCa

Im zeitlichen Verlauf, vgl. Tabelle 17, zeigte sich eine Zunahme leitlinienkonformer Staging-OPs. In den ersten 5 Jahren lag der Anteil an leitlinienkonform operierten Patientinnen bei ca. 40%. Ab 2005 konnten durchschnittlich 60 % leitlinienkonform operiert werden. Das Jahr mit dem höchsten Anteil an leitlinienkonform operierten Patientinnen war 2010 mit einem Anteil von 72,0%.

Anzahl Patientinnen	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Anteil leitlinienkonformer OPs	35,3%	31,4%	38,5%	53,3%	43,5%	51,6%	66,2%	50,8%	60,6%	52,2%	72,0%	55,4%	63,3%	60,0%	64,4%

Tab. 17: Anzahl sowie Anteil der leitlinienkonformen OPs beim OvCa im zeitlichen Verlauf

Die grafische Abbildung verdeutlicht noch einmal die Zunahme an leitlinienkonformem Operationsvorgehen:

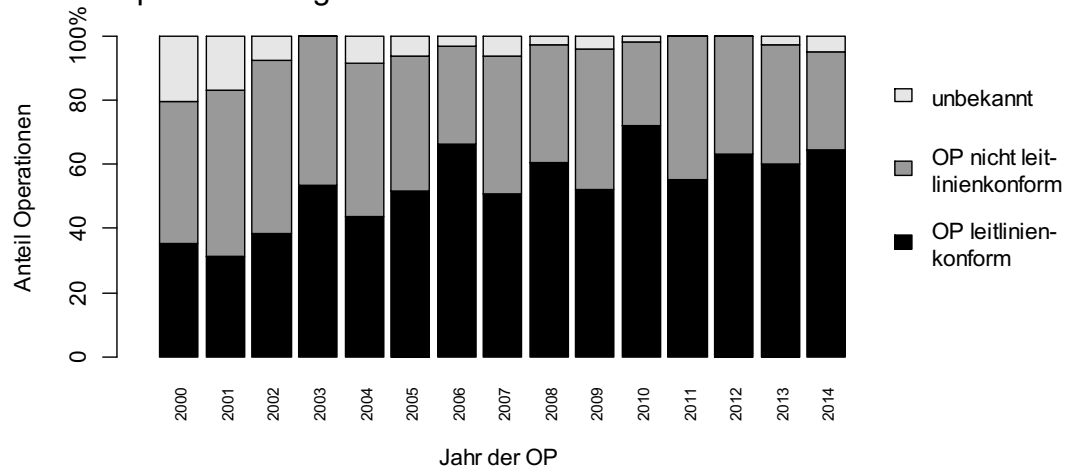


Abb.28: Anteil leitlinienkonformer Operationen im zeitlichen Verlauf

6.9 FOLLOW-UP

Zum Analysezeitpunkt betrug das mediane Follow-up für das Overall Survival (OS) 6,00 Jahren nach First-Line-Therapie mit einem 95%-igen Konfidenzintervall (5,54 Jahre, 6,70 Jahre), berechnet durch Reverse Kaplan Meier.

Von den ursprünglich vorhandenen 791 Patientinnen verstarben bis zum Ende des Untersuchungszeitraums 468. Die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose betrug in unserem Patientenkollektiv 3,38 Jahre. Das entsprach einem 5-Jahres-Überleben von 40 % (vgl. Abbildung 29). Diese Follow-up Daten waren die Basis für die Berechnung des OS aller Überlebensanalysen.

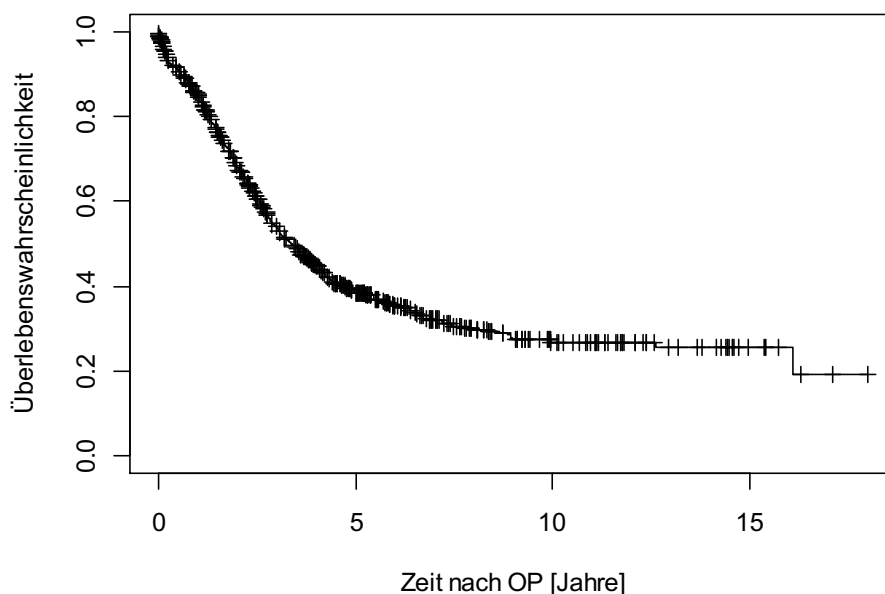


Abb.29: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patientinnen

6.9.1 OS nach FIGO-Stadium

18,8 % (149/791) der untersuchten OvCa befanden sich in einem frühen FIGO-Stadium (IA-IIA), die übrigen 81,2% (642/791) bereits im fortgeschrittenen FIGO-Stadium (IIB-IV). Die mittlere Überlebenszeit konnte beim frühen OvCa noch nicht berechnet werden, da die Hälfte der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erfassung noch am Leben war.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug beim frühen OvCa 81,5%. Beim fortgeschrittenen OvCa betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 29%.

Die Überlebenszeiten der Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa war signifikant kürzer als die der Patientinnen mit frühem OvCa ($p < 0.001$;vgl. Abbildung 30).

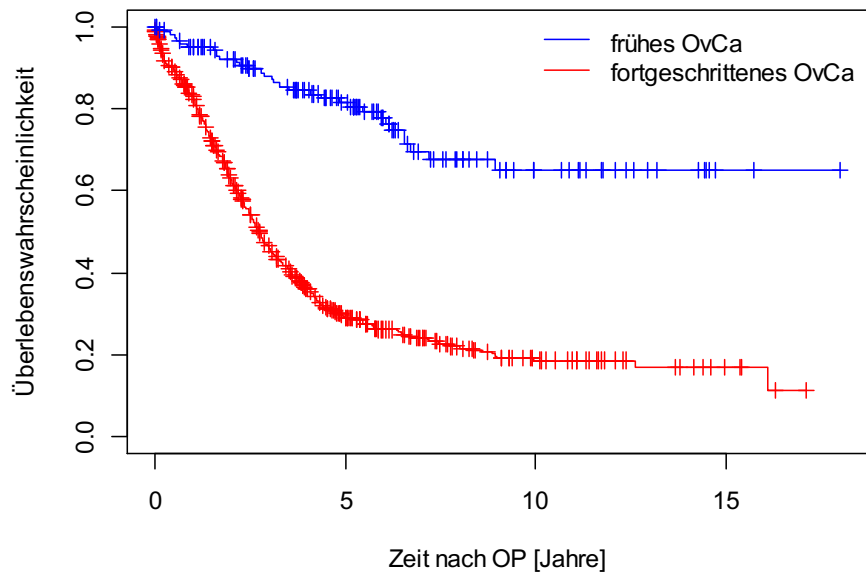


Abb.30: Überlebenswahrscheinlichkeit beim frühen und fortgeschrittenen OvCa

6.9.2 OS je nach Behandlung beim frühen OvCa

Die Aufteilung der Subgruppe frühes OvCa zeigte gemäß der unterschiedlich durchgeführten First-Line-Therapie hinsichtlich der Leitlinienempfehlung einen prognostisch signifikanten Unterschied.

Die Patientinnen, welche eine leitlinienkonforme Behandlung in beiden Bereichen (OP+Chemotherapie) der First-Line-Therapie erhielten, profitierten am meisten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 93,8% (grün). Ein Abfall zeigte sich bereits, wenn nur eine der beiden Therapien nicht leitlinienkonform durchgeführt wurde. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate noch 79,2% (blau). Wenn weder OP noch Chemotherapie optimal durchgeführt werden konnte, zeigte sich ein steilerer Abfall der Kurve (rot). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier noch 32,1% ($p < 0.001$; vgl. Abbildung 31).

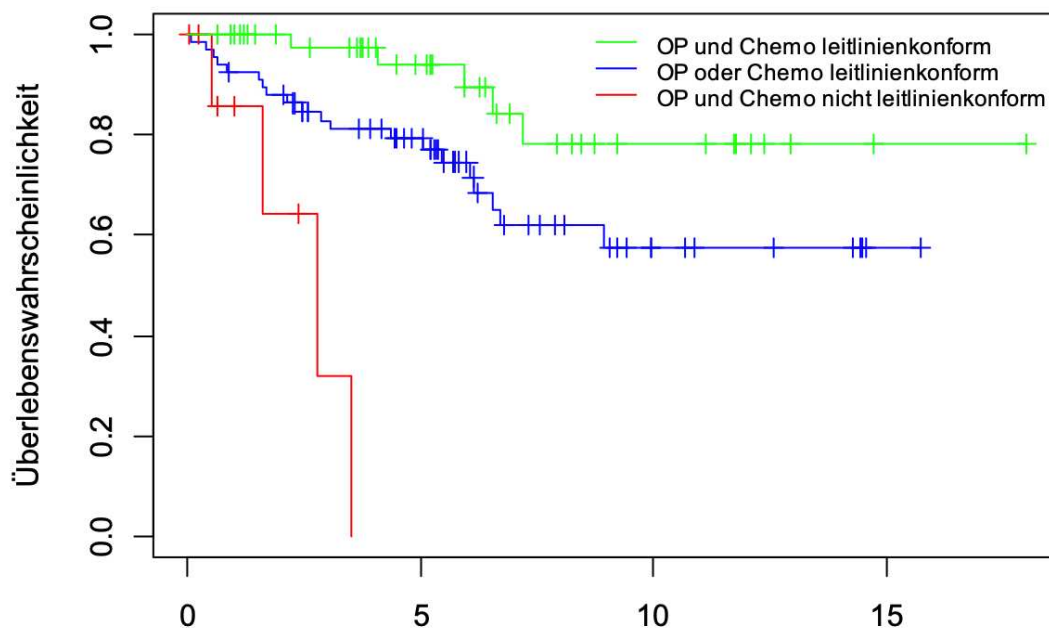


Abb.31: OS (%) aller Patientinnen mit frühem OvCa kategorisiert nach Behandlung (Log-rank Test, $p = 0.001$).

Schlüsselte man die einzelnen Komponenten weiter auf, so wurde deutlich, dass sich das OS auch hier signifikant unterschied. Wenn nur die OP leitlinienkonform verlief (grau), war eine signifikant kürzere Überlebenszeit zu erwarten als wenn nur die Chemotherapie leitlinienkonform durchgeführt werden konnte (blau). Zu Beginn verlaufen beide Kurven ähnlich. Aber nach ca. 6 Jahren fällt die graue Kurve weiter ab, während die blaue unverändert weiterläuft. Dementsprechend gab es hier keine weiteren Todesfälle und das 5-Jahres-Überleben war bei beiden Kurven mit 76,9-79,8 % ähnlich. Das mittlere Überleben unterschied sich deutlich. Es betrug bei Patientinnen mit nur leitlinienkonformer OP (grau) 6,5 Jahre, während es bei den Patientinnen mit nur leitlinienkonformer Chemotherapie nicht berechnet werden konnte, da die Hälfte der Patientinnen zum Erfassungszeitpunkt noch am Leben war. ($p < 0.001$; vgl. Abbildung 32).

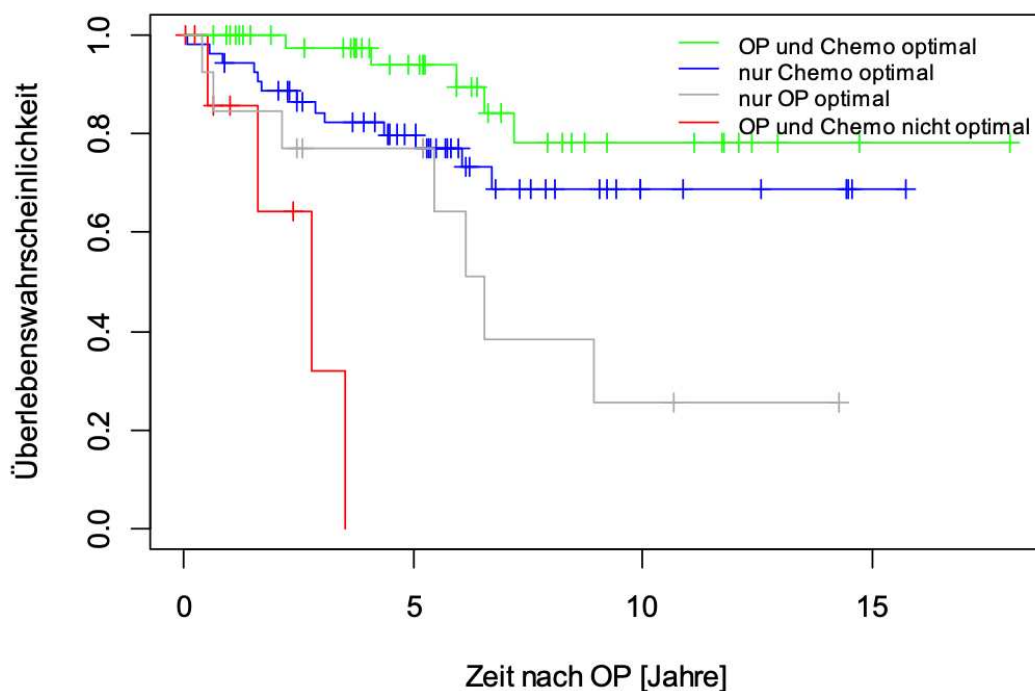


Abb.32: OS (%) aller Patientinnen mit frühem OvCa detailliert kategorisiert nach Behandlung (Log-rank Test, $p = 0.001$).

