

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Klinische Ergebnisse von Patientinnen mit primärem und  
sekundärem epitheliale Ovarialkarzinom im  
Krankenhaus im Friedrichshain von 1992 bis 1998**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von

**Beata Magdalena Morys**

aus Posen

Dekane: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen  
Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger  
2. Prof. Dr. med. Wolfgang Friedmann  
3. Prof. Dr. med. Peter Schmidt-Rhode

Datum der Promotion: 26.11.2004

## **Klinische Ergebnisse von Patientinnen mit primärem und sekundärem epitheliale Ovarialkarzinom im Krankenhaus im Friedrichshain von 1992 bis 1998**

Zielsetzung: Das Ovarialkarzinom ist die häufigste Krebstodesursache innerhalb der gynäkologischen Malignome. Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit werden die klinischen Ergebnisse von 84 Patientinnen dargestellt, die an Ovarialkarzinom erkrankten und im Krankenhaus im Friedrichshain in Berlin behandelt wurden. Das Ziel dieser Studie war die Analyse des Einflusses verschiedener Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben, Identifikation unabhängiger Prognosefaktoren und Erarbeitung von Prognoseregeln in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie Beurteilung des Therapieerfolges und kritische Diskussion des second-look Verfahrens.

Methodik: Zur Bestimmung der kumulierten Überlebensraten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, zur Identifikation unabhängiger Prognosefaktoren die multivariate Analyse. Als statistisch signifikant galten Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ .

Ergebnisse: Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 61 Jahre. Die kumulierte Fünfjahresüberlebensrate betrug 53 %. Die kumulierten Fünfjahresüberlebensraten lagen für die Stadien FIGO I, II, III bzw. IV bei 93 %, 83 %, 20 % bzw. 11 %. Seitens der Histologie handelte es sich überwiegend um serös-papilläre Karzinome. Die Rezidivrate lag bei 36 %. Der Median bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 11,5 Monate.

Schlussfolgerungen: Eine gute Prognose ergibt sich bei geringem Alter bei Erstdiagnose, gutem Allgemeinzustand, normwertigem präoperativem Tumormarker CA 125, fehlendem Aszites bzw. möglichst geringer Aszitesmenge, hochdifferenzierten Tumoren, möglichst vollständiger Tumorentfernung und Lymphonodektomie. Als unabhängige Prognosefaktoren haben sich nur das FIGO-Stadium, Alter und Grading erwiesen. Anhand der unabhängigen Prognosefaktoren lässt sich die prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeit angeben.

### **Schlagwörter:**

Ovarialkarzinom

Prognosefaktoren

Gesamtüberleben

operative Therapie

Chemotherapie

## **The clinical outcome of patients with primary and secondary epithelial ovarian carcinoma at the hospital in Friedrichshain from 1992 to 1998**

Objective: Ovarian carcinoma is the most frequent reason of the cancer death among malignant gynaecological tumours. The clinical outcome of 84 patients, who had ovarian carcinoma and underwent the treatment in "The Hospital in Friedrichshain" in Berlin, is presented in this retrospective study. The objective of this study was to analyse the influence of different prognostic factors related to overall survival, to identify the independent prognostic factors, to set up prognostic rules for patients with ovarian carcinoma related to overall survival, to assess the benefit of the therapy and the critical discussion of the second-look operation.

Methods: The Kaplan-Meier method was applied in order to estimate overall survival rates and multivariate analysis in order to evaluate the independent prognostic factors. The results with  $p < 0,05$  were of statistic significance.

Results: The median age at diagnosis was 61 years. The cumulated 5-year survival rate was 53 %. The cumulated 5-year survival rates for the stages FIGO I, II, III and IV were 93 %, 83 %, 20 % and 11 %, respectively. Concerning histology there were mostly serous-papillar carcinomas. The recurrence rate was 36 %. The median until the recurrence occurred was 11,5 months.

Conclusions: A good prognosis is associated with lower patient age at diagnosis, good performance status, normal preoperative serum CA-125 level, absence or minimal presence of ascites, well differentiated tumours, minimal size of the residual disease after primary cytoreductive surgery and lymphadenectomy. However, on multivariate analysis, only tumour stage, patient age and tumour grade retained prognostic significance as independent prognostic factors. Due to independent prognostic factors the survival probability can be predicted.

### **Keywords:**

ovarian carcinoma

prognostic factors

overall survival

cytoreductive surgery

chemo therapy

**Meinem lieben Mann**

**„Das Phänomen Krebs ist paradox. Gerade weil Krebszellen  
– im Unterschied zu normalen Zellen des Körpers –  
überschießend, unkontrolliert, also frei und entfesselt leben,  
können sie lebensgefährlich werden. Sie bedrohen die Ordnung  
des Organismus und damit die ganze Person,  
in der sie entstanden sind.“ [Verres`92]**

## Inhalt

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b> .....                                      | <b>9</b>  |
| <b>2</b> | <b>Grundlagen und Problemabgrenzung</b> .....                | <b>10</b> |
| 2.1      | Epidemiologie.....   | 10        |
| 2.2      | Klassifikation von Ovarialkarzinomen.....                    | 10        |
| 2.3      | Ätiologie und Risikofaktoren.....                            | 13        |
| 2.4      | Klinik, Früherkennung, Diagnostik und Prognose.....          | 14        |
| 2.5      | Therapie.....  | 15        |
| 2.5.1    | Operative Therapie.....                                      | 15        |
| 2.5.2    | Chemotherapie.....   | 16        |
| 2.6      | Rezidiv.....   | 16        |
| 2.7      | Zielsetzung der Arbeit.....                                  | 17        |
| <b>3</b> | <b>Methodik</b> .....  | <b>18</b> |
| 3.1      | Datenerhebung und Auswertungskriterien.....                  | 18        |
| 3.2      | Nachbeobachtung.....   | 20        |
| 3.3      | Statistische Auswertung.....                                 | 22        |
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse</b> .....                                      | <b>24</b> |
| 4.1      | Patientenkollektiv.....                                      | 24        |
| 4.2      | Klinik.....  | 26        |
| 4.2.1    | FIGO-Verteilung.....   | 26        |
| 4.2.2    | Tumorbefall und Metastasen bei primärem Ovarialkarzinom..... | 27        |
| 4.2.3    | Aszites.....   | 30        |
| 4.2.4    | Postoperativer Tumorrest.....                                | 32        |
| 4.2.5    | Allgemeinzustand.....  | 36        |
| 4.3      | Therapie.....  | 39        |
| 4.3.1    | Operative Therapie.....                                      | 39        |
| 4.3.2    | Chemotherapie.....   | 49        |
| 4.3.3    | Andere Therapieformen.....                                   | 52        |
| 4.4      | Pathologie.....  | 53        |
| 4.4.1    | Tumorhistologie.....   | 53        |
| 4.4.2    | Tumorgrading.....  | 54        |
| 4.4.3    | Hormonrezeptoren.....  | 54        |
| 4.5      | Second-look-Operation.....                                   | 55        |
| 4.6      | Rezidiv.....   | 58        |
| 4.7      | Tumormarker CA-125.....                                      | 64        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 4.8      | Weitere Malignome .....   | 66         |
| 4.9      | Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben ..... | 67         |
| 4.9.1    | FIGO .....  | 68         |
| 4.9.2    | Verbliebene postoperative Tumormasse .....                          | 69         |
| 4.9.3    | Alter.....  | 71         |
| 4.9.4    | Aszites.....  | 71         |
| 4.9.5    | Darmbefall.....   | 72         |
| 4.9.6    | Histologischer Tumortyp.....  | 73         |
| 4.9.7    | Grading.....  | 74         |
| 4.9.8    | Allgemeinzustand .....  | 75         |
| 4.9.9    | Lymphonodektomie.....   | 76         |
| 4.9.10   | Rezidiv .....   | 77         |
| 4.9.11   | Multivariate Analyse .....  | 78         |
| <b>5</b> | <b>Diskussion .....</b>   | <b>86</b>  |
| 5.1      | FIGO-Stadien .....  | 86         |
| 5.2      | Postoperativer Tumorrest.....                                       | 87         |
| 5.3      | Aszites.....  | 89         |
| 5.4      | Alter .....   | 90         |
| 5.5      | Allgemeinzustand .....  | 91         |
| 5.6      | Primäre operative Therapie des Ovarialkarzinoms.....                | 93         |
| 5.7      | Chemotherapie.....  | 96         |
| 5.8      | Rezidiv.....  | 99         |
| 5.9      | Second-look-Operation.....  | 102        |
| 5.10     | Tumormarker CA-125.....   | 105        |
| 5.11     | Hormonrezeptorstatus .....  | 106        |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>  | <b>108</b> |

## 1 Einleitung

Die Idee zu dieser Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als Ärztin im Praktikum auf der onkologischen Station des Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin. Obwohl es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, habe ich viele der untersuchten Patientinnen selbst betreut, war Zeugin ihrer progredienten Tumorleiden und konnte viel über ihre Ängste, Hoffnungen sowie ihre Akzeptanz des persönlichen Schicksals erfahren. Hierbei habe ich mir häufig die Frage nach Möglichkeiten und Grenzen der Medizin gestellt. Trotz vieler neuer Forschungsansätze während der letzten Jahre und Jahrzehnte sterben immer noch zu viele Frauen an Eierstockkrebs. Einerseits hat der Einsatz der Platinderivate in den 90er Jahren zu einer Verlängerung der mittleren Lebensdauer beigetragen. Andererseits ist die Prognose des Ovarialkarzinoms nach wie vor unbefriedigend aufgrund des typischerweise späten Diagnosezeitpunktes.

Diese Studie befasst sich mit klinischen Ergebnissen von Patientinnen, die in den Jahren 1992 bis 1998 an einem Ovarialkarzinom erkrankten und im Krankenhaus im Friedrichshain behandelt wurden. Das Ziel der Arbeit ist, den Einfluss verschiedener Faktoren auf den Krankheitsverlauf (Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben) zu analysieren, Prognoseregeln zu erarbeiten und die Therapieformen im Krankenhaus im Friedrichshain darzustellen. Besonderes Augenmerk wurde auf das umstrittene Second-look-Verfahren gelegt.

Die Arbeit gliedert sich in die Kapitel Grundlagen und Problemabgrenzung, Methodik, Ergebnisse und Diskussion. Zunächst werden die Grundlagen der Klassifikation von Ovarialkarzinomen, der Epidemiologie, Ätiologie, Risikofaktoren, Klinik, Diagnostik, Prognose, Therapieformen und Rezidive diskutiert und die Zielsetzung der Arbeit beschrieben. Anschließend werden im Kapitel Methodik die Datenerhebung und die Auswertungskriterien vorgestellt. Auf die Nachbeobachtungszeit und statistische Auswertung wird hierbei gesondert eingegangen. Im Ergebnis-Teil wird das Patientenkollektiv nach Alter, Parität, FIGO, Tumorbefall verschiedener Organe, Aszites und postoperativem Tumorrest mit verschiedenen Korrelationen sowie Allgemeinzustand nach ECOG charakterisiert. Die angewandten Therapien werden beschrieben und pathologische Befunde, das Second-look-Verfahren, Rezidive, die Aussagefähigkeit des Tumormarkers CA-125 und weitere Malignome (Zweit-, Dritt-, Viertkarzinome) näher betrachtet. Der Schwerpunkt liegt auf der Analyse des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf die Gesamtüberlebensrate. Es werden statistisch unabhängige Prognosefaktoren identifiziert und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit dieser Faktoren prognostiziert. Abschließend werden die Ergebnisse mit anderen Arbeiten verglichen und interpretiert.

## 2 Grundlagen und Problemabgrenzung

### 2.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist die sechsthäufigste Malignomerkrankung der Frau in Deutschland. Jährlich erkranken etwa 8.000 und sterben etwa 6.000 Frauen. Das Ovarialkarzinom ist die häufigste Krebstodesursache innerhalb der gynäkologischen Malignome ([Pfisterer`02]). Die Inzidenz beträgt ca. 15/100.000 im Norden Europas und 5/100.000 im Mittelmeerraum ([Scharf`02]). Damit ist die Inzidenz sehr hoch in Skandinavien, mittelmäßig hoch in Westeuropa und Nordamerika. Frauen in Entwicklungsländern und in Japan sind am wenigsten betroffen ([Riman`98], [Holschneider`00]). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ovarialkarzinoms steigt mit zunehmendem Alter. Am häufigsten wird das Ovarialkarzinom im Alter zwischen 50 und 59 Jahren diagnostiziert ([Scharf`02]). Laut [Engel`01] beträgt das mittlere Erkrankungsalter 62 Jahre.

### 2.2 Klassifikation von Ovarialkarzinomen

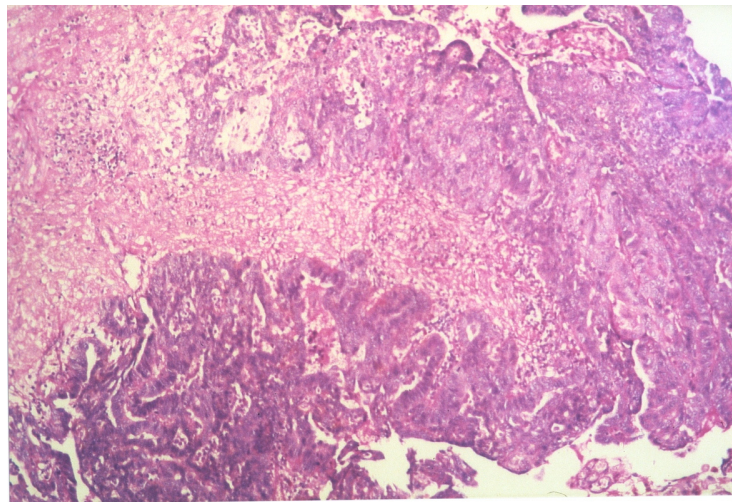
Dieses Kapitel beschreibt die Klassifikation von Ovarialkarzinomen. Für eine allgemeine Klassifikation von Ovarialtumoren nach WHO sei auf das Werk von [Scully`99] verwiesen.

Gemäß WHO-Klassifikation lassen sich folgende Ovarialkarzinome (epitheliale Tumore) unterscheiden, die in [Scully`99] näher beschrieben sind:

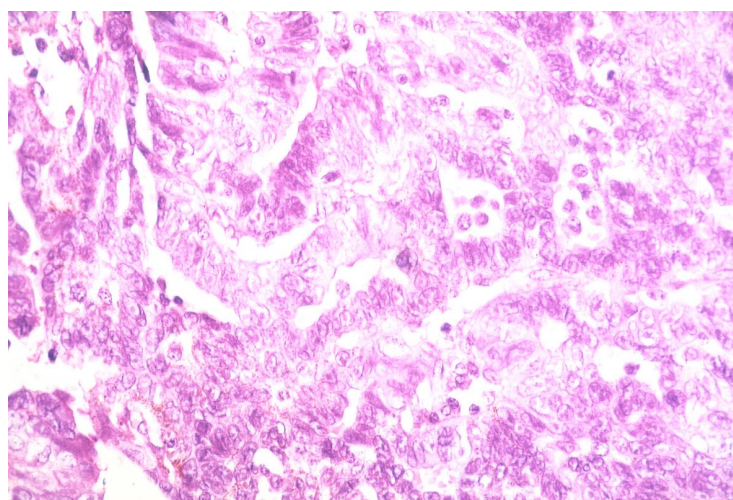
- A Seröse Karzinome
- B Muzinöse Karzinome
- C Endometrioid Karzinome
- D Klarzellige Karzinome (mesonephroide)
- E Transitionalzellige Karzinome, Brenner Tumore
- F Plattenepithelkarzinome
- G Epitheliale Mischtumore
- H Undifferenzierte Karzinome

Die epithelialen Ovarialtumore entstehen aus den ovariellen Deckzellen (Kapselepithel, Serosa). Fast 90 % aller malignen Ovarialtumore bilden Ovarialkarzinome ([Pfisterer`02]). Die Hauptgruppe der epithelialen Tumore bilden seröse Karzinome (40 - 69 %) (Abbildung 1 und Abbildung 2), die frühzeitig metastasieren. Diese Gruppe zeichnet sich durch eine schlechtere Prognose als muzinöse und endometrioid Karzinome aus ([Horn`95]). Hingegen weisen laut

[Malkasian`84] muzinöse Zystadenokarzinome eine günstigere Prognose auf, da sie in weniger fortgeschrittenen Stadien sowie in hoch differenzierterer Form vorkommen. Im Gegensatz dazu korreliert das Auftreten seröser Zystadenokarzinome mit gering differenzierten Tumoren und mit fortgeschrittenen FIGO-Stadien. Die Ergebnisse dieser Studie befinden sich in Einklang mit der Aussage von [Scully`00]. Danach sollen die muzinösen Karzinome im Vergleich zu den serösen eine langsamere Wachstumstendenz zeigen und seltener in fortgeschrittenen Stadien vorliegen. Andererseits ergaben die auf dem ASCO-2003-Kongress präsentierten Studien von [Hess`03] und [Enomoto`03] eine Platinresistenz in der Therapie von muzinösen und klarzelligen Karzinomen.



**Abbildung 1: Typischer histologischer Aspekt eines serös-papillären Adenokarzinoms des Ovars, G2. Dieser Tumortyp hat seinen Ursprung im Oberflächenepithel des Ovars. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung erkennt man kompakte Tumorzellverbände, die auf einem relativ schmalen bindegewebigen Stiel aufsitzen (100-fache Vergrößerung).**



**Abbildung 2: In 400-facher Vergrößerung lassen sich die Malignitätskriterien deutlicher herausstellen: Atypische Mitosefiguren, hyperchromatische und pleomorphe Zellkerne sowie zahlreiche Nukleolen bestimmen das Bild. Herdförmig sind drüsenähnliche Tumordifferenzierungen vorhanden.**

Zur Beschreibung des Tumorstadiums wird folgende Stadieneinteilung nach FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique) benutzt ([UICC` 97]):

**Tabelle 1: Stadienverteilung nach FIGO**

| <b>FIGO</b> | <b>Beschreibung</b>   |
|-------------|---|
| I           | Tumor auf Ovarien beschränkt  |
| Ia          | Tumor auf ein Ovar beschränkt, kein Aszites   |
| Ib          | Tumor auf beide Ovarien beschränkt, kein Aszites  |
| Ic          | Ovar(ien) befallen mit Aszites oder Peritonealspülung mit malignen Zellen   |
| II          | Tumor eines Ovars oder beider Ovarien, Ausdehnung auf das kleine Becken beschränkt  |
| IIa         | Befall von Uterus und/oder Tuben, kein Aszites  |
| IIb         | Befall anderer Organe des kleinen Beckens, kein Aszites   |
| IIc         | Befall von Organen des kleinen Beckens, Aszites oder Peritonealspülung mit malignen Zellen  |
| III         | Tumor in einem Ovar oder beiden Ovarien, intraperitoneale Metastasen außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, Befall von Omentum majus, Dünndarm oder Leberkapsel |
| IIIa        | Ausschließlich mikroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens  |
| IIIb        | Metastasen bis 2 cm Größe außerhalb des kleinen Beckens   |
| IIIc        | Metastasen größer als 2 cm außerhalb des kleinen Beckens oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen  |
| IV          | Fernmetastasen außerhalb der Bauchhöhle (Leberparenchymmetastasen, zytologisch positiver Pleuraerguss, Einbruch in Blase oder Darm)   |