6.9.3 OS je nach Behandlung beim fortgeschrittenen OvCa

Die Aufteilung der Subgruppe fortgeschrittenes OvCa zeigte gemäß der unterschiedlich durchgeführten First-Line-Therapie hinsichtlich der Leitlinienempfehlung einen prognostisch signifikanten Unterschied.

Patientinnen, welche eine leitlinienkonforme Behandlung in beiden Bereichen (OP+Chemotherapie) der First-Line-Therapie erhielten, profitierten am meisten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 38% (grün). Ein Abfall zeigte sich, wenn eine der beiden Therapien nicht leitlinienkonform durchgeführt wurde. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate hier noch 29,7% (blau). Wenn weder OP noch Chemotherapie optimal durchgeführt werden konnten, zeigte sich ein steilerer Abfall der Kurve (rot). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier 14,4%. ($p < 0.001$;vgl. Abbildung 33).

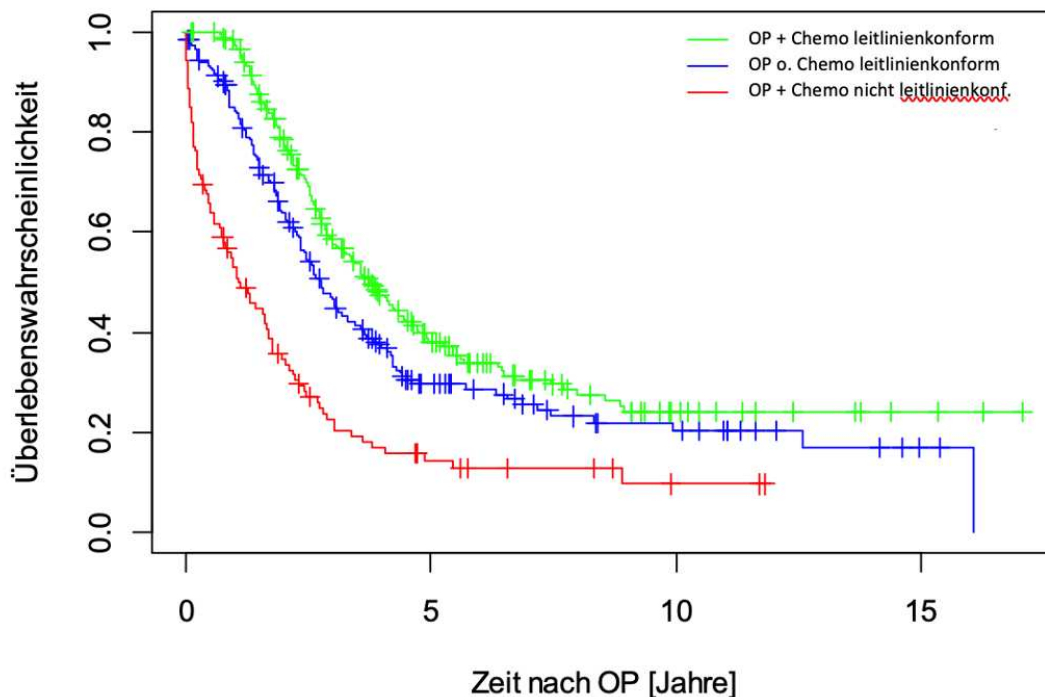


Abb.33: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert nach Behandlung (Log-rank Test, $p < 0.001$).

6.9.4 OS nach Tumorrest beim fortgeschrittenen OvCa

Die Überlebenszeiten beim fortgeschrittenen OvCa unterschieden sich signifikant nach Verbleib eines postoperativen Tumorrests. Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest (R0, grün) hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45,5%. Patientinnen mit einem Tumorrest von 1-10 mm (R1, blau) oder > 1cm (R2, rot) hatten eine kürzere 5-Jahres-Überlebensrate von 22,9%, bzw. 10,6%.

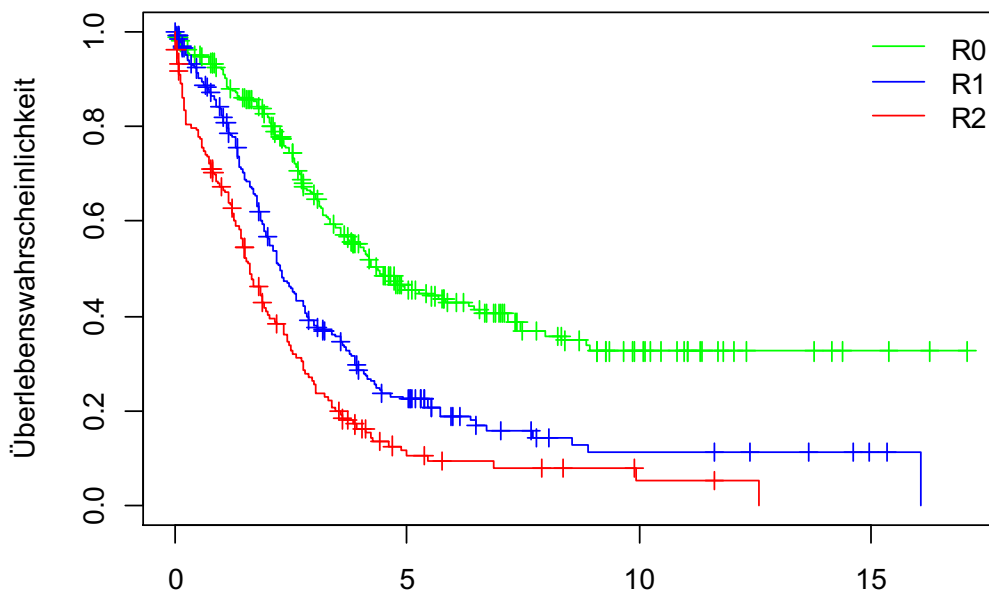


Abb.34: OS aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert nach postoperativem Tumorrest, (Log-rankTest, $p < 0.001$)

6.9.4.1 OS NACH KOMBINATION VON LEITLINIENKONFORMER OP UND TUMORREST BEIM FORTGESCHRITTENEN OVCA

Weiter wurde das OS der OP unter Hinzunahme der postoperativen Tumorfreiheit (OP leitlinienkonform + R0 = OP optimal) und der Chemotherapie betrachtet. Das OS unterschied sich prognostisch signifikant. Im Vergleich zu Abbildung 33 zeigte sich, dass Patientinnen, bei denen eine leitlinienkonforme OP mit postoperativer Tumorfreiheit und Chemotherapie (grün) durchgeführt werden konnte, die besten Überlebenschancen hatten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier 51,1%. ($p < 0.001$; vgl. Abbildung 35).

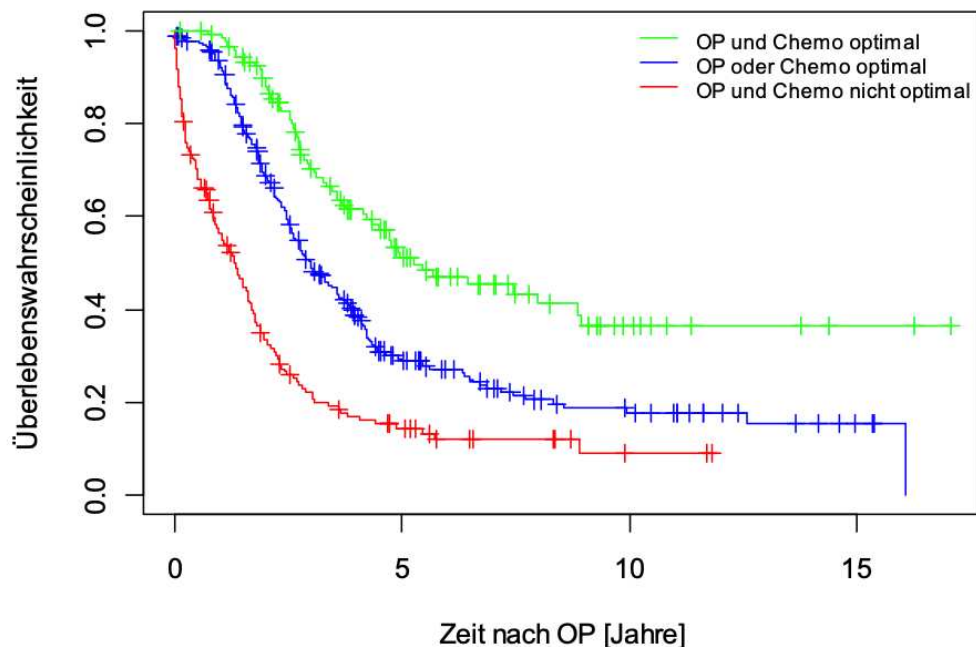


Abb.35: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert je nach Behandlung sowie postoperativer Tumorfreiheit (Log-rank Test, $p = 0.001$)

Betrachtete man die als optimal definierten Therapien noch detaillierter, so wurde deutlich, dass sich das OS auch hier signifikant je nach Art der Behandlung unterschied.

Die Kurven der Patientinnen mit optimaler OP und Chemotherapie (grün) bzw. nur optimaler Chemotherapie (blau) verlaufen zu Beginn waagrecht, d.h. es stirbt niemand. Die Kurve der Patientinnen, bei denen OP und Chemotherapie nicht optimal durchgeführt werden konnten (rot), fällt am steilsten ab. Die Kurve der Patientinnen mit nur optimaler OP (grau), verläuft zuerst entsprechend der roten Kurve und gleicht sich dann der blauen Kurve an ($p < 0.001$;vgl. Abbildung 36).

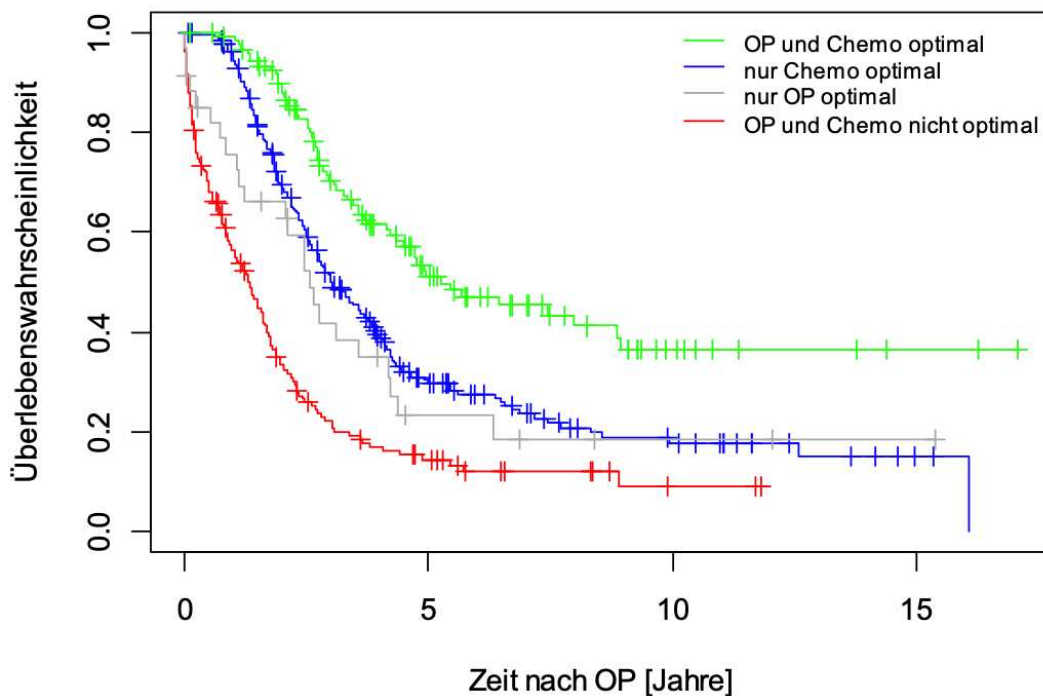


Abb.36: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa detailliert kategorisiert nach Behandlung und postoperativer Tumorfreiheit (Log-rank Test, $p = 0.001$)

In Abbildung 37 werden die Überlebensunterschiede zwischen einer leitlinienkonformen Therapie mit und ohne postoperativer Tumorfreiheit dargestellt. Das OS zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Kombination von leitlinienkonformer bzw. nicht leitlinienkonformer OP mit unterschiedlichem postoperativem Tumorrest.

Bei Patientinnen, die nicht vollständig gemäß der Leitlinienempfehlung operiert wurden aber eine postoperative R0-Situation hatten (grün), zeigte sich eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate mit 54,9% als bei Patientinnen, welche vollständig leitlinienkonform operiert wurden und ebenfalls eine postoperative R0-Situation aufwiesen (blau). Hier betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 42,8%. Am geringsten zeigte sich das OS bei denjenigen, welche nicht leitlinienkonform operiert wurden und gleichzeitig ein makroskopisch postoperativer Tumorrest R2 vorlag (grau). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug noch 11,9 %. ($p < 0.001$;vgl. Abbildung 37).