Nach histopathologischem Grading unterscheiden sich die Tumore in ([Shimizu` 98]):

- G1: hoch differenzierte Tumore
- G2: mäßig differenzierte Tumore
- G3: gering differenzierte oder undifferenzierte Tumore

### 2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie eines Ovarialkarzinoms ist bisher nicht vollständig geklärt. Es existieren folgende Thesen: Die „Ovulationshypothese“ von [Fathalla`71] stellt einen Zusammenhang zwischen wiederholter Ovulation und Entstehung eines Ovarialkarzinoms her. Durch die wiederholten Ovulationsprozesse entstehen im Oberflächenepithel geringe Traumen. Fehlerhafte Reparaturprozesse können dann zur Entwicklung eines Karzinoms führen. Hierdurch ist erklärbar, dass Gravidität, Stillen und orale Kontrazeptiva Schutzfaktoren sind. Eine andere Theorie besagt, dass die erhöhte Sekretion von Gonadotropinen durch eine Stimulation des ovariellen Oberflächenepithels zur Entstehung eines Karzinoms beitragen kann ([Stadel`75]). Auch retrograder Transport von Karzinogenen durch die Tuben kann Krebs hervorrufen ([Green`97], [Cramer`99]). Substanzen wie z.B. Talk aus der Vagina oder Endometrium aus dem Uterus können durch den retrograden Transport durch die Tuben eine maligne Transformation im Oberflächenepithel der Ovarien bewirken. Durch eine Tubensterilisation kann man das Risiko des Ovarialkarzinoms reduzieren. Auch eine Hysterektomie soll eine protektive Wirkung haben ([Irwin`91]). Die protektiven Mechanismen nach durchgeführter Tubensterilisation oder Hysterektomie sind noch unklar. Die Einschränkung der Blutversorgung der Ovarien oder die mögliche Hemmung bzw. Reduktion der Hormonproduktion in den Ovarien wird diskutiert ([Riman`98]). 5 bis 10 % der Ovarialkarzinome sind genetisch bedingt ([Holschneider`00], [Engel`01]). Bei Frauen mit belasteter Familienanamnese (Erkrankungen an Ovarialkarzinom bei Verwandten ersten Grades) steigt das Lebenszeitrisiko auf über 5 %. Eine familiäre Häufung von Ovarialkarzinomen wird als Ovarialkarzinom-Syndrom bezeichnet. Es existieren Ovarialkarzinome, die mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms assoziiert sind (BRCA 1/2-Gen-Trägerinnen; Brust-Ovarialkarzinom-Syndrom). Frauen mit einer Mutation des BRCA 1-Gens haben ein Lebenszeitrisiko von 40 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Im Falle des BRCA 2-Gens ist das Risiko mit 25 % erhöht ([Narod`01]). Ovarialkarzinome treten ebenfalls vermehrt mit kolorektalem Karzinom und Endometriumkarzinom auf (Lynch-Typ-II-Syndrom) ([NIH`94], [Pfisterer`02]).

In der Literatur wurden verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms identifiziert ([Cramer`83], [NIH`94], [Riman`98], [Holschneider`00], [Engel`01], [Quade`02], [Scharf`02], [Pfisterer`02]):

- Belastete Familienanamnese
- Zunehmendes Alter
- Endogene endokrine Risikofaktoren (frühe Menarche, späte Menopause, primäre Sterilität, polyzystische Ovarien)
- Iatrogene endokrine Risikofaktoren (Infertilität, Nulliparität, Sterilitätsbehandlung, Hormonersatztherapie in der Postmenopause)

- Diätetische Risikofaktoren (tierische Fette, Fleischkonsum, Adipositas)
- Chronische Entzündungen
- Virale Genese (Mumpsvirus)
- Umweltfaktoren (Asbest, Talk, ionisierende Strahlen)

#### **2.4 Klinik, Früherkennung, Diagnostik und Prognose**

Da Frauen mit Ovarialkarzinomen sehr spät Symptome entwickeln und geeignete Früherkennungsmethoden fehlen, werden 70 bis 75 % der Ovarialkarzinome erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (FIGO III oder IV) ([Kreienberg`98], [Lichtenegger`00], [Chi`01], [Schmidt-Matthiesen`02]). Die Symptome sind insgesamt unspezifisch. Dazu gehören unregelmäßige Menstruationen sowie Beschwerden, die durch die Verdrängung von Nachbarorganen entstehen: Miktionsbeschwerden wie z.B. Pollakisurie, Obstipation, Dyspareunie, uncharakteristische Unterbauchbeschwerden, später auch Aszites, Zunahme des Leibesumfanges, Pleuraerguss, Übelkeit, Anorexie, Abgeschlagenheit, Dyspnoe ([Kristensen`97]).

Die Methoden, die die Früherkennung eines Ovarialkarzinoms ermöglichen, zeichnen sich durch eine geringe Sensitivität oder Spezifität aus ([Schwartz`95]). Zurzeit gibt es keine effektive Früherkennungsmethode für asymptomatische, mit einem geringen Risiko behaftete Frauen ([ACOG`02]). Angewandt werden in diesem Fall die vaginale Untersuchung, der vaginale Ultraschall, die Farbdopplersonographie und die Bestimmung des Tumormarkers CA-125.

Die vaginale Untersuchung zur Erhebung eines Tastbefundes ist die Grundlage des diagnostischen Management ([Kristensen`97]). Die Genauigkeit der bimanuellen Untersuchung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst wie anatomische Verhältnisse, Abwehrspannung oder Erfahrung des Untersuchers ([Scharf`02]).

Die Transvaginalsonographie ergibt mit Hilfe der sonographischen Kriterien eine Aussage zur Dignität des Tumors. Die Sensitivität liegt laut Literaturangaben zwischen 80 und 100 % und die Spezifität zwischen 94 und 99 % ([De Priest`94], [Menon`00], [van Nagell`00], [Schelling`01], [Marchetti`02]).

Die Farbdopplersonographie als additive Methode kann eine zentrale Vaskularisation im Adnexbefund nachweisen und Blutströmungsmuster erfassen ([Pfisterer`02], [Schelling`01]). Aufgrund einer höheren Spezifität ist diese Methode besonders bei postmenopausalen Frauen geeignet. Eine Kombination beider Methoden (Transvaginal- und Farbdopplersonographie) kann zu besseren diagnostischen Ergebnissen führen ([Reles`97]).

Die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 ist sinnvoll bei postmenopausalen Frauen mit einem Adnexbefund. Bei prämenopausalen Frauen ist die Methode nicht sehr aussagekräftig ([ACOG`02]). Da im Anfangsstadium (FIGO I) nur die Hälfte der Patientinnen erhöhte Werte aufweisen und auch bei gesunden Frauen bzw. Frauen mit benignen Erkrankungen erhöhte Werte auftreten, ist der Test allein aufgrund niedriger Spezifität als Screeningtest nicht geeignet ([NIH`94]). Die zusätzliche Bestimmung des Tumormarkers CASA (Cancer Associated Serum Antigen) neben CA-125 kann zu besseren Ergebnissen führen, da die Spezifität beider Tumormarker bezüglich Malignitätsverdacht in Kombination auf 96 % steigt ([Sehouli`03]).

Bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) werden im Falle des Verdachts auf ein Ovarialkarzinom zur Klärung der Beteiligung anderer Organe und zur Festlegung der operativen Therapieplanung eingesetzt ([Schelling`01-1]). Laut [Ricke`03] sind die Manifestationen eines Ovarialkarzinoms im kleinen Becken mit hoher Sensitivität von 73 % bis 83 % mittels MRT zu diagnostizieren. Auch die Beteiligung von Darm und Mesenterium lässt sich mit einer Sensitivität von 73 % bis 77 % per MRT nachweisen. Diese Untersuchung weist jedoch nur eine niedrige Sensitivität bezüglich des pelvinen Lymphknotenbefalls auf, lediglich 28 %.

Leider versagt die Früherkennung mittels Vaginalersonographie und Bestimmung des Tumormarkers CA-125 oft, wodurch Mortalität und Morbidität nicht reduziert werden können ([Möbus`97], [Riman`98]). Die Konsequenz falsch-positiver Screeningergebnisse sind unnötige operative Eingriffe ([Scharf`02]).

Die Prognose des Ovarialkarzinoms ist oft schlecht, da die Diagnose häufig erst in sehr fortgeschrittenem Stadium erfolgt. Die Fünfjahresüberlebensrate für alle Stadien beträgt zwischen 30 % und 40 % ([Malkasian`84], [Riman`98], [Pfisterer`02]). Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt zum einen über die intraperitoneale Flüssigkeit und zum anderen über Lymphbahnen entlang des Ligamentum infundibulum pelvicum, Ligamentum latum bzw. Ligamentum rotundum. Eine hämatogene Metastasierung ist selten ([Kreienberg`98]).