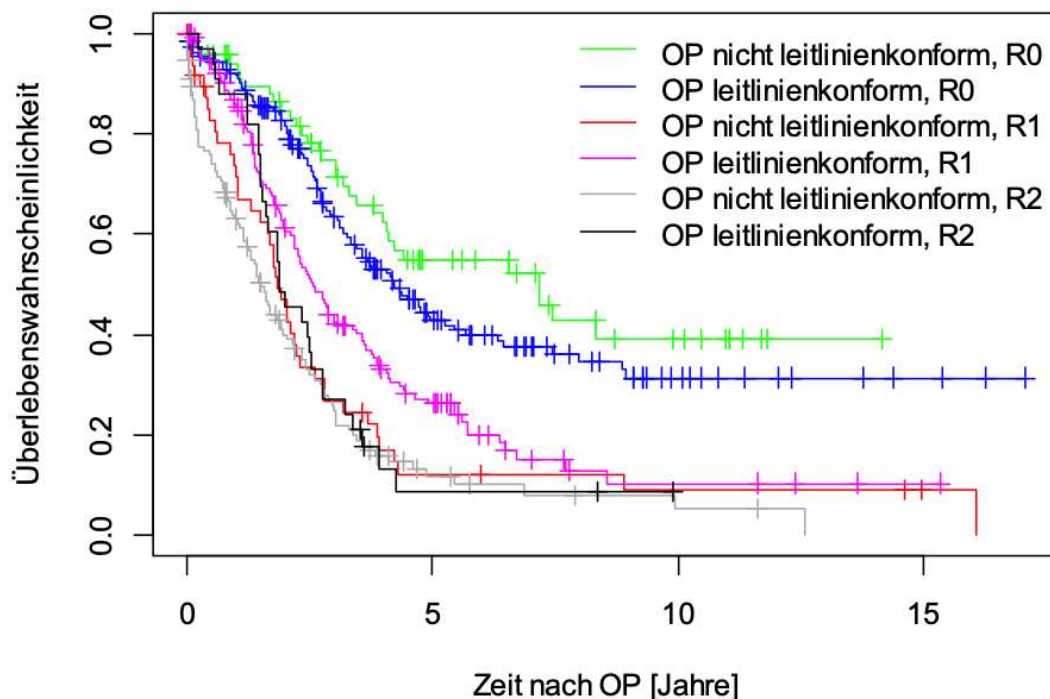


Abb.37: OS (%) aller Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa kategorisiert nach OP und postoperativem Tumorrest, (Log-rank Test, $p = 0.001$)

6.9.5 OS nach LNE

Definierte man beim frühen OvCa ein Lymphknotenstaging als komplett, wenn insgesamt (1.+2. Op) mindestens 10 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entfernt wurden (n=34), so unterschied sich die Überlebenszeit nicht signifikant ($p = 0,600$).

Beim Betrachten bestimmter FIGO-Subgruppen (FIGO I+II und N0, FIGO IIIC T1-2 und N1 sowie FIGO I und Nx) unterschieden sich die Überlebenszeiten signifikant. Patientinnen mit einem FIGO Stadium I+II, bei denen keine Lymphknoten in der Staging-OP entfernt wurden (Nx rot), hatten eine deutlich geringere mittlere Überlebenszeit als Patientinnen mit FIGO Stadium IIIC T1-T2, bei denen Lymphknotenmetastasen entfernt wurden (N1 blau) ($p < 0.001$; vlg. Abbildung 38).

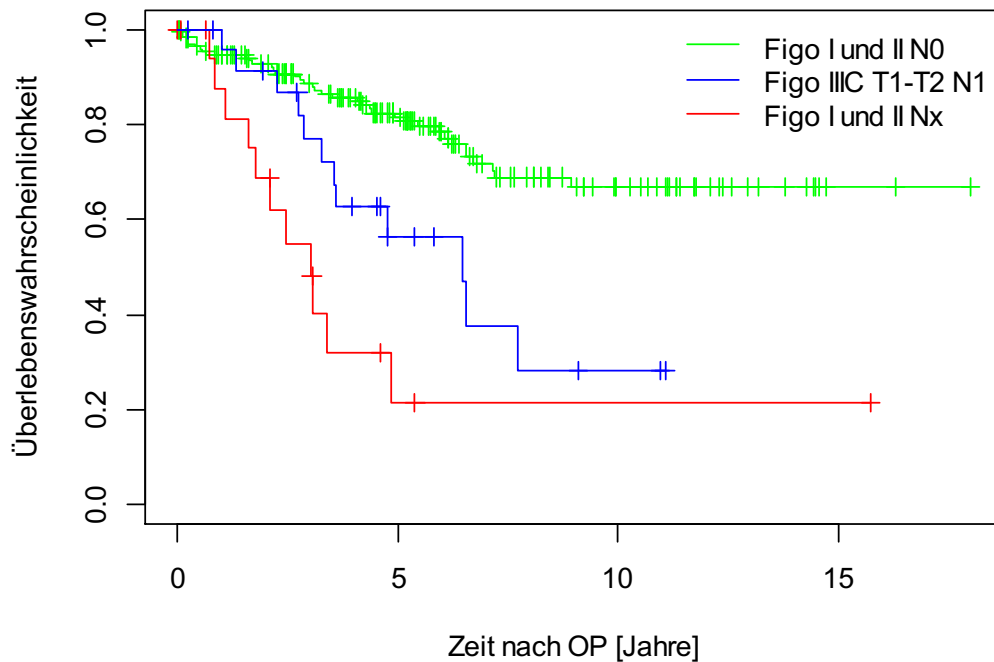


Abb.38: OS (%) aller Patientinnen bestimmter FIGO-Subgruppen ($p < 0.001$)

7 DISKUSSION

Das OvCa gehört zu den am schwierigsten zu erkennenden und zu behandelnden Erkrankungen in der Gynäkologischen Onkologie. Das Ovarialkarzinom ist mit 5,1% aller Krebssterbefälle die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung nach dem Mammakarzinom. Da sich die Erkrankung durch unspezifische Symptome wie Völlegefühl, Bauchumfangszunahme oder abdominale Schmerzen äußert, werden ca. 76% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen FIGO Stadium IIB-IV diagnostiziert (1-4). Die Wahrscheinlichkeit, ein OvCa zu überleben, hängt in erster Linie von der Qualität der Behandlung ab (43). Daher startete die AGO 1999 ein Aktionsprogramm mit dem Ziel, die Versorgungsqualität in Deutschland bei der Behandlung des OvCa zu untersuchen und zu verbessern. Durch die Ergebnisse sollen Bereiche identifiziert werden, in denen eine Verbesserung der Therapie möglich und nötig ist (50). Die vorliegende Dissertation orientiert sich bei der Analyse an der Vorgehensweise des QS-Ovars der AGO. Die Qualitätssicherungserhebung QS- OVAR wird bundesweit seit dem Jahr 2000 etwa alle 4 Jahre zur Evaluation der Therapiequalität und Versorgungsstruktur beim OvCa durch die AGO in Deutschland erhoben. Hierdurch konnten über die letzten 20 Jahre repräsentative Daten bezüglich der Therapie des OvCa in Deutschland erhoben werden. Diese Studien zeigten, dass die Therapiequalität beim OvCa in Deutschland einer erheblichen Heterogenität unterlag (51). Die einzig änderbare Variable mit Einfluss auf das Überleben ist die Qualität der Therapie. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Primärtherapie des OvCa mit dem Endpunkt Gesamtüberleben im Kollektiv eines großen gynäkologischen Zentrums retrospektiv aufzuarbeiten, zu überprüfen und abzubilden. Durch diese wissenschaftliche Arbeit sollten Erkenntnisse gewonnen werden, die zu einer Optimierung in der Versorgung beitragen können und einen Gewinn in der individuellen Beratung und Behandlung bei Erstdiagnose der Patientinnen darstellt.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Daten von Patientinnen mit der Erkrankung OvCa der UFK Tübingen in den Jahren 2000-2014 retrospektiv analysiert. Hierzu wurden unterschiedliche Quellen akquiriert, um eine möglichst

lückenlose Datenerfassung zu ermöglichen. Dies stellte sich während der Recherche zeitweise als Herausforderung dar. So war die Dokumentation der einzelnen Behandlungsschritte nicht immer vollständig möglich. Details über extern durchgeführte Therapien herauszufinden, verlängerte den Prozess der Datenakquise. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde die Bedeutung einer gut organisierten Dokumentation durchgeführter Therapien deutlich.

Letztlich stand für diese Studie mit insgesamt 791 Patientinnen ein großes Studienkollektiv zur Verfügung. Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt an der UFK Tübingen lag bei 62,2 Jahren. Mit über 80% wurde das OvCa erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Somit lag dieser Anteil etwas höher als in der bestehenden Literatur beschrieben (4, 52). Dies blieb innerhalb des Beobachtungszeitraums von 15 Jahren konstant. Der Hauptgrund hierfür ist, dass Symptome in frühen Stadien selten sind, und der Tumor somit erst im späten Stadium mit Symptomen wie Bauchumfangszunahme oder Völlegefühl entdeckt wird (18, 24, 53). In diesem Kollektiv lag der Anteil an frühen OvCa bei 18,8%. Der Anteil an OvCa mit einem FIGO Stadium IIIc war mit über 50% am größten. Die Gesamtprognose war beim frühen OvCa besser als beim fortgeschrittenen OvCa. Die 5 Jahres-Überlebensrate betrug beim frühen OvCa 81,5%, während sie beim fortgeschrittenen 29% betrug, vgl. Abbildung 31. Im Vergleich zu den aktuell veröffentlichten Daten des Robert Koch Instituts (4) lag die 5 Jahres-Überlebensrate beim fortgeschrittenen OvCa in diesem Kollektiv etwas niedriger. Jedoch ist der Zeitrahmen der Erhebung zu beachten. Innerhalb der letzten 20 Jahre konnte bereits ein Rückgang der Sterblichkeitsrate verzeichnet werden (54). Die Patientencharakteristika sowie Angaben zur Stagingoperation und Chemotherapie lassen sich mit denen anderer Studienkollektive vergleichen, beispielsweise mit denen der QS-Ovar-Studien. Unsere Ergebnisse können daher als valide und somit als repräsentativ für diese gynäkologische Tumorerkrankung angesehen werden.

7.1 BEZUG ZU QS OVAR

Die Operation sowie die anschließende Chemotherapie sind für den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose unmittelbar ausschlaggebend. Als einer der

wenigen beeinflussbaren Faktoren, neben der Umsetzung der Leitlinienempfehlung, sollte in der Behandlung der First-Line-Therapie des OvCa bei jeder Operation das oberste Ziel eine vollständige Tumorsektion sein. Im Zeitraum der Studierenerhebung war der Goldstandard die primäre Debulkingoperation, bestehend aus den in Tabelle 5 aufgestellten Merkmalen sowie dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit. Die primäre Operation kann aufgrund eines häufig multiviszeralen Tumorbefallsmuster des OvCa sehr komplex sein und ist mit einer erheblichen Morbidität assoziiert. Die häufigsten Operationsschritte, die nicht durchgeführt wurden, waren die pelvine und paraaortale Lymphadenektomie mit 22%, gefolgt von der Peritonealbiopsie mit 16 %, Omentektomie, Zytologieentnahme, beidseitiger Adnexektomie, Hysterektomie und Längsschnittlaparotomie mit 7- 4%, vgl. Abbildung 15. Deckungsgleich wurden innerhalb des QS-Ovarprogramms die Lymphadenektomie sowie die Peritonealbiopsie am seltensten durchgeführt, gefolgt von der Zytologieentnahme (47, 55). Patientinnen, bei denen eine fertilitätserhaltende Operation angestrebt wurde, wurden hier nicht berücksichtigt vgl. Tabelle 6. Mit Blick auf den in beiden Datensätzen am häufigsten verzichteten Operationsschritt, der Lymphadenektomie, lässt sich der vermeintlich höhere Anteil dieser Auswertung auf strengere Kriterien in der Definition der hier vorliegenden Auswertung zurückführen. Bei den Daten der UFK Tübingen wurde eine LNE nur dann als „komplett“ und damit „leitlinienkonform“ erfasst, wenn sowohl eine pelvine als auch paraaortale LNE durchgeführt wurde. In den QS-Ovar-Studien wurden die Kriterien großzügiger gewählt. Hier galt jegliche LNE als „korrekt“ durchgeführt.

Das übergeordnete Ziel der operativen Therapie beim frühen OvCa ist ein komplettes Staging als Grundlage für die Festlegung des Tumorstadiums. Dies hat unmittelbare Konsequenzen für die Indikation und Wahl der medikamentösen Anschluss therapie (56). Bei einem frühen OvCa beschränkte sich die Erkrankung auf das Becken. Ohne umfassendes Staging können mögliche weitere Tumormanifestationen eines vermeintlich frühen OvCa übersehen werden und es kommt zu keinem notwendigen Upstaging. Folglich erhalten diese Patientinnen keine R0 Resektion und die anschließende Systemtherapie entspricht nicht der eigentlich notwendigen (57). In der Literatur wurde bereits mehrfach gezeigt,

dass Patientinnen mit inkomplettem Staging ein signifikant schlechteres Gesamt- und progressionsfreies Überleben haben als diejenigen mit vollständigem Staging (56, 58). Von den 141 Patientinnen mit frühem OvCa konnte bei 47,5 % ein vollständiges Staging gemäß der deutschen Leitlinienempfehlung durchgeführt werden. In den QS-Ovar-Studien zeigte sich, dass eine stetige Progredienz an standardisiertem Operationsvorgehen festgestellt werden konnte. Die Einführung des Leitlinioprogramms Onkologie erfolgte im Jahr 2008 und somit innerhalb des ausgewerteten Zeitraums dieser Statistik. Seit 2008 ist an der UFK Tübingen eine positiv zu bewertende, im Mittel steigende Progredienz an vollständigen Stagings beim frühen OvCa zu verzeichnen, vgl. Abbildung 16. Festzuhalten ist, nähme man an dieser Stelle die Abweichung eines statistischen Items hin, so würde die Quote der „leitlinienkonform“ durchgeführten Staging OP beim frühen OvCa auf 80% ansteigen.