## **2.5 Therapie**

### **2.5.1 Operative Therapie**

Die Grundvoraussetzung einer effektiven Gesamttherapie ist eine optimale Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit ([Lichtenegger`01], [Kuhn`01-1], [Bristow`02]). Die operative Therapie besteht aus Hysterektomie, bilateraler Adnektomie, Omentektomie, pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie sowie Appendektomie ([Jänicke`99]). In einem fortgeschrittenem Stadium muss mit einer Darmresektion gerechnet werden. Laut [Lichtenegger`01] beträgt die Darmresektionsrate in der Primärsituation etwa

41 %. Daneben werden auch eine Deperitonealisierung, Therapien mit Infrarotkoagulation und eine Splenektomie durchgeführt ([Lichtenegger`98]). Bei einem ausgedehnten Befall ist in der Regel ein interdisziplinäres Vorgehen erforderlich.

### 2.5.2 Chemotherapie

Alle Patientinnen außer Stadium FIGO Ia/Ib, G1 benötigen eine adjuvante Chemotherapie ([Pfisterer`02]). Als Standardtherapie gilt eine Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel ([Piccart`99], [Berek`99]), die ebenfalls auf dem ASCO-2002-Kongress bestätigt wurde ([Meerpohl`02]).

Über viele Jahre wurden Therapien mit Melphalan praktiziert ([Kristensen`97]). Eine Cisplatinbehandlung wurde bereits in den 70er Jahren sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie eingeführt. Als Kombinationstherapie wurde Cisplatin mit Doxorubicin und Cyclophosphamid oder nur mit Cyclophosphamid appliziert. Manche Studien erbrachten einen Vorteil hinsichtlich des Überlebens durch Zugabe von Doxorubicin ([A`Hern`95]). Die Meta-Analyse laut [West`97] zeigte jedoch, dass der Profit bei Zusatz von Doxorubicin nur in einer Verlängerung des medianen Überlebens um weniger als zwei Monate bestand. Die Toxizität von Dreierkombinationen war jedoch deutlich höher. 1996 wurde im Rahmen der GOG 111`96 Studie Paclitaxel in die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin eingeführt. Die Ansprechrate einer Therapie mit Cisplatin/Paclitaxel lag mit 73 % höher als bei der Therapie mit Cisplatin/Cyclophosphamid mit einer Ansprechrate von 60 %. Parameter wie progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben waren bei Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel/Cisplatin vs. Cyclophosphamid/Cisplatin länger (progressionsfreies Überleben: 18 Monate vs. 13 Monate im Median, Gesamtüberleben: 38 vs. 24 Monate im Median) ([McGuire`96]). Die umfangreichere Studie von Intergroup`00 bestätigte diese Ergebnisse ([Piccart`00-1]). Hierbei lag die Ansprechrate für Paclitaxel/Cisplatin um 14 % höher als bei Cyclophosphamid/Cisplatin (59 % vs. 45 %). Auch ein längeres Gesamtüberleben wurde beobachtet (35,6 vs. 25,8 Monate). Um die Toxizität des Cisplatins zu reduzieren, wurde dieses durch Carboplatin ersetzt ([Lutz`01]). Damit ließen sich ototoxische, neurotoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen vermeiden. Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Einsatz von Cisplatin vs. Carboplatin beobachtet ([Covens`02], [du Bois`03-1]).

## 2.6 Rezidiv

Trotz einer deutlich verbesserten operativen Behandlung und anschließender Chemotherapie ist bei mehr als 50 % der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein Rezidiv zu erwarten ([Pfisterer`02]). Als Second-line-Therapie bei Frührezidiven kommen folgende nicht platinhaltige Zytostatika als Monotherapie zur Anwendung: Topotecan, pegyliertes Doxorubicin, Treosulfan, Gemcitabine, Vinorelbin und Etoposid. Im Rahmen von

Studien werden Kombinationstherapien wie z.B. Topotecan/Gemcitabine oder Topotecan/Etoposid überprüft. Die Ergebnisse der Studie [Sehouli`02-3] mit Topotecan/Gemcitabine zeigten eine gute Effektivität hinsichtlich des Gesamtüberlebens (progressionsfreies Überleben im Median 8,8 Monate und Gesamtüberleben 21,1 Monate) sowie ein günstiges Toxizitätsprofil. Das Primärziel einer Second-line-Therapie ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ([Sehouli`02-2], [Lutz`01]). Bei einem Spätrezidiv (> 12 Monate) kann man einen operativen Eingriff diskutieren. Eine Platin-Reinduktionstherapie in Kombination mit Paclitaxel kann man bereits sechs Monate nach Beendigung der Primärtherapie indizieren ([Lutz`01], [Ledermann`03]).

## **2.7 Zielsetzung der Arbeit**

Die vorliegende Studie konzentriert sich auf folgende Aspekte:

- Sammlung und Aufbereitung der zur Verfügung stehenden Daten von an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen im Zeitraum von 1992 bis 1998 im Krankenhaus im Friedrichshain in Berlin
- Analyse des Einflusses der untersuchten Prognosefaktoren auf den Krankheitsverlauf
- Beurteilung des Therapieerfolges (Remissionsdauer, Gesamtüberleben)
- Darstellung der Therapieformen im Krankenhaus im Friedrichshain
- Identifikation unabhängiger Prognosefaktoren und Erarbeitung von Prognoseregeln für Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf das Gesamtüberleben
- Beurteilung des Rezidivrisikos anhand der Prognosefaktoren
- Kritische Diskussion des Second-look-Verfahrens
- Vergleich der Daten des Krankenhauses im Friedrichshain mit anderen Literaturangaben

### 3 Methodik

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die klinischen Daten von Patientinnen analysiert, die in den Jahren zwischen 1992 und 1998 an einem Ovarialkarzinom erkrankten und im Krankenhaus im Friedrichshain behandelt wurden. Die Recherche wurde zunächst im Archiv des Krankenhauses im Friedrichshain durchgeführt. Die Patientenakten mit Operationsprotokollen, histologischen Gutachten, Krankheitsverläufen, Ergebnissen der bildgebenden Verfahren sowie Laborbefunden wurden gesichtet. Die für die Auswertung benötigten Daten wurden in einem hierfür entwickelten Erhebungsbogen dokumentiert. Zur Vervollständigung der Patientinnendaten wurden im Rahmen eines Follow-up die niedergelassenen Ärzte angeschrieben, die für die Nachsorge und die Nachbehandlung der Patientinnen zuständig waren. Hierfür wurde ebenfalls ein Fragebogen entwickelt (Abbildung 4). Anschließend wurden diese Daten in eine Excel-Datenbank eingegeben, auf Plausibilität geprüft und in das Statistikpaket SPSS übertragen. Die Auswertung der Daten erfolgte in SPSS und in Excel. Die Ergebnisse wurden analysiert und diskutiert. Für die Diskussion der Ergebnisse wurden Publikationen u.a. aus Medline in den Jahren 1963 bis 2003 herangezogen. Dabei wurden die Veröffentlichungen u.a. unter den Stichwörtern „ovarian cancer and therapy“, „ovarian cancer and prognostic factors“, „ovarian cancer and etiology“, „ovarian cancer and screening“, „second-look“ und „Tumormarker CA-125“ gesichtet. Ferner wurden relevante Artikel anhand der Literaturverzeichnisse anderer Veröffentlichungen ausgewählt. Abschließend wurden die Ergebnisse, Interpretationen und Diskussionen in der vorliegenden Dissertationsschrift zusammengefasst.

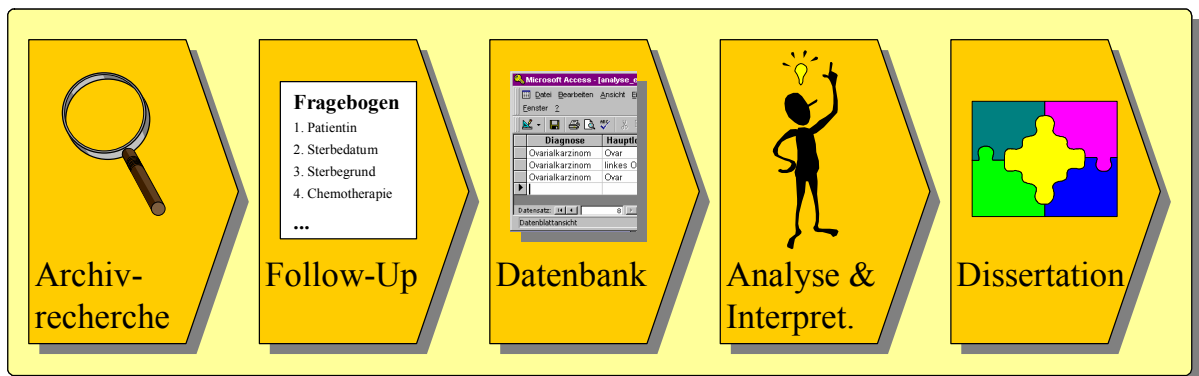


Abbildung 3: Ablauf der Arbeit

#### 3.1 Datenerhebung und Auswertungskriterien

Im Erhebungsbogen wurden Geburtsdatum der Patientin, Operationsdatum, Ort und Art des Eingriffes erfasst. Außerdem wurden der postoperative Tumorrest, das FIGO-Stadium, das Grading, der histopathologische Befund, die Östrogen- und Progesteronrezeptoren und die Aszitesmenge dokumentiert. Das Operationsdatum wurde als Datum der Erstdiagnose der Erkrankung übernommen. Für jede Operation wurden der Tumorbefall verschiedener Organe