Hinsichtlich der Chemotherapie konnten 103 Patientinnen (81,7%) „leitlinienkonform“ therapiert werden. Im deutschlandweiten Vergleich sind die Ergebnisse somit überdurchschnittlich (59). 3 Patientinnen wurden übertherapiert, 20 Patientinnen wurden entsprechend der Kriterien untertherapiert. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich im Jahr 2013 ein geringerer Anteil an „leitlinienkonformen“ Chemotherapien, vgl. Abbildung 18. Man beachte hier jedoch den hohen Prozentsatz (>38,5%) an nicht entscheidbaren Fällen. In dieser Auswertung wurde sich streng an die von der Leitlinie definierten 6 Zyklen platinhaltige Chemotherapie orientiert und nur die Durchführung der vollständigen Behandlung als „leitlinienkonform“ anerkannt, um die Umsetzung der Leitlinienempfehlung korrekt abzubilden. Die strengere Bewertung der Leitlinienkonformität in dieser Studie ermöglicht eine aussagekräftige Evaluierung der Überlebensquoten. Das Risiko einer statistischen Fehlinterpretation aufgrund von mangelnder Präzision wird dadurch in dieser Studie größtmöglich reduziert. Bei den QS-Ovar Studien wurde die Zyklenanzahl nicht beachtet. Ergänzend sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass es einige Patientinnen gab, über deren letzte Durchführung der Chemotherapie keine Information gewonnen werden konnte, da sie die Therapie extern durchführen ließen. Eine Beurteilung der leitliniengerechten Therapie war hier nicht möglich. Für trotz Empfehlung nicht durchgeführte Chemotherapien wurde

bei einer Patientin angegeben, dass ihr Allgemeinzustand zu schlecht gewesen sei, bei 6 Patientinnen wurde die Empfehlung nicht entsprechend getroffen und 2 Patientinnen lehnten die Therapie ganz ab. Für die restlichen 2 der 11 Patientinnen konnte die Begründung nicht eruiert werden. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich, vgl. Abbildung 18, ein zunehmendes standardisiertes Vorgehen. In der kombinierten Auswertung von Operation und Chemotherapie konnten 45 der Patientinnen mit frühem OvCa mit durchschnittlich steigender Tendenz entsprechend der Leitlinienempfehlung behandelt werden. Dieser Aufwärtstrend zeigte sich auch in den QS-Ovar-Studien. Innerhalb von 12 Jahren konnte auch deutschlandweit eine Verbesserung der Therapiequalität abgebildet werden (50). Wir konnten zeigen, dass das Gesamtüberleben signifikant von den Behandlungsmaßnahmen abhängt. Patientinnen, bei denen OP und Chemotherapie „leitlinienkonform“ durchgeführt wurden, profitierten am meisten. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 93,8%. Konnte eine der beiden Therapiepfiler nicht ausreichend standardisiert durchgeführt werden, so lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 79,2%. Bei weder „leitlinienkonform“ durchgeführter OP noch Chemotherapie lag diese bei 32,1%. Eine mögliche Erklärung des deutlich schlechteren Outcomes ist, dass es sich bei einigen der OvCa nicht um frühe, sondern doch um fortgeschrittene OvCa mit deutlich schlechterer Gesamtprognose gehandelt hatte. Wie bereits erwähnt könnte es sein, dass in diesen Fällen kein notwendiges Upstaging erfolgte. Diese Grafik, vgl. Abbildung 31, bestätigt die im Fachpublikum herrschende Einigkeit über Wichtigkeit der korrekten Durchführung der Stagingoperation und der nachfolgenden Chemotherapie beim frühen OvCa. In der OS-Kurve in Abbildung 32 konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Gesamtüberlebensunterschied gab, wenn entweder nur OP oder nur Chemotherapie entsprechend der Leitlinie durchgeführt werden konnte. Nach 6 Jahren fiel die Kurve der „nur leitlinienkonformen“ OP steil ab. Das mediane Überleben betrug hier noch 6,5 Jahre, während es im Arm der nur leitlinienkonformen Chemotherapie noch nicht berechnet werden konnte. Diese Ergebnisse stützen die wissenschaftliche Empfehlung, dass die Durchführung beider Therapiepfiler unabhängig voneinander unerlässlich ist.

Wie vorher schon angeführt, besteht bei einem Großteil der Patientinnen bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Beim fortgeschrittenen OvCa steht in operativer Hinsicht das Erreichen der maximalen Tumorfreiheit an erster Stelle, da dies den entscheidenden beeinflussbaren Prognosefaktor für das Gesamtüberleben darstellt. Dies konnte bereits durch internationale und nationale Metaanalysen mehrfach gezeigt werden. Darunter war auch die AGO-Studien-Gruppe, die zeigen konnte, dass Patientinnen mit vollständiger Tumorresektion im Median > 5 Jahre länger leben. Auch wenn keine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden konnte, profitierten Patientinnen von der maximalen Tumorreduktion. Gegenüber einem Tumorrest von > 1 cm bestand auch mit einem Tumorrest von 1–10 mm ein Überlebensvorteil von knapp 7 Monaten. Um eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, ist oftmals eine multivizerale Resektion unabdingbar (52, 60, 61). Laut der deutschen Leitlinienempfehlung liegen „die Grenzen der Radikalität bei ausgedehntem Befall der Dünndarmwand oder ausgeprägtem Befall des Mesenteriums mit Infiltration der Mesenterialwurzel“ (57). Bezüglich der Untersuchung der leitlinienkonformen operativen Therapie an der UFK Tübingen umfasste die endgültige Modellbildung zwei Schritte. Zum einen wurden alle signifikanten Operationsschritte aus Tabelle 5 ohne Einbezug, zum anderen mit Einbezug des postoperativen Tumorrests analysiert. Im ersten Modell wurde unterstellt, dass der Tumorrest keine biologische Größe sondern vom Operateur abhängig ist. Hierdurch wurde gewährleistet, dass die Variable Tumorrest die Variable Standardtherapie an der UFK Tübingen nicht maskiert. Die so korrekt durchgeführte OP wurde als „leitlinienkonform“ angegeben. Im anderen Modell wurde angenommen, dass die Größe des postoperativen Tumorrest eine therapieabhängige Größe ist und daher wie die anderen biologischen Variablen aus Tabelle 5 betrachtet wird. Hier wurde die entsprechende OP als „optimal“ definiert.

60,4% der Patientinnen konnten „leitlinienkonform“ behandelt werden. Dieses Ergebnis lag mehr als 10% höher als beim frühen OvCa. Möglicherweise entscheidet sich ein Operateur bei ausgeprägterem intraoperativem Tumorbefall zu umfangreicheren Operationsschritten als beim weniger ausgeprägten intraoperativen Befund eines frühen OvCa. Wenn man in Abbildung 19 die leitlinienkonform

durchgeführte Stagingoperation (grün) betrachtet, zeigte sich innerhalb dieser 15 Jahre beim fortgeschrittenen OvCa ein nahezu stetiges Wachstum von vollständig durchgeführten Operationsschritten. Auch hier bewirkt das Aufweichen der Kriterien um ein fehlendes Item eine weitere Optimierung der durchschnittlichen Anzahl an leitlinienkonform durchgeführten Stagingoperationen auf ca. 80%. Betrachtet man die leitlinienkonforme Operation im Zusammenhang mit dem Ziel einer makroskopischen Tumorresektion, so zeigte sich, dass bei 156 Patientinnen, die „leitlinienkonform“ operiert wurden, ein postoperativer Tumorrest von 1-10 mm und bei 33 Patientinnen ein Rest von >1 cm verblieb. Der Zusammenhang war signifikant, vgl. Tabelle 9. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens war eine interessante Beobachtung zu machen, vgl. Abbildung 37. Patientinnen, welche „nicht leitlinienkonform“ operiert wurden, jedoch einen postoperativen Tumorrest von R0 aufwiesen, hatten eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate als Patientinnen, bei denen postoperativ ebenfalls eine R0-Resektion und alle Operationsschritte aus Tabelle 5 durchgeführt wurden. Man könnte diskutieren, ob es sich bei den Patientinnen die nicht leitlinienkonform operiert und R0 reseziert werden konnten, zum Großteil um Patientinnen gehandelt hat, bei denen die LNE nicht oder nur teilweise durchgeführt wurde, was ihnen letztendlich zu Gute kam. Aktuell hat sich diesbezüglich die Therapie weiterentwickelt und in bestimmten Fällen wird angesichts der erhöhten Morbidität von einer generellen LNE abgeraten (31). Es wäre auch möglich, dass es sich bei den Patientinnen, bei denen die OP leitlinienkonform durchgeführt und R0 reseziert werden konnte, um Patientinnen mit einem sowieso schon schlechteren Allgemeinzustand handelte. Limitierend ist hier, dass eine Abstufung zwischen den einzelnen nicht durchgeführten Operationsschritten sowie der Einbezug des Allgemeinzustandes vor OP nicht untersucht wurde. Um hier eine Differenzierung zu ermöglichen wäre eine Objektivierung der postoperativen Komplikationen bei leitlinienkonformer Operation notwendig.

Ab einem postoperativen Tumorrest von R1 und R2 zeigte sich eine deutliche Verschlechterung des Gesamtüberlebens. Erwartungsgemäß fiel die Kurve der „nicht leitlinienkonformen“ Operation mit einer postoperativen R2 Situation am steilsten ab, was einem schnellen Versterben der Patientinnen entsprach. Die

unmittelbare Korrelation zwischen postoperativem Tumorrest und Überleben wurde bereits 1975 durch Griffiths et al. veröffentlicht (62). Seither wurde dieser Zusammenhang durch viele weitere nationale und internationale Studien und Metaanalysen bestätigt (11, 43, 63-66). Somit gilt der postoperative Tumorrest bis heute trotz verschiedener neuer Entwicklungen in der medikamentösen Krebstherapie als wichtigster Prognosefaktor (60, 67-69). Dieses Ergebnis konnte auch an unserem Kollektiv bestätigt werden. Die Überlebenszeiten, unabhängig von den durchgeführten Stagingmerkmalen, unterschieden sich je nach postoperativem Tumorrest signifikant. Patientinnen mit R0-Resektion hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45,5%, Patientinnen mit R2-Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 10,6%. Beim frühen OvCa konnten alle Patientinnen vollständig R0 reseziert werden. Beim fortgeschrittenen OvCa war dies nicht der Fall. Postoperativ konnte bei 40,4% der Patientinnen eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden, bei 33,6% lag der postoperative Tumorrest zwischen 1-10mm und bei 26 % > 1cm. Vergleicht man die Daten mit denen der AGO-Ovar 2004, 2008, 2012 und 2016, so betrug hier im Durchschnitt die R0-Rate ebenfalls ca. 40 % (70). Eine weitere Ähnlichkeit bestand in der Korrelation von R0- und R2-Tumorresektionen. Zeigte sich ein hoher Anteil an R0-Resektionen, so war der R2-Anteil geringer und umgekehrt. Der Anteil an R1-Resektionen blieb annähernd gleich. Man könnte hieraus schließen, dass ein hoher Anteil an R1- und R2-Situationen in diesen Jahren auf eine höhere intraoperative Komplikationsraten deutet. Mit zunehmendem FIGO-Stadium hat sich der Anteil an R0-Resektionen stark reduziert. Ein deutlicher Sprung war ab dem FIGO-Stadium IIIB zu verzeichnen. Ab diesem Stadium wurde es offensichtlich operativ deutlich schwieriger, eine R0-Situation zu erreichen. Entsprechend hoch wurde der Anteil an R2-Resektionen bei einem FIGO-Stadium IV. Man könnte anhand Abbildung 22 sagen, dass operativ betrachtet, ein fortgeschrittenes OvCa ab dem Stadium IIIB vorliegt (alte FIGO-Klassifikation). Ab diesem Moment wird es für den Operateur zunehmend schwierig, eine makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Studien in Deutschland (71, 72). Durch die Anzahl an multimodalen Prozeduren, welche im fortgeschrittenen Stadium notwendig sind, wird die mögliche Komplexität der Operation in dieser

Arbeit deutlich. Oftmals war bei unseren Patientinnen der Allgemeinzustand zu schlecht, um eine vollständige Zytoresektion zu erzielen und somit das Risiko, an der Operation zu versterben, zu groß. Weiter wurde in manchen Fällen aufgrund unvorhergesehener intraoperativer Komplikationen, ein radikaleres Vorgehen verhindert. Anhand dieser Ergebnisse wird bestätigt, wie wichtig eine gute Vorbereitung seitens des Operateurs im Rahmen der Operationsplanung ist. Sie müssen sich intensiv mit der Patientin und den vorher diagnostizierten Befundkonstellationen auseinandersetzen. Vor allem die Radikalität der Operation muss genau auf den individuellen Patientinnenwunsch und deren Allgemeinzustand abgestimmt werden. Auch wenn das übergeordnete Ziel weiterhin die komplette Tumorsektion bleibt, muss der Operateur bzw. die Operateurin nicht zuletzt kritisch hinterfragen, inwieweit sich für den individuellen Fall eine Komplettresektion lohnt, um einen Benefit für die Patientin mit entsprechender Lebensqualität zu erzielen. Ein weiteres Indiz für die Komplexität der operativen Therapie des fortgeschrittenen OvCa zeigt die Zahl an interdisziplinären Eingriffen. Auch im hier untersuchten Patientinnenkollektiv war im fortgeschrittenen Stadium häufig eine multiviszzerale Resektion im interdisziplinärem Team notwendig. Zu 383 Operationen, also bei über 70 % der Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IIIC oder IV, wurden Allgemeinchirurgen oder Urologen hinzugezogen. Insgesamt wurden während 187 Ops Darmteilresektionen durchgeführt. Trotz allem zeigte sich die postoperative Komplikationsrate angesichts der Komplexität niedrig, vgl. Tabelle 4. Letztlich stellt das Ziel der postoperativen Tumorfreiheit die Operateure oftmals vor große Herausforderungen. Daher ist in den letzten Jahren eine Diskussion über die Vor- und Nachteile eines primären Tumordebulkings gegenüber der Möglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender Intervalloperation ab dem Stadium IIIB entfacht. Diese wird als Alternative mit dem möglichen Vorteil einer reduzierten perioperativen Morbidität gesehen. In den letzten Jahren wurden hierzu zwei große Studien publiziert, die CHORUS-Studie (Chemotherapy or Upfront Surgery Study) und die EORTC- GCG-Studie (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gynecologic Cancer Group). Beide Studien waren mangelhaft hinsichtlich der Komplettresektionsrate, der durchschnittlichen Operationszeit, des Studiendesigns und der

Interpretation der Ergebnisse. Daher konnten diese Studien keine Antworten auf die Frage des optimalen Operationszeitpunktes geben. Nicht zuletzt aus diesem Grund haben die Ergebnisse dazu geführt, dass sich die deutsche S3-Leitlinie gegen eine Änderung der Abfolge des gegenwärtigen Therapiestandards der radikalen Primäroperation mit anschließender platinbasierter Chemotherapie ausgesprochen hat. Die neoadjuvante Chemotherapie kann somit nicht als Standardtherapie des fortgeschrittenen OvCa angesehen werden und sollte außerhalb von Studien nicht angewandt werden. In unserem Kollektiv wurde bei 63 Patientinnen eine Intervall-OP durchgeführt. Als Begründung wurde hier zum Großteil der inoperable Situs nach LSK angeführt. An dieser Stelle sollte darauf hingewiesen werden, dass einige Patientinnen mit initial inoperablem Situs, für eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließendem Tumordebulking geplant waren, vgl. Abbildung 13. Die aktuelle Forschung setzt nun auf die laufende prospektive randomisierte und multizentrische TRUST-Studie (Trial on Radical Upfront Surgical Therapy, AGO-OVAR OP.7) der AGO-Studiengruppe. Hierbei wird der Fokus vor allem auf die Gewährleistung und Kontrolle einer einheitlich hohen operativen Qualität innerhalb der beteiligten internationalen Studienzentren gelegt. Erste Ergebnisse sind im Jahr 2024 zu erwarten (73-75).