und falls vorhanden die Metastasenlokalisierung aufgelistet. Die perioperativen Komplikationen wurden ebenfalls aufgenommen. Im Falle eines Rezidives wurde dessen Auftrittszeitpunkt sowie dessen Art, Therapie (operative und/oder Chemotherapie) und Metastasierungsmuster erfasst. Das rezidivfreie Intervall errechnete sich aus der Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und dem Datum der letzten Gabe der adjuvanten Chemotherapie. Es wurde dabei vorausgesetzt, dass nach der letzten Gabe der Chemotherapie eine Komplettremission vorlag. Das Gesamtüberleben errechnete sich aus der Differenz zwischen dem Sterbedatum bzw. Datum des letzten Kontaktes und dem Datum der Erstoperation. Ferner wurden die Daten zu weiteren Malignomen (Zweit-, Dritt-, Viertkarzinome), der Allgemeinzustand nach ECOG, die Todesursache, die CA-125 Tumormarkerkonzentration präoperativ und im Verlauf nach Applikation der Chemotherapie aus den Krankenblättern entnommen. Die Angaben zu Art und Anzahl der Chemotherapien und zu Anzahl der Zyklen sowie zu anderen Therapien wie Hormonbehandlung oder Bestrahlung wurden ebenfalls erhoben. In einzelnen Fällen ließen sich genaue Daten zu Dauer der Chemotherapie, zu Anzahl der Zyklen bei mehreren verschiedenen Chemotherapiearten, die in externen Einrichtungen stattgefunden haben, nicht retrospektiv erheben. Gesondert wurden Second-look-, Palliativ-, Komplettierungs- und Rezidiveingriffe aufgenommen.

Zu jedem Tumor lag ein histopathologischer Befund und in den meisten Fällen ein Tumorgrading vor. Bei Gradingzwischenstufen „G1 bis G2“ oder „G2 bis G3“ wurde stets die schlechtere Differenzierung angenommen. Unter Berücksichtigung der histopathologischen und operativen Befunde wurde die Stadieneinteilung nach FIGO angewandt. Die Operationsberichte wurden detailliert ausgewertet und die Lokalisation des Tumors miterfasst. Eine diffuse Peritonealkarzinose wurde angenommen, wenn mehr als zwei Lokalisationen befallen waren. Der Darm galt als befallen, wenn zumindest ein Serosabefall festgestellt wurde. Die Beteiligung des Omentum minus galt als Befall der Bursa omentalis. Ein Einbruch in ein Hohlorgan wurde beschrieben, wenn eine Tumorf infiltration der Mucosa nachgewiesen wurde. Die Bauchdecke galt als befallen, wenn die Beteiligung der Muskelschicht festgestellt wurde. Die Lokalisation der Metastasen wurde gesondert erfasst. Bei Leber- und Milzmetastasierung wurde differenziert, ob es sich nur um Serosa- oder Parenchyembefall handelte. Zum Magenbefall gehörte auch der Befall des Ligamentum gastrocolicum. Bei den Angaben zu Organbefall oder zu Filiae hatte der histopathologische Befund Vorrang vor der Beschreibung des intraoperativen Situs durch den Operateur. Der intraoperative Befund wurde höher bewertet als Ergebnisse der bildgebenden Verfahren. Die Aszitesmenge wurde anhand des Operationsberichtes in die Kategorien  $\leq$  bzw.  $>$  500 ml eingeteilt. Dem Operationsbericht wurden zusätzlich Angaben zum Tumorrest entnommen. Es wurde zwischen makroskopischer Tumorfreiheit, Tumorrest  $\leq$  1 cm,  $>$  1 cm und  $\leq$  2 cm sowie  $>$  2 cm unterschieden. In zwölf Fällen fehlten die Angaben zum Tumorrest. Bei operativen Maßnahmen wurden die Anzahl der Darmresektionen und der exstirpierten Lymphknoten gesondert erfasst. Bei Second-look-Verfahren war von besonderem Interesse, ob nach vorausgegangener Chemotherapie eine makroskopische und

histologische Tumorfreiheit erreicht werden konnte. Wurde dies nicht erreicht, wurde unterschieden zwischen Tumorfreiheit und positiven Probeexzisionen (PEs) bzw. Tumorest ( $\leq 1$  cm,  $> 1$  cm und  $\leq 2$  cm,  $> 2$  cm). Schwierig gestaltete sich die Datenerhebung der CA-125 Tumormarkerwerte. Leider fehlten in manchen Fällen die präoperativen Ausgangswerte oder bei für das Therapiemonitoring tauglichen Ausgangswerten von über 35 U/ml die postoperativen Verläufe des CA-125 Wertes. In der Regel wurde der Tumormarker CA-125 präoperativ sowie nach drei und nach sechs Zyklen der adjuvanten Chemotherapie erfasst. War der Tumormarker präoperativ nicht bestimmt, geschah dies unmittelbar postoperativ.

Zu Beschreibung des Allgemeinzustandes wurde der Aktivitätsindex nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) verwendet ([UICC` 94]).

**Tabelle 2: Beschreibung des Allgemeinzustandes nach ECOG (Aktivitätsindex)**

| <b>ECOG</b> | <b>Beschreibung</b>  |
|-------------|--|
| 0           | Normale körperliche Aktivität, keine besondere Pflege erforderlich   |
| 1           | Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig   |
| 2           | Arbeitsunfähigkeit, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Maß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig             |
| 3           | Unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig |
| 4           | 100 % krankheitsbedingt bettlägerig  |

Alle Angaben zu den Patientinnen wurden zunächst schriftlich auf einem Bogen erfasst. Dabei wurde der Aufbau des Erhebungsbogens mit der Datenbankstruktur abgestimmt. Die Datenerfassung erfolgte zunächst in einer Excel Datenbank. Nach vollständiger Erfassung und Plausibilisierung wurden die Daten in das Statistikpaket SPSS übertragen.

### **3.2 Nachbeobachtung**

Die Daten zum aktuellen Stand des Krankheitsverlaufes wurden aus verschiedenen Quellen entnommen. Die Angaben zu den Patientinnen, die in der Tumornachsorge oder zum Staging im Krankenhaus im Friedrichshain waren, wurden dort ermittelt. In den übrigen Fällen wurde zunächst ein schriftlicher Kontakt zu den niedergelassenen Ärzten hergestellt, die mit der Nachsorge und Betreuung der Patientinnen betraut waren und sind. In einem eigens hierzu konzipierten Fragebogen wurden die Ärzte gebeten, Auskünfte zum letzten Kontakt mit ihrer Praxis, zum eventuellen Sterbedatum und zur Todesursache, zu aufgetretenen Komplikationen nach dem stationären Aufenthalt und zu weiteren Therapiemaßnahmen (Chemotherapie,

Operation, andere Maßnahmen) zu geben. Von Interesse waren auch aufgetretene Remissionen, Progresse oder Rezidive jeweils mit Lokalisation und Datum sowie Fernmetastasen.

Manche Ärzte wurden mehrmals angeschrieben. In einigen wenigen Fällen wurden die Ärzte, die keine schriftliche Auskunft gegeben hatten, telefonisch kontaktiert oder persönlich aufgesucht. Konnte der betreffende Arzt über die Patientin keine Aussage machen, wurde versucht den neuen betreuenden Arzt aufzusuchen oder die Patientinnen selbst bzw. ihre Angehörigen anzurufen.

Nach Abschluss der Recherche gab es folgende drei Möglichkeiten:

- Die Patientin lebt.
- Die Patientin ist verstorben.
- Der Verbleib der Patientin ist unklar.

Aufgrund der intensiven Recherche konnte in 81 von 84 Fällen der Verbleib der Patientin ermittelt werden (96,4 %).