Betrachtete man den zweiten großen Therapiepfiler der Primärtherapie des fortgeschrittenen OvCa, die Chemotherapie, so zeigte sich, dass 360 der Patientinnen entsprechend der Leitlinienempfehlung therapiert werden konnten. Auch hier wurden die Kriterien, wie auch beim frühen OvCa, im Vergleich zur AGO strenger gewählt (70, 76). Als standardisierte Therapie wurde eine platin- und taxanhaltige Chemotherapie mit 6 Zyklen gewählt. Bei den QS-Ovar Studien wurde die Zyklenanzahl nicht mit einbezogen. Von unseren Patientinnen erhielten 420 eine Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin. 52 Patientinnen erhielten weniger als 6 Zyklen und fielen daher in den „*nicht leitlinienkonform behandelten*“ Untersuchungsarm. Auch die Patientinnen mit einer Carboplatin-Monotherapie wurden als „*nicht leitlinienkonform*“ gehandhabt. Unter bestimmten Voraussetzungen ist es jedoch durchaus vertretbar, eine Monotherapie anzubieten, zum Beispiel aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands. Hierfür wäre eine genaue Differenzierung dieser Subgruppe notwendig. Es gab 62 Patientinnen, die trotz

Empfehlung keine Chemotherapie erhielten. Hiervon war bei 18 Patientinnen der Allgemeinzustand zu schlecht, 12 lehnten die Behandlung ab, 22 Patientinnen verstarben nach der Operation und von 10 Patientinnen blieb die Begründung unbekannt. Es gab einige Patienten, über deren letztliche Durchführung der Chemotherapie keine Informationen gewonnen werden konnten. Würde man hier davon ausgehen, dass auch diese Patientinnen eine entsprechend der Leitlinie empfohlene Therapie erhielten, so läge das Ergebnis im Schnitt um ca. 10% höher. Auf Abbildung 25 wird die seit 2011 neu hinzugekommene Möglichkeit der Bevacizumabtherapie ersichtlich. Anhand der Grafik zeigt sich die vorherige Studienteilnahme der UFK Tübingen mit geringer Patientenzahl. Die UFK Tübingen hatte sich in diesen Jahren an der AGO-OVAR 11/ICON7 - Studie (2007-2009) sowie an der AGO-OVAR 17-Studie (2011-2013) beteiligt. Anschließend zeigte sich die Umsetzung ab dem Jahre 2012 sowie die Etablierung ab den Jahren 2013 und 2014 als Standardtherapie mit ca. 30%. In der kombinierten Auswertung beim fortgeschrittenen OvCa konnten 293 Patientinnen „leitlinienkonform“ behandelt werden. Möchte man eine Differenzierung mit als „optimal“ definierte Therapie (R0) so ist anzumerken, dass die AGO als optimal operierte Patientinnen alle mit einem Tumorrest <1 cm akzeptierte(76). In unserem Kollektiv wurde als „optimal“ die maximale Tumorfreiheit definiert (R0), vgl. Tabelle 13. Somit wurden die Kriterien dieses Kollektivs diesbezüglich strenger gewählt. Das Gesamtüberleben unterschied sich auch in unserem Kollektiv signifikant. Durch die Aufteilung in die beiden oben beschriebenen Modelle von „leitlinienkonform“ und „optimal“ konnte bestätigt werden, dass Patientinnen, die nach Standard operiert wurden, unabhängig vom Tumorrest einen Überlebensvorteil hatten, vgl. Abbildung 33. Die Patientinnen, bei denen alle Operationschritte aus Tabelle 5 durchgeführt wurden, hatten immer noch die besten Überlebenschancen. Diese vorliegenden Ergebnisse bestärken damit die Aussage der Fachliteratur, dass beide Faktoren, Operationsergebnis und Wahl des Therapieregimes beim fortgeschrittenen OvCa, unabhängig voneinander einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Erkrankung haben. Dies konnte auch in den QS-Ovar-Studien gezeigt werden (55). Die Kurven der Patientinnen, bei denen weder Chemotherapie noch OP oder sogar beides „nicht optimal“ bzw. „leitlinienkonform“

durchgeführt wurde, laufen in beiden Grafiken nahezu parallel, vgl. Abbildung 33 und 35. Jedoch zeigte sich, dass die Patientinnen, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt wurde (grün), eine weitaus bessere 5 Jahres-Überlebensprognose hatten als diejenigen, bei denen lediglich ein „*optimales*“ Staging erfolgte (51,1% vs. 38%). Somit unterstreichen die Ergebnisse im hier untersuchten Patientinnenkollektiv die Aussagen der deutschen Leitlinie, dass die prognostisch günstigste Therapiekombination aus vollständiger Stagingoperation, R0-Resektion und optimaler Chemotherapie besteht.

Im deutschlandweiten Vergleich sehen die Überlebenskurven mit diesen Charakteristika ähnlich aus. Die besten Überlebenschancen haben Patientinnen mit optimaler Therapie in beiden Therapiepfadern der First-Line-Therapie (43). Durch die OS-Kurve in Abbildung 36 wurde deutlich, dass es einen signifikanten Gesamtüberlebensunterschied gab, wenn entweder nur die OP oder nur die Chemotherapie „*nicht optimal*“ durchgeführt werden konnten. Die grüne und blaue Kurve verläuft zunächst waagrecht, bis schließlich die Kurve der Patientinnen mit „*nur optimaler*“ Chemotherapie steiler abfällt. Möglicherweise spielt hier der primäre Allgemeinzustand der Patientinnen eine Rolle, welcher eine optimale Chemotherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen erlaubt. Interessant ist auch die Kurve der „*nur optimal*“ operierten Patientinnen. Diese Kurve fällt zunächst steil ab und kreuzt dann im späteren Verlauf die Kurve, der „*nur optimal*“ chemotherapierten Patientinnen. Man könnte daraus schließen, dass sich die Prognose nach optimaler OP nur verbessert, wenn die erste Zeit überstanden ist. Es ist wichtig hier zu berücksichtigen, dass die Behandlung vom Allgemeinzustand der Patientin abhängt und sich dieser entsprechend auf die Überlebenschance auswirkt. Folglich kann daraus nicht geschlossen werden, dass der unterschiedliche Verlauf nur aus der Behandlung alleine folgt. Das schlechteste Outcome zeigte sich, wie zu erwarten, bei Patientinnen, bei denen weder Chemotherapie noch OP „*optimal*“ liefen. Inwieweit der primäre Allgemeinzustand der Patientinnen als Limitation zur optimalen Versorgung mittels OP oder Chemotherapie hier eine Rolle spielt, wurde nicht untersucht.

7.2 BEDEUTUNG DER LEITLINIE FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG

Ziel der Leitlinien ist es, Handlungs- und Entscheidungskorridore für den klinischen Alltag anhand wissenschaftlich fundierter Daten zur Verfügung zu stellen. Die vorliegende Arbeit kann eindeutig belegen, dass eine Behandlung der Patientinnen entsprechend der Leitlinienempfehlung zum bestmöglichen Outcome in der jeweiligen Erkrankungsphase geführt hat. Soweit möglich, sollte die Therapie daher auch nach Datenlage dieser Studie leitlinienkonform erfolgen. Jedoch werden die Empfehlungen unter anderem durch den Allgemeinzustand und den Patientenwillen limitiert. Aufgrund der späten Symptome beim OvCa sind die Patientinnen oft bereits bei Erstdiagnose in einem so fortgeschrittenen Stadium, dass der Allgemeinzustand bereits vor Beginn der Therapie stark reduziert ist. Beispielsweise waren in dem hier untersuchten Kollektiv viele Patientinnen bei Erstdiagnose bereits über 80 Jahre, die älteste 93. Diese Faktoren können zu Variablen in der klinischen Therapie führen und eine Heterogenität in der Behandlung bewirken.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist, dass es sich hier um ein Kollektiv aus den Jahren 2004-2014 handelt. Die Empfehlung der Fachgesellschaften bzw. der Leitlinien haben sich über die Jahre stets weiterentwickelt. Entsprechend des medizinischen Fortschrittes befinden sich auch die Empfehlungen der Leitlinie im Wandel der Zeit. Was vor 20 Jahren Goldstandard war, ist in bestimmten Bereichen mittlerweile obsolet. Nicht umsonst wird die Leitlinie alle 4 Jahre durch Erkenntnisse neuester evidenzbasierter Studienergebnissen überarbeitet und veröffentlicht. Durch Forschung und Wissenschaft haben sich Operationstechniken bzw. Systemtherapien stetig weiterentwickelt und verbessert. Ein Beispiel hierfür zeigt sich auch an unserem Kollektiv an der OP-Indikation. Entsprechend der Leitlinie sollte bei einem OvCa primär ein Tumordebulking erfolgen. Dies wurde bei 441 Patientinnen durchgeführt. Bei 310 Patientinnen wurde trotz Leitlinienempfehlung eine Zweitoperation durchgeführt. 26 Patientinnen hatten eine so genannte Komplettierungsoperation. Dies lässt darauf schließen, dass diese Patientinnen möglicherweise extern nicht optimal operiert werden konnten und dann an das gynäkologische Zentrum für OvCa der UFK Tübingen weitergeleitet und erneut operiert wurden. Bei 285 Patientinnen wurde erst eine

diagnostische Operation durchgeführt, bevor die Stagingoperation erfolgte. Im Jahr 2011 war ein Anstieg von zuvor durchschnittlich 12% auf > 60% zu verzeichnen, vgl. Abbildung 27. Dies ist durch den mittlerweile überholten Stand der Wissenschaft zu erklären. Inzwischen distanzieren sich aktuelle Studien (77) von einem Intervall-Vorgehen. Laut Bülow et al. gibt es keinen Vorteil einer initialen diagnostischen Operation gefolgt von einer Staging-Operation (75). Weiter kommt es nachweislich durch minimal invasive chirurgische Techniken, wie der LSK, zu einem erhöhten intraoperativen Risiko der Kapselruptur (78) und damit häufig zur Ausbildung von Bauchdeckenmetastasen im Bereich der Trokareinstichstelle. Daher sollte heutzutage bei einem hochgradigen Verdacht auf ein OvCa auf eine LSK verzichtet werden (29). Für 38 Patientinnen ist nach einer diagnostischen Operation trotz der Diagnose OvCa keine weitere Operation erfolgt. Wie oben beschrieben waren die Gründe hierfür unterschiedlich. Jedoch war für die meisten Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Stagingoperation geplant, was ebenfalls als Intervalloperation gewertet wurde. Auch nach 2014, also für dieses Kollektiv noch nicht anwendbar, haben sich mit zunehmendem Verständnis der Tumorbilogie weitere Therapieformen etabliert. Ein weiteres Beispiel hierfür ist die LNE. Nach der Veröffentlichung der LION-Studie 2017 bei frühem und fortgeschrittenem OvCa hat sich die Leitlinienempfehlung zwischenzeitlich weiterentwickelt. Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa und vollständiger LNE haben hiernach weder einen Überlebensvorteil noch einen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber denjenigen ohne LNE. Jedoch war die Morbidität in der Gruppe mit LNE signifikant erhöht. Daher sollte heutzutage bei Patientinnen mit fortgeschrittenem OvCa ab FIGO-Stadium IIIC im Falle von klinisch unauffälligen Lymphknoten auf eine systematische pelvine und paraaortale LNE verzichtet werden (31). Hingegen sollte beim frühen OvCa weiterhin eine pelvine und paraaortale LNE durchgeführt werden. Laut Trimbos et al. haben bis zu 30% der Patientinnen mit vermeintlich frühem OvCa sowohl Lymphknotenmetastasen als auch eine extrapelvine Metastasierung, sodass hier ein Upstaging erfolgen muss. Durch eine systematische LNE kann dies häufiger erkannt werden (58). Der Effekt des Upstagings konnte in bestimmten FIGO-Gruppen auch bei unserem Kollektiv beobachtet werden,

vgl. Abbildung 38. Die Überlebenszeit bestimmter FIGO-Subgruppen unterschied sich signifikant. Alle Patientinnen hatten ein T1 oder T2 Stadium. Patientinnen mit FIGO I+II und N0 hatten die beste Prognose. Schaute man sich die Gruppe der FIGO IIIC N1 an, so handelte es sich hier vermutlich um eine Subgruppe, bei denen eine LNE durchgeführt und letztlich ein positiver Nodalstatus festgestellt wurde. Daher erfolgte hier ein Upstaging. Unsere Ergebnisse zeigen die Relevanz eines kompletten LK-Stagings beim frühen OvCa bezüglich des signifikanten Anstiegs der Überlebenszeit und damit die möglichen Konsequenzen einer nicht leitlinienkonformen Therapie. Im schlimmsten Fall würde heutzutage durch ein fehlendes Upstaging Patientinnen die Möglichkeit auf ein vollständiges Tumorbulking sowie eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab oder PARP-Inhibitoren verwehrt werden.

Im Vergleich zu heute war die Systemtherapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch weniger intensiv. Aufgrund des medizinischen Fortschritts gibt es heutzutage in der Systemtherapie mehr Möglichkeiten als vor 10 oder 20 Jahren. Beispielsweise gibt es in den Leitlinien von 2002 oder 2013 keine Empfehlung zu einer Erhaltungstherapie, wie es heutzutage Standard ist (11, 79, 80). Letztlich ist die Leitlinie zur Therapie des OvCa eine Empfehlung an die Therapeuten, um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen und keine verpflichtende Richtlinie. Ziel ist es, die Entscheidungsfindung zu unterstützen. Das Vorgehen muss im Individualfall angepasst werden und kann bzw. sollte daher nicht immer umgesetzt werden (44). Im Hinblick auf die Lebensqualität sollte der individuelle Wille sowie der Allgemeinzustand der Patientin in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden, auch wenn dies bedeutet, dass Leitlinienempfehlungen nicht umgesetzt werden können.

7.3 BEHANDLUNGSQUALITÄT

Nur durch Anstrengungen auf verschiedenen Ebenen werden Verbesserungen zu erreichen sein. Um die Hintergründe verstehen zu können, müssen die klinischen Strukturen einzeln beleuchtet werden. Die Chirurgie des OvCa nimmt aufgrund der prognostischen Bedeutung eine besondere Rolle ein. Eine unabdingbare Voraussetzung für die First-Line-Therapie ist daher die Expertise des Chirurgen verbunden mit einem Höchstmaß an operativer Kompetenz. Der Chirurg

bzw. die Chirurgin ist oftmals mit einer diffusen Tumoraussaat und dem Befall sämtlicher peritonealer Oberflächen vom kleinen Becken bis zum Diaphragma konfrontiert. Die sorgfältige präoperative Evaluation sowie die Planung der finalen Durchführung im interdisziplinären und multivizeralen Setting stellt an ihn und die Klinik hohe Anforderungen. Der Stellenwert der Kompetenz einzelner Therapeuten wird hier deutlich. Herausfordernd ist daher auch die stetige Kontinuität zu gewährleisten. Nahtlos Ersatz zu finden, wenn ein kompetenter Chirurg die Klinik verlässt, stellt für die Klinik eine Herausforderung dar. Um diesem Problem entgegenzutreten wäre es von Vorteil, wenn bereits intern die Möglichkeit der Nachbesetzung besteht. Hierfür müssen jedoch an den Zentren geeignete Voraussetzungen geschaffen werden, um junge Kolleginnen und Kollegen entsprechend auszubilden und zu fördern, vgl. hierzu Abschnitt 4.5.

Weiter sollte die behandelnde Klinik nicht nur eine große chirurgische Expertise, sondern auch eine entsprechende Infrastruktur zur Intensivüberwachung aufweisen können. In der Literatur konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere die meisten Untertherapien nicht unbedingt auf mangelnden operativen Fertigkeiten oder Komorbiditäten basieren, sondern Maßnahmen wie die Entnahme einer Peritonealbiopsie oder die Zytologieentnahme „vergessen“ wurden. Die Vorstellung einer Patientin mit frühem OvCa war im Vergleich zu einer mit fortgeschrittenem OvCa eher selten. Daher haben sich zum Zeitpunkt unserer Erhebung die Krankheitsfälle auch auf viele Kliniken deutschlandweit verteilt. Eine Spezialisierung, wie sie heute vorliegt, gab es in den 2000ern noch nicht. Einführungen von Therapiestandards in den Klinikalltag könnten helfen, diesem „Awareness-Problem“ von Anfang an entgegenzuwirken. Nicht ohne Grund wird in der Leitlinie die Behandlung durch einen Gynäkoonkologen (s.g. Schwerpunktinhaber), in einer hierauf spezialisierten Einrichtung empfohlen. Diese Behandlung gewährleistet nachweislich die höchste Therapiequalität für die Patientinnen (29, 81). Eine postoperative R1 Situation kann nicht durch eine anschließende Chemotherapie kompensiert werden (69), eine R2 Resektion erst recht nicht. Die Möglichkeit der Schwerpunktweiterbildung in „Gynäkologischer Onkologie“ wurde in Deutschland im Jahr 2005 eingeführt. Ein weiteres Qualitätskriterium stellt die Anzahl an Patientinnen dar, welche pro Jahr in einer Klinik mit der

Diagnose OvCa behandelt werden. Entsprechend der Ergebnisse der QS-Ovar-Studien steigt die Komplettresektionsrate mit der Anzahl an jährlich durchgeführten Operationen (76). Die Fachliteratur zeigt auch, dass die Wahrscheinlichkeit ein vollständiges Staging zu erhalten mit der Anzahl der Patientinnen pro Jahr korreliert mit signifikantem Unterschied: 25,5% bei 1-11 Patientinnen vs. 43,8% bei Kliniken mit > 24 Ops pro Jahr (43).

Das Gütesiegel „Gynäkologisches Krebszentrum“ stellt daher seit 2008 für niedergelassene Gynäkologen und Patientinnen eine Möglichkeit dar, die Wahl der richtigen Klinik zu vereinfachen. Es ermöglicht, nach objektiven Kriterien eine entsprechende Klinik für die Therapie der Erkrankung auszuwählen. Um für dieses Qualitätssiegel in Frage zu kommen, werden die Kliniken auf strenge Erhebungskriterien, wie Einhaltung der leitliniengerechten Therapiestandards, adäquaten Versorgungsstrukturen wie Tumorkonferenzen und Morbiditätskonferenzen und natürlich einer entsprechenden Fallzahl, durch die AGO in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe überprüft. Die UFK Tübingen gilt seit dem Jahr 2009 als zertifiziertes Zentrum gynäkologischer Onkologie (82). Entsprechend wird auch die UFK Tübingen auf der Internetseite der AGO, „Eierstock-Krebs.de“, aufgeführt, um Patientinnen den Zugang zu solch qualifizierten Kliniken in ihrer Umgebung zu ermöglichen. Deutschlandweit war die Qualitätsauszeichnung eines gynäkologisches Krebszentrum laut AGO seit dem Jahr 2012 flächendeckend etabliert (83). Durch diese Zertifizierung und damit Zentralisierung durch unabhängige Stellen kann die Qualität in der Versorgung von Patientinnen erhöht werden. Weiter konnten wissenschaftliche Arbeiten aufdecken, dass die Therapie in Studienkliniken mit einem besseren Outcome verbunden ist (70). Die UFK Tübingen nimmt bereits seit dem Jahr 2000 an allen QS-Ovarprogrammen teil und war bzw. ist an vielen weiteren Studien beteiligt, insgesamt 23 Studien allein im Rahmen der AGO.

7.4 LIMITATIONEN

Eine grundlegende Limitation dieser Arbeit kommt durch das Studiendesign einer retrospektiven Datenerhebung zustande. Aufgrund der teilweise unvollständigen

Dokumentation einzelner Behandlungsschritte waren zwangsläufig während der Datenerhebung fehlende Daten vorhanden. Insgesamt wurden mit 753 Variablen und deren 5180 Merkmalsausprägungen sehr viele Daten ausgewertet. In dieser Dissertation wurden zudem häufig verschiedene Subgruppen miteinander verglichen:

- früh vs. fortgeschritten
- unterschiedlichen Operationsregime
- unterschiedlichen Chemotherapieregime
- leitlinienkonform vs. optimal
- Kombinationen der oben aufgeführten Subgruppen

Durch die Gegenüberstellung der vielen Variablen in unterschiedlichen Subgruppen stellte sich die statistische Auswertung zwangsläufig komplex dar.

So kann man nicht von einem geschlossenen Studienkollektiv sprechen. Aufgrund fehlender Daten waren daher nicht alle Patientinnen in allen Subgruppen in gleicher Anzahl vertreten. Dennoch wurde es nicht als sinnvoll erachtet, Patientinnen aufgrund einzelner fehlenden Variablen gänzlich aus dem Kollektiv auszuschließen, denn im Vergleich mit einer anderen Subgruppe waren die Daten u.U. vollständig vorhanden. So sind in dieser Dissertation die Patientinnenzahlen bezüglich der unterschiedlichen statistischen Auswertungen häufig verschieden. Des Weiteren wurden im Vergleich zu den QS-Ovarstudien der AGO teilweise strengere Eingangsparameter bezüglich der Definitionen gewählt. Daher war zu erwarten, dass die Ergebnisse der Qualitätsanalysen im Vergleich zu den AGO-Studien manchmal abweichen können. Beispielsweise wurde bei uns nur ein $R=0$ als optimal akzeptiert, während die AGO noch $R=1$ zuließ oder die Zyklenzahl musste 6 sein, während bei den QS-Studien die Zyklenzahl keine Rolle spielte. Diese Entscheidung wurde hier zugunsten einer genauen Abbildung der Durchsetzung der Leitlinienempfehlung an der UFK Tübingen getroffen.

Eine weitere Limitation der Dissertation stellt der nicht berücksichtigte Allgemeinzustand bzw. die nicht berücksichtigten Komorbiditäten der Patientinnen dar. So kann beispielsweise nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Patientin tatsächlich an den Folgen ihrer OvCa-Erkrankung gestorben ist oder an einer anderen, nicht tumorbedingten Ursache.

7.5 AUSBLICK

Förderung künftiger Gynäkoonkologen

Um als Arzt den immer höher werdenden Ansprüchen bei der Behandlung von gynäkoonkologischen Erkrankungen gerecht zu werden, muss die Nachfolge und Qualität der Ausbildung motivierter Gynäkoonkologen gesichert werden. Der postoperative Tumorrest ist neben der systemischen Therapie der einzige Prognosefaktor, der direkt durch den behandelnden Gynäkologen beeinflusst werden kann (77). Daher haben sich einige Ausbildungsinitiativen zur Nachwuchsförderung etabliert. Beispielsweise wurde 2013 das Fortbildungskonzept der NOGGO e.V. „Die Junge Akademie Gynäkologische Onkologie“ ins Leben gerufen. 2021 hat auch die AGO ein Nachwuchsförderungsprojekt „AGO Young Talents“ gegründet. Hauptziel dieser Institutionen ist es, die Ausbildung junger vielversprechender Ärzte zu verbessern und ihnen die Werkzeuge für einen Karriereweg als Führungskraft anzubieten. Die persönlichen Curricula mit Mentoring erstrecken sich über mehr als ein bzw. zwei Jahre. Durch die Teilnahme an den Curricula sollen u.a. Netzwerke geschaffen werden, um so die Kommunikation zwischen Dozenten und Auszubildenden zu erleichtern. Es werden verschiedene Module mit Strategiegelgesprächen zu definierten Themen angeboten. Durch diese außergewöhnlich intensiven Projekte soll auch in Zukunft ermöglicht werden, gut ausgebildete Gynäkoonkologen an deutschen Kliniken zu finden (84, 85).

Einheitliche Dokumentation

Um eine vollständige Dokumentation auch für retrospektiv nachvollziehbare Untersuchungen zu gewährleisten, wäre eine Optimierungsmöglichkeit bei standardisierten Operationsschritten ein einheitliches OP-Protokoll zu implementieren, in dem die durchzuführenden OP-Schritte tabellarisch am Schluss abgehakt werden müssen. Darüber hinaus könnte man zur besseren Datenerfassung in Deutschland und auch international, eine einrichtungsübergreifende Datenplattform, ähnlich der von RED-Cap, etablieren. Eine systemische Datenerfassung von Ovarialkarzinompatientinnen anhand spezifischer Register könnte das bisherige uneinheitliche Datenmanagement ablösen. Eine digital einheitliche Handhabung der vielen Daten könnte so das Management deutlich erleichtern. Daten

für multizentrische Studien könnten so künftig einfacher und schneller akquiriert werden als durch mehrfaches Zuschicken und Ausfüllen von Erfassungsbögen wie bisher.

Gesundheitsökonomische Aspekte und Reform

Aus gesundheitsökonomischer Sicht liegt Deutschland im EU weiten Vergleich an der Spitze mit den höchsten Ausgaben für Krebspatienten (86). 2015 lagen diese bei knapp 20 Milliarden Euro (87). Dies stellt für das Gesundheitssystem eine finanzielle Belastung dar. Unnötige Ausgaben sollten daher angesichts der hohen Kosten vermieden werden. Ein Beispiel hierfür zeigen die Ergebnisse einer Studie unter Leitung der AGO. Es wurde aufgedeckt, dass eine nicht unerhebliche Anzahl an Patientinnen fälschlicherweise die Diagnose Ovarialkarzinom erhielten und dementsprechend anders behandelt oder übertherapiert wurden. Entdeckt wurde dies durch eine Zweitbegutachtung der histopathologischen Befunde durch spezialisierte Gynäkopathologen. Die Schlussfolgerung war, dass durch zentrale Pathologieprüfungen so die Patientinnensicherheit und die Übertragung der klinischen Forschung in die Praxis erhöht werden könnten (88). Daher bleiben auch künftig weitere Studien zur möglichen Nutzung histopathologischer Kriterien für den klinischen Alltag notwendig. Mögliche Falschdiagnosen könnten so langfristig reduziert werden und es könnte gleichzeitig einen positiven gesundheitsökonomischen Effekt bewirken. Eine weitere generelle Zentralisierung und Spezialisierung der Krankenhäuser sollte daher zur Verbesserung der Versorgungsqualität von Patientinnen führen. Genau dieses Vorhaben ist Kernstück der geplanten Krankenhausreform. Patientinnen sollen sich in Zukunft durch eine interaktive Karte über die Qualität der Kliniken informieren können. Informationen wie Anzahl der Eingriffe, Spezialisierung der Ärztinnen und Ärzte und Komplikationsanzahl sollen öffentlich abrufbar werden. Durch die Reform soll u.a. vermieden werden, dass Kliniken Eingriffe ohne erforderlich technische Ausstattung und Expertise weiter vornehmen. Die neu geplante Vorhaltepauschale können nur Kliniken erhalten, welche auch entsprechende Qualitätskriterien erfüllen. Gerade in der Onkologie soll diese Förderung onkochirurgische Leistungen besonders hervorheben. Laut einem Artikel des Ärzteblattes *„sollen Kliniken, die die wenigsten und zusammen 15 Prozent der Fälle mit onkochirurgischen*

Leistungen in einem Indikationsbereich aufweisen, diese künftig nicht mehr erbringen und abrechnen dürfen, um damit eine „Gelegenheitsversorgung“ zu vermeiden“ (89-92).