| bitte bis zum <b>26.10.01</b> zurückschicken an:<br><br><p style="text-align: center;"><b>Frau<br/>Beata Morys</b></p> <p>oder faxen an: <b>07031/982464</b></p>  | Berlin, den 16. Oktober 2001<br><br>Sehr geehrte/r Kollege/in,<br>bitte unterstützen Sie unsere Studie mit den folgenden Angaben zur Patientin<br><p style="text-align: center;"><b>Frau Mustermann, geb. 03.10.16</b></p> und schicken Sie diesen Fragebogen bis zum 26.10.01 an nebenstehende Adresse.<br>Vielen Dank für Ihre Unterstützung<br>Dr. Peter Ledwon      Beata Morys<br>Oberarzt                      Assistenzärztin | 6.2 OP<br><table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>#</th> <th>Art der OP (inkl. Angabe: Komplettierungsoperation, sekundäre Tumorentfernung, Second-Look-OP, Rezidiv-OP, Palliativ-OP)</th> <th>Ort</th> <th>Datum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> | #                     | Art der OP (inkl. Angabe: Komplettierungsoperation, sekundäre Tumorentfernung, Second-Look-OP, Rezidiv-OP, Palliativ-OP) | Ort                  | Datum         | 1      |      |   |  | 2 |  |  |  | 3 |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
|---|--|--|-----------------------|--|----------------------|---------------|--------|------|---|--|---|--|--|--|---|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|------------|--------------------|--|--|---------------------------|--|--|---------------------------|--|--|---|--|--|
| #   | Art der OP (inkl. Angabe: Komplettierungsoperation, sekundäre Tumorentfernung, Second-Look-OP, Rezidiv-OP, Palliativ-OP)   | Ort  | Datum                 |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 1   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 2   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 3   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| <b>Fragebogen</b>   |  | 6.3 Weitere Therapien<br><table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>#</th> <th>Therapie (Art, Datum)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td></tr> </tbody> </table>  | #                     | Therapie (Art, Datum)  | 1                    |               | 2      |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| #   | Therapie (Art, Datum)  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 1   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 2   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 1. Ist die Patientin bereits verstorben? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>2. Wenn ja, geben Sie bitte das Sterbedatum an: _____<br>3. Wenn ja, ist Sie an diesem Karzinom verstorben? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>4. Wann fand der letzte Kontakt in Ihrer Praxis statt? _____<br>5. Sind nach dem stationären Aufenthalt im KH im Friedrichshain Komplikationen aufgetreten? Welche?<br>_____<br>_____<br>6. Welche Therapiemaßnahmen sind nach Entlassung aus dem KH im Friedrichshain erfolgt?<br>6.1 Chemotherapie<br><table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>#</th> <th>Art der Chemotherapie</th> <th>Ort</th> <th>CA 125 (Wert, Datum)</th> <th>Anzahl Zyklen</th> <th>Beginn</th> <th>Ende</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> |  | #  | Art der Chemotherapie | Ort  | CA 125 (Wert, Datum) | Anzahl Zyklen | Beginn | Ende | 1 |  |   |  |  |  |   | 2 |  |  |  |  |  |  | 3 |  |  |  |  |  |  | 4 |  |  |  |  |  |  | 1. Ist eine Remission aufgetreten? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>2. Wenn ja, wann? _____<br>3. Hat die Patientin einen Progreß erlitten? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>4. Wenn ja, wann? _____<br>5. Wenn ja, bitte kurze Beschreibung des Befundes:<br>_____<br>_____<br>6. Hat die Patientin ein Rezidiv erlitten? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>7. Wenn ja, bitte Angaben zum/zu den Rezidiv/en (Therapieangaben unter 6.):<br><table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1. Rezidiv</th> <th>2. Rezidiv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Datum des Rezidivs</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lokalisation des Rezidivs</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Metastasen (Lokalisation)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tumormarker CA125 zuvor signifikant gestiegen? (Werte, Datumsangaben)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> |  | 1. Rezidiv | 2. Rezidiv | Datum des Rezidivs |  |  | Lokalisation des Rezidivs |  |  | Metastasen (Lokalisation) |  |  | Tumormarker CA125 zuvor signifikant gestiegen? (Werte, Datumsangaben) |  |  |
| #   | Art der Chemotherapie  | Ort  | CA 125 (Wert, Datum)  | Anzahl Zyklen  | Beginn               | Ende          |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 1   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 2   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 3   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| 4   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
|   | 1. Rezidiv   | 2. Rezidiv   |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| Datum des Rezidivs  |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| Lokalisation des Rezidivs   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| Metastasen (Lokalisation)   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |
| Tumormarker CA125 zuvor signifikant gestiegen? (Werte, Datumsangaben)   |  |  |                       |  |                      |               |        |      |   |  |   |  |  |  |   |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |            |            |                    |  |  |                           |  |  |                           |  |  |   |  |  |

**Abbildung 4: Follow-up-Fragebogen für niedergelassene Ärzte**

### 3.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung und zur Datenerfassung wurde SPSS für Windows und Excel verwendet ([Bühl` 99]).

Folgende statistische Auswertungsmethoden wurden eingesetzt:

- Um zwei Teilstichproben vergleichen zu können, wurden eine Vierfeldertafel gebildet.
- Um eine Aussage zur Signifikanz treffen zu können, wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder wenn verfügbar der exakte Test nach Fisher verwendet.
- Für Variablen mit Rangcharakter wurde für Vergleiche der Median berechnet.
- Unterschiede zwischen Medianwerten wurden statistisch mit dem U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon geprüft.
- Für die Überlebenszeiten wurde unter Berücksichtigung der zensierten Daten die Kaplan-Meier-Methode ([Kaplan` 58]) verwendet. Hierbei werden die folgenden drei Arten von Patientinnen zensiert, d.h. bei der Bestimmung der kumulierten Überlebensrate ab einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr berücksichtigt: Erstens werden die Todesfälle, die nicht auf ein Ovarialkarzinom zurückzuführen sind, ab dem Todeszeitpunkt zensiert. Zweitens werden die Patientinnen mit ungeklärtem Verbleib und drittens die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch lebenden Frauen zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.
- Der statistische Vergleich verschiedener untersuchter Gruppen erfolgte unter Verwendung des Log-Rank-Tests ([Mantel` 66]). Das „Confidence Interval“ gibt den Bereich an, in dem Mittelwert und Median bei 1000-facher Wiederholung der Untersuchung liegen würden.
- Bei der Diskussion von Überlebenskurven nach Kaplan-Meier definiert sich Median als Zeitdauer zwischen Erstdiagnose und dem Zeitpunkt, an dem noch 50 % der Patientinnen am Leben sind.
- Zur Durchführung einer multivariaten Analyse wurde das Regressionsmodell nach Cox verwendet ([Cox` 72]). Die Cox-Regressionskurven zeigen prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeiten über der Zeit seit der Ersterkrankung in Abhängigkeit der relevanten unabhängigen Prognosefaktoren. Da sie sich rechnerisch aus dem Gesamtkollektiv ergeben, entsprechen die Stufen innerhalb der Kurven nicht realen Todesfällen wie in den Kaplan-Meier-Kurven. Anhand der im Rahmen dieser

Arbeit ermittelten Cox-Kurven lässt sich in der praktischen Anwendung die Überlebenswahrscheinlichkeit grob vorhersagen.

Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) bestimmt und je Ergebnis angegeben. Als statistisch signifikant wurde konsensgemäß eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel wird zunächst das Patientenkollektiv mit Alter und Parität vorgestellt. Die Ergebnisse werden in klinische, therapeutische und pathologische gegliedert. Gesondert werden Second-look-Operationen, Rezidiv, Tumormarker CA-125 und Patientinnen mit weiteren Malignomen beschrieben. Besonderes Augenmerk wird auf den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben gerichtet.

### 4.1 Patientenkollektiv

Die klinischen Daten von 84 Patientinnen, die zwischen 1992 und 1998 erstmalig an einem Ovarialkarzinom erkrankten und im Krankenhaus im Friedrichshain behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert. Die Verteilung der Erstdiagnosen über den Untersuchungszeitraum ist in Abbildung 5 dargestellt.

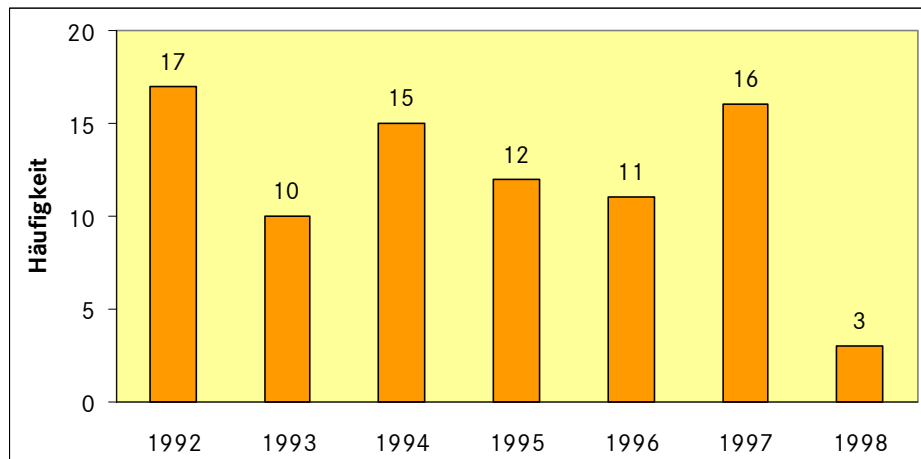


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen in den jeweiligen Kalenderjahren

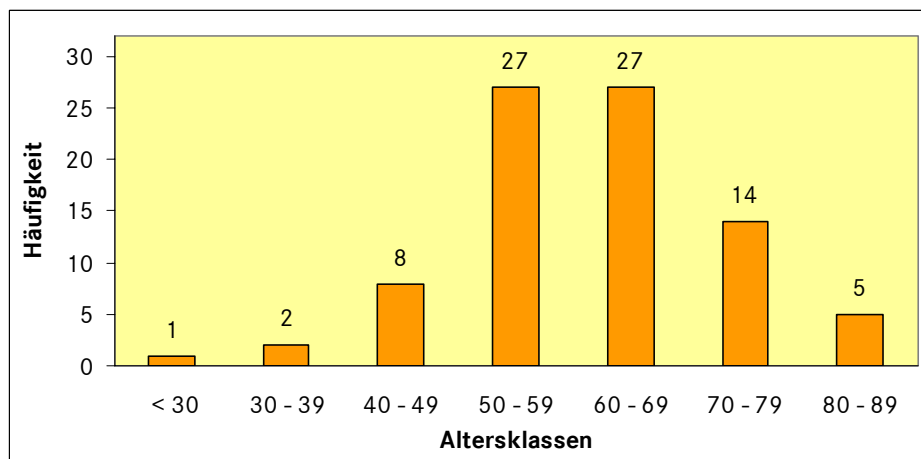


Abbildung 6: Altersstruktur des Patientenkollektives

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 61,4 Jahren, der Median betrug 60,6 Jahre. Die jüngste Patientin war 28,3 Jahre, die älteste 84,9 Jahre alt. Die häufigsten Erstdiagnosen waren in der Altersklasse von 50 bis 69 Jahre zu finden (Abbildung 6).