8 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ovarialkarzinom stellt die zweithäufigste bösartige Erkrankung der gynäkologischen Onkologie dar und gehört zu den am schwierigsten zu behandelnden Erkrankungen in der Onkologie. Diese Tumorentität ist deshalb so gefährlich, da Symptome meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium auftreten. Die Diagnose wird daher leider oft sehr spät gestellt, was wiederum mit einer schlechten Gesamtüberlebensprognose einhergeht. Das erste Symptom stellt oft die durch Aszites bedingte Bauchumfangszunahme dar. Leider gibt es bei den OvCa häufig Rezidive. Der nachweislich beeinflussbare Faktor, um die Prognose zu verbessern, zeigt sich in der Behandlung. So ist diese Erkrankung nicht nur für Patientinnen und das Gesundheitssystem eine große Belastung, sondern stellt vor allem für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte eine große Herausforderung in Diagnostik und Therapie dar. Die deutsche Leitlinie gibt den behandelnden Ärzten hierfür einen evidenzbasierten Leitfaden an die Hand, an dem sie sich orientieren können, sodass die Patientinnen die bestmögliche Therapie erhalten. Die AGO-Ovar-Studiengruppe überprüft seit vielen Jahren die Therapiequalität der Kliniken hinsichtlich der Behandlung des OvCa in Deutschland. Beim frühen OvCa sollte ein umfangreiches Staging ggf. gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden. Beim fortgeschrittenen OvCa stellt die maximale Zytoreduktion mit anschließender Chemotherapie nach wie vor den Goldstandard dar. Im Rahmen einer retrospektiven Datenrecherche beschreibt die Arbeit die Herausforderungen der Therapiequalität der First-Line-Therapie beim OvCa an der UFK Tübingen im Zeitraum von 2000 bis 2014. Im Mittelpunkt stand dabei die Komplexität der operativen und chemotherapeutischen Therapie beim frühen und fortgeschrittenen OvCa. Weiter wurde untersucht inwieweit die Leitlinienempfehlungen an der UFK Tübingen umgesetzt werden konnten. Für die Untersuchungen wurde ein Studienkollektiv mit 791 Patientinnen etabliert. Die Arbeit konnte zeigen, dass die Umsetzung der Leitlinienempfehlung einer erheblichen Heterogenität unterlag. Die Komplexität wurde zudem durch einen hohen Anteil an interdisziplinären Operationen unterstrichen (48,4%). Anhand der Ergebnisse konnte in dieser Studie auch die Differenzierung der Anwendungsmöglichkeiten der Leitlinie im klinischen Alltag dargelegt werden. Die Komplexität der First-Line-

Therapie dieser Erkrankung und damit die Wichtigkeit der Behandlung an einem zertifizierten Zentrum der gynäkologischen Onkologie wird deutlich. Denn nur hier finden sich die entsprechende Infrastruktur, Expertise und Erfahrung, um die komplexen und häufig interdisziplinären Eingriffe erfolgreich durchführen zu können. Bei jeder Therapieentscheidung sollte im Hinblick auf die Lebensqualität immer der individuelle Patientinnenwunsch sowie deren Allgemeinzustand miteinbezogen werden. Eine realistische Aufklärung und Beratung der Patientinnen ist für die Therapieentscheidung unerlässlich. Um hierfür weiterhin eine stetige Verbesserung auch in Zukunft gewährleisten zu können, kommt in diesem Zusammenhang eine große Bedeutung der Ausbildung junger Ärztinnen und Ärzte zu. Auch künftig bleibt das Ovarialkarzinom eine Erkrankung mit großem Forschungsbedarf, um die Therapie und deren Qualität weiter zu verbessern.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sehoul J, Höffken K. Ovarialkarzinom. *Der Onkologe*. 2019;25(2):88-9.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9-32.
3. Breckwoldt, Meinert, Kaufmann, Manfred, Pfeleiderer, Albrecht. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Ausgabe ed: Thieme; 2007.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland E.V. *Krebs in Deutschland*. Robert Koch Institut. 2021;13(13/21):102-5.
5. Buttmann-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkologe*. 2019;25(2):92-8.
6. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S161-92.
7. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2631-42.
8. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2015;28(8):1101-22.
9. Prat J. Pathology of borderline and invasive cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:15-30.
10. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):695-700.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Stiftung Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Version 5.1 . Mai 2022.
12. Meinhold-Heerlein I. Die neue Figo-Klassifikation. Aachen: DGGG e.V sowie in der DKG e.V.; 2013.
13. Muallem MZ, Rohr I, Braicu E, Sehoul J. Neue Klassifikation der Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome. *Der Onkologe*. 2014;20(7):658-61.
14. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marmé F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017;12(10):e0186043.
15. Schmalfeldt B. Hereditäres Ovarialkarzinom. *Onkologie Journal*. 2018(09/18).
16. Malander S, Ridderheim M, Måsbäck A, Loman N, Kristoffersson U, Olsson H, et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer*. 2004;40(3):422-8.
17. Uhl B. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*, . Deutschland: Thieme; 2013.
18. Zilinski C. Das Ovarialkarzinom kJ [18.08.2024]. Available from: <https://gyn-community.thieme.de/aktuelles/dossier/detail/das-ovarialkarzinom-37369>.
19. Runnebaum IB, Mollenkopf A, Kreienberg R, Meerpohl HG. Epidemiologische und molekulargenetische Risikofaktoren beim Ovarialkarzinom. *Der Onkologe*. 1998;4(12):1096-100.

20. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):690-709.
21. The Australian Cancer Network, The National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. Australia: The Australian Cancer Network, The National Breast Cancer Centre, ; 2004.
22. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2011;305(22):2295-303.
23. Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft. Familiärer-Brust-und-Eierstockkrebs. Stiftung deutsche Krebshilfe. 2018 (04/18).
24. Schubert M, Rogmans C, Bauerschlag D. Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms. *Die Gynäkologie*. 2022;55(11):851-66.
25. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):151-6.
26. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(1):148-68.
27. AGO Studiengruppe. Dir richtige Klinik kJ [18.08.2024]. Available from: <https://www.eierstock-krebs.de/kliniken/>.
28. Fehm T, Fugunt R, Bachmann C, Marmé A, Gardanis K, Solomayer E, et al. Eierstockkrebs. Therapie des primären Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(06):550-3.
29. Kommos S, Rothmund R, Krämer B, Abele H, Tsaousidis C, Oberlechner E, et al. Chirurgie des Ovarialkarzinoms. *Onkologie heute*. 2014(08/14):14-6.
30. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):113-25.
31. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380(9):822-32.
32. Fotopoulou C, Herzog TJ. Fast Facts: Ovarialkarzinom. [Basel]: Health Press in S. Karger AG; 2018.
33. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):493-8.
34. Trillsch et al. Medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms. *Onkologie heute*. 2014:20-3.
35. Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2001;85(7):944-52.
36. Kreienbert, du Bois, Pfisterer, Schindelmann, Schmalferdt. Management des Ovarialkarzinoms, interdisziplinäres Vorgehen. Heidelberg: Springer; 2009.
37. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16061.

38. Kommos S, du Bois A, Ridder R, Trunk MJ, Schmidt D, Pfisterer J, et al. Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2007;96(2):306-13.
39. Waldron L, Haibe-Kains B, Culhane AC, Riester M, Ding J, Wang XV, et al. Comparative meta-analysis of prognostic gene signatures for late-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
40. Krebsgesellschaft D. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) kJ [18.08.2024]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/arbeitsgemeinschaften/ago.html>
41. AGO. Über die AGO kJ [18.08.2024]. Available from: <https://www.ago-online.de/ueber-die-ago>
- .
42. AGO Studiengruppe. Eierstockkrebs QS-OVAR o.J. [18.08.2024]. Available from: <https://www.eierstock-krebs.de/qs-ovar/>.
43. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland Dritte Stufe der Qualitätssicherungserhebung QS-OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission OVAR. *Frauenarzt*. 2009;50:742-51.
44. Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaft e.V. Definition Leitlinie kJ [18.08.2024]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien>.
45. Arbeitsgemeinschaft deutscher Darmkrebszentren. Neue S3-Leitlinien zum Darm-, Eierstock- und Leberkrebs kJ [18.08.2024]. Available from: <https://www.ag-darmzentren.com/aktuelles/neue-s3-leitlinien-zum-darm-eierstock-und-leberkrebs>
- .
46. Leitlinienprogramm Onkologie. Ovarialkarzinom-Leitlinienarchiv kJ [18.08.2024]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>.
47. Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Qualitätssicherung Ovarialkarzinom in Deutschland Erhebung 2016. AGO Kommission OVAR Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO); 2016.
48. RedCap [18.08.2024]. Available from: <https://www.project-redcap.org>.
49. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
50. Wimberger P, Pfisterer J, du Bois A, Hilpert F, Kerkmann M, Sehouli J, et al. Quality of therapy in early ovarian cancer: results of the quality assurance program of the AGO Study Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(7):1083-9.

51. P. Harter JP, F. Hilpert, J. Sehouli, C. Lamparter, M. Kerkmann, A. du Bois, . Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt*. 2020;61:182-8.
52. Sehouli J, Biebl M, Armbrust R. Operative Therapie des frühen und fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Der Onkologe*. 2019;25(2):123-30.
53. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarialkarzinom – Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012(11/12):208.
54. C. Wojtyła et al. European trends in ovarian cancer mortality, 1990–2020 and predictions to 2025. *European Journal of Cancer*. 2023;194:1-13.
55. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. [The Quality Assurance Program of the AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Pattern of Care and Reality in Germany 2001]. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127(1):9-17.
56. Ovarialkarzinom im Frühstadium: Wie wichtig ist ein vollständiges Staging? *tdt*. 2020;41(01):8-10.
57. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF e.V. DKeVuSDK. Konsultationsfassung Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Version 6.01. 2024.
58. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13):982-7.
59. Wimberger P, Pfisterer J, du Bois A, Hilpert F, Kerkmann M, Sehouli J, et al. Steigerung der Therapiequalität beim frühen Ovarialkarzinom: Ergebnisse der QS-Ovar. 64 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e V2022.
60. 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.
61. Chang S, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2013;130:493-8.
62. Griffiths et al. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975;42:101–4.
63. K. B. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol*. 1990;38:203-9.
64. Mahner S, Bois Ad, Pfisterer J, Hilpert F, Kerkmann M, Sehouli J, et al. 2022-RA-420-ESGO Treatment and outcome of patients with high-grade advanced ovarian cancer (AOC) – real world data of the german quality assurance project (QS Ovar of the AGO Study Group). *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2022;32(Suppl 2):A230-A.
65. Chi D, Eisenhauer L, Zivianovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecologic Oncology*. 2009;114:26-31.
66. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecologic Oncology*. 1998;69:103-8.

67. Goff BA et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007;109(10):2031–42.
68. Bois A, Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt* 2020;61:182-8.
69. Kommos S, Eckle V-S, Oberlechner E, Abele H, Krämer B, Brucker S. Operative Therapie des Ovarialkarzinoms. *Frauenheilkunde up2date*. 2016;10(01):15-29.
70. Bois AaH, Philipp and Pfisterer, Jacobus and Hilpert, Felix and Sehouli, Jalid and Lamparter, Christiane and Kerkmann, Markus,. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt* 2020;61:182-8.
71. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. [Impact of center characteristics on outcome in ovarian cancer in Germany]. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127(1):18-30.
72. Polterauer S, Vergote I, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Mahner S, et al. Prognostische Bedeutung des postoperativen Tumorrests bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom FIGO IIA-IV: Analyse der OVCAD Daten. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 2012(02/12):72 - A35.
73. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecologic Oncology*. 2012;124(1):10-4.
74. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386(9990):249-57.
75. v. Bülow C, Prieske K, Jäger A, Schmalfeldt B. Aktuelle Aspekte zur operativen Therapie des primären Ovarialkarzinoms. *Der Gynäkologe*. 2022;55(3):155-63.
76. Hilpert F, Harter P, Pfisterer J, Rochon J, Friedemann J, Lamparter C, et al. Qualitätssicherungserhebung QS-OVAR, Therapiestandards kritisch überdenken. *Im Focus Onkologie* 2010:65-73.
77. Trillisch F, Burges A, Mahner S. Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms: primär oder im Intervall. *Gyne*. 2017(05/17):36-40.
78. Heublein S, Baum J, Jaeger A, Grimm-Glang D, Olthoff J, Braicu EI, et al. Current Treatment Practices and Prognostic Factors in Early-Stage Ovarian Cancer—An Analysis of the NOGGO/JAGO. *Cancers*. 2023;15(7):2038.
79. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Stiftung Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren . 2013.
80. e.V. DK. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie 2002 Qualitätssicherung in der Onkologie-Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. W Zuckschwerdt Verlag 2002.
81. 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. *Gynecol Oncol*. 2009;112(2):422-36.
82. comprehensive cancer center [18.08.2024]. Available from: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentren/tumorzentrum-ccc/ein-blick-in-die-geschichte>.

83. Hilpert F, du Bois A, Pfisterer J, Sehoul J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Steigerung der Therapiequalität des Ovarialkarzinoms in Deutschland – Ergebnisse der eigenverantwortlichen QS Ovar. Kongressabstracts zur Tagung 2020 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)2020.
84. Junge Akademie Gynäkologische Onkologie.
85. Young Talents [18.08.2024]. Available from: <https://www.ago-online.de/news/nachwuchsfoerderungsjahr-ago-young-talents>.
86. Ärzte Zeitung. EU Länder im Vergleich-Deutschland hat die höchsten Ausgaben für Krebsversorgung 2023 [18.08.2024]. Available from: <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Deutschland-hat-die-hoechsten-Ausgaben-fuer-Krebsversorgung-436288.html#:~:text=Deutschland%20liegt%20mit%20Pro%2DKopf, die%20onkologische%20Versorgung%20326%20Euro>.
87. Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, Thielscher C. Kosten der Onkologie. Forum. 2018;33(10/18):330–7.
88. Kommos S, Pfisterer J, Reuss A, Diebold J, Hauptmann S, Schmidt C, et al. Specialized Pathology Review in Patients With Ovarian Cancer: Results From a Prospective Study. International Journal of Gynecologic Cancer. 2013;23(8):1376-82.
89. Bader N, Sönnichsen B. Weniger Kliniken dafür mehr Qualität? : Tagesschau; 2023 [18.08.2024]. Available from: <https://www.tagesschau.de/inland/innenpolitik/lauterbach-krankenhausreform-106.html>.
90. cmk/aerzteblatt.de. Krankenhausreform: Standortkonzentration vor allem in Ballungsgebieten 2023 [18.08.2024]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/144046/Krankenhausreform-Standortkonzentration-vor-allem-in-Ballungsgebieten#:~:text=Juni%202023&text=Berlin%20-%20Die%20geplante%20Krankenhausreform%20sieht,Lage%20der%20Häuser%20langfristig%20abzusichern>.
91. Kurz C, Beerheide R. Krankenhausreform-Vorhaben werden konkreter: Ärzteblatt; 2024 [18.08.2024]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/238468/Krankenhausreform-Vorhaben-werden-konkreter>.
92. Poniewaß R. Krankenhausreform. In: Kehler A, editor.: MDR; 2023.

10 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die vorliegende Arbeit wurde am Department für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Stefan Kommoss initiiert und durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Stefan Kommoss.

Die initiale Phase des Projekts beinhaltete die Etablierung des Studienkollektives. Alle dabei anfallenden Tätigkeiten wurden zu gleichen Teilen in intensiver Zusammenarbeit durch zwei weiteren Doktoranden, Nessrin Krainau und Felix Ehret ausgeführt. Im Detail führte ich eine umfassende Datenrecherche zu insgesamt 492 / 1338 Patientinnen selbständig durch.

Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Birgitt Schönfish.

Alle Ergebnisse der Arbeit wurden nach selbstständiger Literaturrecherche durch mich in den Kontext zu vergangenen und aktuellen Forschungsarbeiten gestellt und ausführlich diskutiert. Ich versichere, das Manuskript nach Anleitung durch Prof. Dr. Stefan Kommoss, selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Julia Märklin

Stuttgart, den 26.05.2025

DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. Dr. Stefan Kom-moss, für die fortwährende, zeitintensive und stets wertschätzende Unterstüt-zung in all den Jahren und dem Ermöglichen dieser Dissertation.

Bei PD Dr. Birgitt Schönfisch möchte ich mich herzlich für die gute und intensive Zusammenarbeit hinsichtlich der aufwendigen statistischen Auswertung bedan-ken. Ohne sie wäre das Erstellen der Abbildungen und Tabellen nicht ohne Wei-teres möglich gewesen.

Ich möchte mich auch herzlich bei meinen lieben Freundinnen und fleißigen Kor-rekturlesern Dr. Nina Herzog und Dr. Sarah Grimm bedanken.

In besonderem Maße gilt dies jedoch meiner geliebten Tante Dr. Magdalene Schimanowski. Danke für deine großartige Unterstützung, die stets offene Tür und die vielen inspirierenden Gespräche und Diskussionen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen geliebten Mann Alexander Bohn. Du hast mich über all die Jahre immer mit großer Geduld und viel Verständnis be-gleitet und motiviert, ebenso wie du, meine liebe Schwester Claudia. Dasselbe gilt auch für meine guten Freundinnen Bianka Konopka und Corina Bick.

Mein größter Dank gilt meinen geliebten Eltern Mechthild und Dr. Hans-Michael Märklin. Ohne eure uneingeschränkte Unterstützung, vor allem auch während meiner Erkrankung, hätte ich mein Medizinstudium so nicht absolvieren können.

ANHANG

Erhebungsbogen Ovarialkarzinom UfK Tübingen 2000-2014

ALLGEMEIN

1. SAP ID _____
2. Initials _____
4. Versicherung PKV P-Zusatz GKV
7. Ovarian malignancy Carcinoma BOT other _____
 Non-epithelial Unsure
8. Date of first Diagnosis _____
9. Familienanamnese OvCa MaCa Unknown other _____
10. BRCA-Status Unknown positive negative
11. Sec. malignancy YES NO Unknown
12. Sec. malignancy type breast colon ovary uterus
 cervix lung stomach
 brain other Unknown
 skin: Non-Melanoma
 skin: Melanoma
 skin: Unknown if Melanoma
13. Sec. malignancy date _____
14. Co-morbidities _____
15. Latest SAP follow-up _____
16. follow-up Erheb.Dat. _____
17. SAP death _____ n.a.
18. Relapse/Progression YES NO Unknown
19. Anzahl Therapielinien _____

Erkrankung - Erstdiagnose

1. Symptoms YES NO Unknown
2. Abd. Enlargement YES NO Unknown
3. Abd. Pain YES NO Unknown
4. Ascites YES NO Unknown
5. Ascites > 500ml YES NO Unknown
6. Other Symptoms _____
7. CA125 at init. Diag. YES: NO Unknown
9. Perform. Status 0 1 2 3 4 Unknown
10. Histology serous endo CCC
 mucinous TCC mixed:
- undiff. HGSC LGSC
 other:
11. Grading G1..... G2..... G3..... unknown
12. FIGO 1A 1B 1C 1NOS
 2A 2B 2C 2NOS
 3A 3B 3C 3NOS
 4
13. TNM T: N: M:
16. Staebler YES NO OTTA
18. Surgery YES NO
19. Reason no surgery _____
20. Chemotherapy YES NO
21. Reason no Chemo. no consent no indication
 other: _____

1. OP – initial diagnosis

1. Date of surgery	_____		
2. Hospital	<input type="checkbox"/> UfK	<input type="checkbox"/> Other:	(Pathobefund benötigt!)
3. Histo Nr. (1.OP)	_____		
Bericht	OP: <input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Patho: <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
11. General surgeon	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	
12. Urology	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	
13. Vascular surgeon	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	
14. Indication	<input type="checkbox"/> Diagnostik	<input type="checkbox"/> Intervall-OP	<input type="checkbox"/> Tumordebulking
15. Zugang	<input type="checkbox"/> LSK	<input type="checkbox"/> längs	<input type="checkbox"/> quer
16. Adnexe re.	<input type="checkbox"/> Zn.Adnexekt	<input type="checkbox"/> entfernt	<input type="checkbox"/> belassen
	<input type="checkbox"/> partiell entf.		
17. Adnexe li.	<input type="checkbox"/> Zn.Adnexekt	<input type="checkbox"/> entfernt	<input type="checkbox"/> belassen
	<input type="checkbox"/> partiell entf.		
18. Uterus	<input type="checkbox"/> entfernt	<input type="checkbox"/> belassen	<input type="checkbox"/> Zn. HE
19. Omentum	<input type="checkbox"/> infracol.	<input type="checkbox"/> infragast.	<input type="checkbox"/> partiell/PE/TE
	<input type="checkbox"/> belassen		
20. Perit. Becken	<input type="checkbox"/> PE/TE	<input type="checkbox"/> belassen	<input type="checkbox"/> entfernt
21. Perit. Paracol	<input type="checkbox"/> PE/TE	<input type="checkbox"/> belassen	
22. Perit. Diaphr.	<input type="checkbox"/> PE/TE	<input type="checkbox"/> belassen	<input type="checkbox"/> part. entfernt
23. Darmteilresekt.	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	
24. Appendektomie	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Zn. AE
25. AP-Anlage	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	
26. LNE pelvin	<input type="checkbox"/> YES: (___ ___)	<input type="checkbox"/> NO	
29. LNE para-aortal	<input type="checkbox"/> YES: (___ ___)	<input type="checkbox"/> NO	
32. weitere OP-Schr.	_____		
33. Zytologie	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> negative	<input type="checkbox"/> nicht gemacht
	<input type="checkbox"/> gemacht, kein Befund		
34. Post-OP Tu.-Rest	<input type="checkbox"/> 0 mm	<input type="checkbox"/> 1-10 mm	<input type="checkbox"/> > 10 mm
35. Fertilitätserhalt.	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	

2. OP – Initial diagnosis

1. Sec. Surg. perf.? YES NO 2. Date of surgery _____
3. Hospital UfK Other:
4. Histo Nr. (2.OP) _____
 Bericht OP: YES NO Patho: YES NO
5. General surgeon YES NO
6. Urology YES NO
7. Vascular surgeon YES NO
8. Indication post.OP. Komplikation:.....
 Komplettierung. Prim.-OP second look Intervall-OP
 Tumordebulking Other:
10. Chemo. vor sec.look. _____ 11. Chemo. vor Intervall-OP _____
12. Zugang LSK längs quer
13. Adnexe re. Zn.Adnexekt entfernt belassen
 partiell entf.
14. Adnexe li. Zn.Adnexekt entfernt belassen
 partiell entf.
15. Uterus entfernt belassen Z.n. HE
16. Omentum infracol. infragast. partiell/PE/TE
 belassen Z.n. OE
17. Perit. Becken PE/TE belassen entfernt 1.OP
18. Perit. Paracol. PE/TE belassen 1.OP
19. Perit. Diaphr. PE/TE belassen part. entfernt 1.OP
20. Darmteilresekt. YES NO
21. Appendektomie YES NO Zn. AE
22. Res. Trokarkanäle YES NO n.a.
23. AP-Anlage YES NO
24. LNE pelvin YES: (___|___) NO
27. LNE para-aortal YES: (___|___) NO
30. weitere OP-Schr. _____
31. Zytologie positive negative nicht gemacht
 gemacht, kein Befund
32. Post-OP Tu.-Rest 0 mm 1-10 mm > 10 mm
33. Fertilitätserhalt. YES NO

Systemtherapie 1st line

- erhalten: YES NO Unknown
1. Therapieort UFK Unknown extern:
3. Prim. Th. Outcome CR PR SD
 PD Unknown
4. CA125 post. Chemo _____
5. Studienteilnahme YES: NO Unknown
- 6. Protokoll 1** Carboplatin Paclitaxel Cisplatin
 Docetaxel Epirubicin Caelyx
 Doxorubicin Andere:
Dosis: _____
8. Frequency every 3 weeks d1+d8 every 3 weeks
 weekly Other:
 Unknown
9. Anzahl Zyklen _____ Unknown
10. 1. Zyklus Date _____ Unknown
11. Letzter Zyklus Date _____ Unknown
12. Regime neoadjuvant adjuvant palliativ
13. weitere Chemo YES NO
- 14. Protokoll 2** Carboplatin Paclitaxel Cisplatin
 Docetaxel Epirubicin Caelyx
 Doxorubicin Andere:
Dosis: _____
15. Frequency every 3 weeks d1+d8 every 3 weeks
 weekly Other:
 Unknown
16. Anzahl Zyklen _____ Unknown
17. 1. Zyklus Date _____ Unknown
18. Letzter Zyklus Date _____ Unknown
19. Targeted Therapy YES: NO Unknown
21. 1. Zyklus Date _____ Unknown
22. Letzter Zyklus Date _____ Unknown

Rezidiv-Erfassungsbogen

- erhalten: YES NO Unknown
1. Linie _____ 2. Date of diagnosis _____
- Bericht _____ OP: YES NO Patho: YES NO
3. Histo Nr. _____
4. LSK YES, Date: _____ NO
5. Laparotomie YES, Date: _____ NO
8. Tumorrest postop. 0 mm 1-10 mm >10 mm
9. Allgemeinzustand 0 1 2 3 4
 Unknown
10. Aszites prä.-OP. < 500ml YES NO Unknown
11. Chemotherapie YES NO Unknown
12. Studienteilnahme YES: NO Unknown
14. Protokoll
15. Anzahl Zyklen _____ Unknown
16. Erster Zyklus Date _____ Unknown
17. Letzter Zyklus Date _____ Unknown
18. Targeted Therapy YES _____ NO Unknown
20. Erster Zyklus Date TT _____ Unknown
21. Letzter Zyklus Date TT _____ Unknown
22. Andere Rezidiv-Therapie Radiatio Endokrine Therapie
 Sonstige:

				2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Alle Patientinnen				34	35	39	45	46	31	65	61	71	69	50	56	60	70	59
1.OP		2.OP																
Diagnostik	other	IntervallOP	UFK	0	2	1	2	0	1	4	1	2	2	1	0	3	3	0
Diagnostik	other	KomplettierungPrimaerOP	UFK	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
Diagnostik	other	other	UFK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Diagnostik	other	Tumordebulking	UFK	6	3	4	2	3	5	4	1	7	5	4	6	2	6	3
Diagnostik	UFK	IntervallOP	other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Diagnostik	UFK	IntervalOP	UFK	0	0	0	0	1	1	0	0	0	5	2	3	10	9	3
Diagnostik	UFK	KomplettierungPrimaerOP	UFK	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Diagnostik	UFK	keine 2. OP	-	0	0	0	1	2	0	1	0	5	3	2	8	6	7	3
Diagnostik	UFK	other	UFK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Diagnostik	UFK	Tumordebulking	UFK	1	1	0	2	4	1	7	5	6	7	7	17	19	23	21
IntervallOP	UFK	keine 2. OP	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Tumordebulking	other	IntervallOP	UFK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Tumordebulking	other	KomplettierungPrimaerOP	UFK	0	1	0	0	1	0	1	1	1	2	0	2	1	1	0
Tumordebulking	UFK	IntervallOP	UFK	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Tumordebulking	UFK	KomplettierungPrimaerOP	UFK	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	0	2
Tumordebulking	UFK	keine 2. OP	-	22	23	34	36	32	21	43	45	47	40	31	17	14	16	20
Tumordebulking	UFK	KomplettierungPrimaerOP	other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Tumordebulking	UFK	other	UFK	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Tumordebulking	UFK	postoperativeKomplikationen	other	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Tumordebulking	UFK	postoperativeKomplikationen	UFK	2	3	0	1	1	2	2	5	2	3	0	0	2	2	4
Tumordebulking	UFK	secondlook	UFK	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
aus dieser Detailtabelle kann man alles herausziehen, z.B.:																		
Tumordebulking an der UFK (1. oder 2. OP)				34	31	38	41	41	29	57	58	63	56	45	43	38	48	52
2. OP Komplettierung an der UFK				0	2	0	0	2	0	3	2	2	3	1	4	3	1	2
1. OP extern, 2. OP UFK				6	7	5	4	5	6	10	4	10	9	5	8	7	11	4