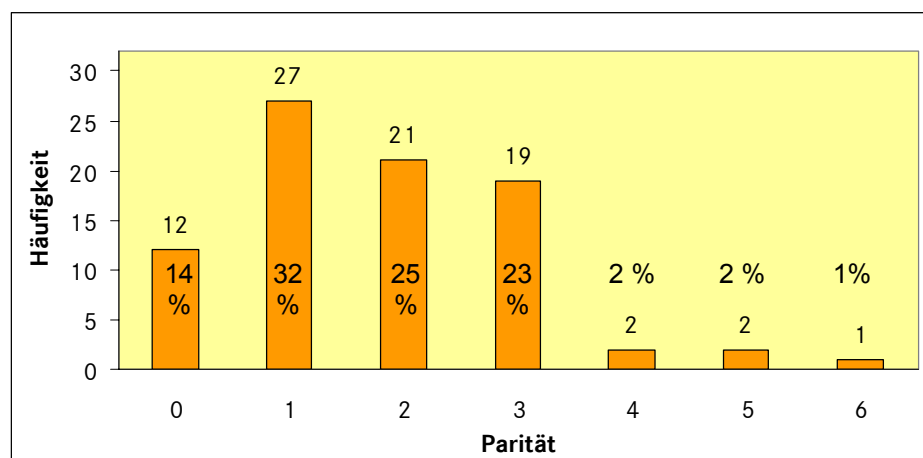
Eine andere Altersverteilung in

Tabelle 3 richtet sich nach dem von verschiedenen Autoren angegebenen mittleren Alter des Auftretens der Menopause ([Pschyrembel`94], [Stegner`96], [Kirschbaum`01]). Zusätzlich wurden die postmenopausalen Patientinnen in zwei Gruppen aufgeteilt: bis 65 Jahre (frühe Postmenopause) und über 65 Jahre (späte Postmenopause/Senium). Hier zeigte sich ebenfalls, dass im Gesamtkollektiv die Altersgruppen ungleich verteilt sind.

**Tabelle 3: Altersverteilung des Patientenkollektives**

| Altersgruppe     | Häufigkeit | Anteil [%]<br>(Basis 84) |
|------------------|------------|--------------------------|
| ≤ 52 Jahre       | 12         | 14,3                     |
| > 52, ≤ 65 Jahre | 43         | 51,2                     |
| > 65 Jahre       | 29         | 34,5                     |

Die Parität der untersuchten Patientinnen ist in Abbildung 7 dargestellt. Sie lag durchschnittlich bei 1,79 Geburten, der Median betrug zwei. Von 84 Patientinnen waren zwölf (14 %) Nulliparae. Die Mehrheit der Patientinnen wurde nur einmal entbunden (32 %). In einem Fall hatte die Patientin sechs Geburten (1 %).

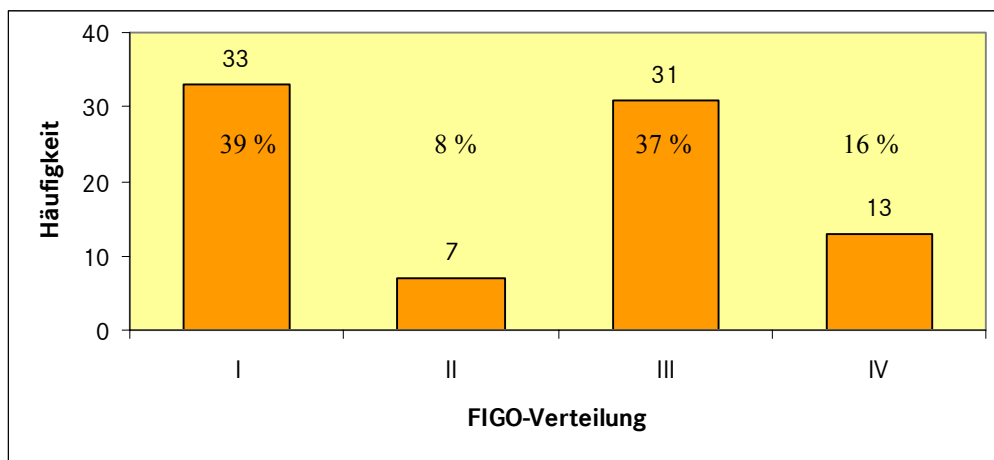


**Abbildung 7: Reproduktiver Status**

## 4.2 Klinik

### 4.2.1 FIGO-Verteilung

Die Zuordnung zum Tumorstadium erfolgte üblicherweise intra- und postoperativ unter Berücksichtigung der histopathologischen Befunde. Zu Fragen der Fernmetastasierung wurden auch bildgebende Verfahren (Ultraschall, CT, MRT) eingesetzt. Bei der Primärdiagnose der Erkrankung befanden sich in der vorliegenden Untersuchung fast gleich viele Patientinnen in einem günstigen Stadium FIGO I (39,3 %, n = 33) wie in einem fortgeschrittenen Stadium FIGO III (36,9 %, n = 31). 15,5 % (n = 13) der Frauen wiesen FIGO-Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf. Deutlich seltener zu beobachten war das Stadium FIGO II (8,3 %, n = 7) (Abbildung 8).



**Abbildung 8: FIGO-Verteilung**

Tabelle 4 zeigt die Patientinnenzahl je FIGO-Stadium und Altersgruppe. Die jüngeren Patientinnen bis 52 Jahre wurden hauptsächlich im Anfangsstadium diagnostiziert (66,7 %). Im mittleren Kollektiv zwischen 52 und 65 Jahre war das häufigste Stadium FIGO III mit 44,2 %. Hingegen befand sich die älteste Gruppe mit über 65 Jahre fast gleich häufig im Stadium FIGO I und III (37,9% und 34,5%).

**Tabelle 4: FIGO-Verteilung innerhalb der Altersgruppen**

|                        |                  |            | FIGO-Stadium |         |          |         | Gesamt |
|------------------------|------------------|------------|--------------|---------|----------|---------|--------|
|                        |                  |            | FIGO I       | FIGO II | FIGO III | FIGO IV |        |
| Alter bei Erstdiagnose | ≤ 52 Jahre       | Häufigkeit | 8            | 1       | 2        | 1       | 12     |
|                        |                  | Anteil [%] | 66,7         | 8,3     | 16,7     | 8,3     | 100    |
|                        | > 52, ≤ 65 Jahre | Häufigkeit | 14           | 4       | 19       | 6       | 43     |
|                        |                  | Anteil [%] | 32,6         | 9,3     | 44,2     | 14,0    | 100    |
|                        | > 65 Jahre       | Häufigkeit | 11           | 2       | 10       | 6       | 29     |
|                        |                  | Anteil [%] | 37,9         | 6,9     | 34,5     | 20,7    | 100    |

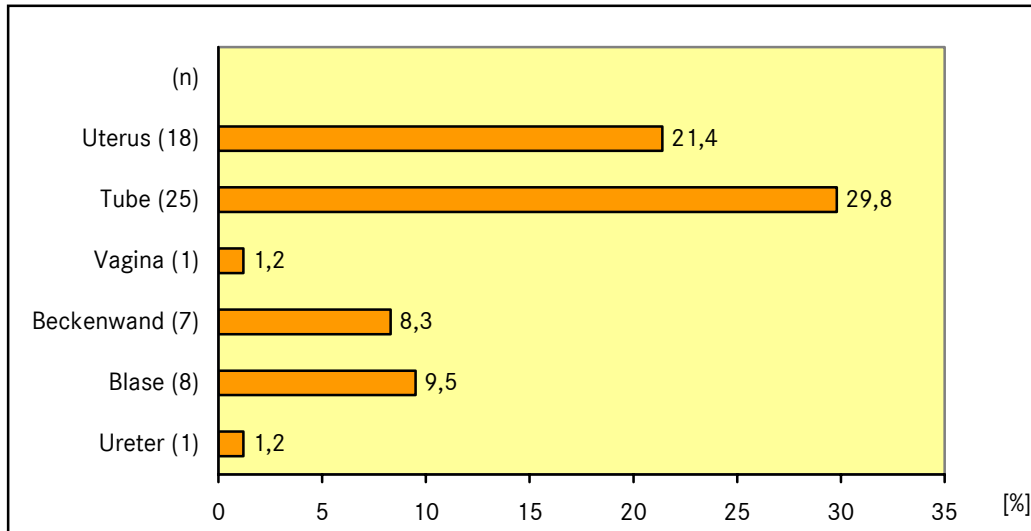
4.2.2 Tumorbefall und Metastasen bei primärem Ovarialkarzinom

In 33 Fällen war der Tumor auf ein Ovar oder beide Ovarien beschränkt (39,3 %). Bei den Primärdiagnosen gehörten neben den Ovarien die Tuben (29,8 %) und der Uterus (21,4 %) zu den am häufigsten im kleinen Becken befallenen Organen. Des Weiteren wurde etwa gleich häufig ein Blasenbefall (9,5 %) oder ein Beckenwandbefall (8,3 %) diagnostiziert. Bei extrapelviner Lokalisation war vor allem das Omentum majus (41,7 %) betroffen. Sehr häufig wurde ebenfalls eine diffuse Peritonealkarzinose beobachtet (39,3 %), z.T. mit Befall des Zwerchfells (20,2 %). In 28,6 % war der Dickdarm, in 20,2 % der Dünndarm befallen. Es ist anzunehmen, dass der Befall des Dickdarms mit einem Befall des Dünndarms korreliert ( $p < 0,001$ ). In Tabelle 5 beziehen sich die prozentualen Anteile auf 60 Fälle mit bekannten Angaben zum Darmbefall.

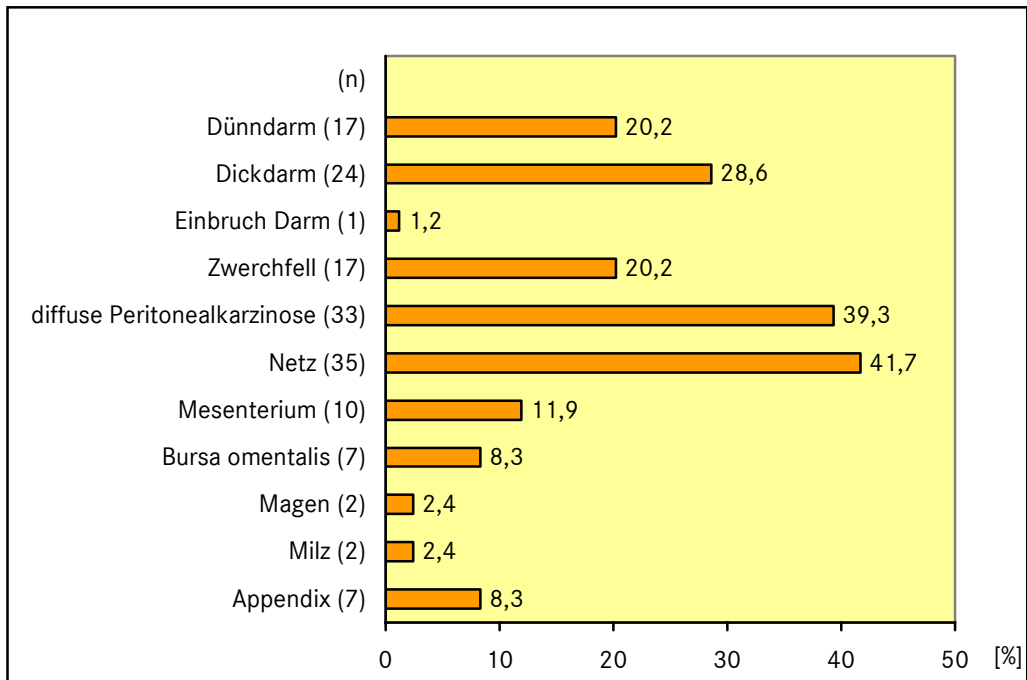
**Tabelle 5: Dünndarm- und Dickdarmbefall ( $p < 0,001$ )**

|                |        |            | Dickdarmbefall |      | Gesamt |
|----------------|--------|------------|----------------|------|--------|
|                |        |            | ja             | nein |        |
| Dünndarmbefall | ja     | Häufigkeit | 15             | 1    | 16     |
|                |        | Anteil [%] | 25             | 1,7  | 26,7   |
|                | nein   | Häufigkeit | 3              | 41   | 44     |
|                |        | Anteil [%] | 5              | 68,3 | 73,3   |
|                | Gesamt | Häufigkeit | 18             | 42   | 60     |
|                |        | Anteil [%] | 30             | 70   | 100    |

Die Ausdehnung des Tumors auf das Mesenterium wurde in 11,9 % beobachtet. In 8,3 % der Fälle wurde ein Befall der Bursa omentalis sowie der Appendix dokumentiert. Ein Befall der Vagina wurde einmal (1,2 %) beobachtet. Betrachtet man den Tumorbefall bei Erstdiagnose aller Patientinnen, zeigt sich, dass hier neben dem Ovar das Netz mit 41,7 % am häufigsten betroffen war, gefolgt von einer diffusen Peritonealkarzinose mit 39,3 %.



**Abbildung 9: Pelviner Tumorbefall verschiedener Organe**



**Abbildung 10: Extrapelviner Tumorbefall verschiedener Organe**

Drei von 30 Patientinnen mit pelviner Lymphknotenexstirpation wiesen einen positiven Lymphknotenstatus auf, wobei in der Regel nur ein Lymphknotensampling vorgenommen wurde. Dabei handelte es sich um zwei Patientinnen mit Stadium FIGO III und eine mit

Stadium FIGO IV, jeweils Differenzierungsgrad G2. In einem dieser Fälle wurde auch Aszites nachgewiesen. Die Patientinnen stammten aus allen drei Altersgruppen. In den übrigen 27 Fällen waren die pelvinen Lymphknoten nicht befallen. In zehn Fällen palpabler pelviner und in allen Fällen paraaortalen Lymphknoten erfolgte beim Primäreingriff keine histologische Sicherung. Da in 16 Fällen bei Stadium FIGO I und in drei Fällen bei Stadium FIGO II keine Lymphonodektomie erfolgte, konnte der Befall nicht ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose wurden in einem Fall Tumorabsiedlungen in die inguinalen Lymphknoten, in einem anderen Fall eine supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen.

Wie bereits erwähnt metastasierte das Ovarialkarzinom am häufigsten diffus intraperitoneal (39,3 %). Von 33 Fällen wurde 24-mal eine diffuse Peritonealkarzinose im Stadium FIGO III beobachtet (72,7 % von 33). Der Zusammenhang zwischen Peritonealkarzinose und FIGO-Stadium III hat sich als signifikant erwiesen ( $p < 0,001$ ).

Von 37 Patientinnen, die Metastasen aufwiesen, war in 27 Fällen nur ein Organ betroffen. Bei jeweils fünf Patientinnen wurden Metastasen an zwei bzw. drei Lokalisationen nachgewiesen. Folgende Kombinationen verschiedener Metastasen lagen vor:

- viermal Leber, diffuse Peritonealkarzinose und maligner Pleuraerguss
- einmal Leber, diffuse Peritonealkarzinose und Milz
- zweimal diffuse Peritonealkarzinose und maligner Pleuraerguss
- einmal Leber und maligner Pleuraerguss
- einmal Leber und diffuse Peritonealkarzinose
- einmal diffuse Peritonealkarzinose und supraklavikuläre Metastasierung

Die häufigste extraperitoneale Lokalisierung bei hämatogener Metastasierung waren die Leber (8,3 %) und bei lymphogener Metastasierung der Nachweis von malignem Pleuraerguss (8,3 %). In zweiter Linie gehörten Magen (2,4 %) und Milz (2,4 %) zu den häufigeren Manifestationen. In zwei Fällen wurde ein Einbruch in ein Hohlorgan beobachtet: in den Darm (1,2 %) sowie in den Ureter (1,2 %).

**Tabelle 6: Metastasenlokalisierung bei Primärdiagnose (Mehrfachnennungen enthalten)**

| <b>Art der Metastasen</b>       | <b>Häufigkeit</b> | <b>Anteil [%]<br/>(Basis: 84)</b> |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| keine                           | 47                | 56,0                              |
| diffuse Peritonealkarzinose     | 33                | 39,3                              |
| intrahepatisch                  | 7                 | 8,3                               |
| maligner Pleuraerguss           | 7                 | 8,3                               |
| Milz                            | 2                 | 2,4                               |
| Magen                           | 2                 | 2,4                               |
| supraklavikuläre Metastasierung | 1                 | 1,2                               |
| Ureter                          | 1                 | 1,2                               |
| inguinale Metastasierung        | 1                 | 1,2                               |
| Einbruch Darm                   | 1                 | 1,2                               |

#### 4.2.3 Aszites

46,0 % des Gesamtkollektives wiesen Aszites auf. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, ist bei FIGO I beim größten Teil der Patientinnen kein Aszites festzustellen (89,3 %). Im Stadium FIGO III und IV mit 59,1 % bzw. 62,5 % waren überwiegend Aszitesmengen > 500 ml zu verzeichnen. Befinden sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen FIGO-Stadium, liegt häufig Aszites vor ( $p < 0,001$ ). In Tabelle 7 wurden nur 63 Fälle mit Aussage zur Aszitesmenge berücksichtigt.

**Tabelle 7: Aszitesverteilung in drei Klassen und FIGO (p < 0,001)**

|          |            | Aszitesmenge |          |          | Gesamt |
|----------|------------|--------------|----------|----------|--------|
|          |            | kein         | ≤ 500 ml | > 500 ml |        |
| FIGO I   | Häufigkeit | 25           | 2        | 1        | 28     |
|          | Anteil [%] | 89,3         | 7,1      | 3,6      | 100    |
| FIGO II  | Häufigkeit | 4            | 1        | 0        | 5      |
|          | Anteil [%] | 80,0         | 20,0     | 0,0      | 100    |
| FIGO III | Häufigkeit | 3            | 6        | 13       | 22     |
|          | Anteil [%] | 13,6         | 27,3     | 59,1     | 100    |
| FIGO IV  | Häufigkeit | 2            | 1        | 5        | 8      |
|          | Anteil [%] | 25,0         | 12,5     | 62,5     | 100    |
| Gesamt   | Häufigkeit | 34           | 10       | 19       | 63     |
|          | Anteil [%] | 54,0         | 15,9     | 30,2     | 100    |

**Tabelle 8: Aszitesverteilung in zwei Klassen und FIGO (p < 0,001)**

|          |            | Aszites |      | Gesamt |
|----------|------------|---------|------|--------|
|          |            | nein    | ja   |        |
| FIGO I   | Häufigkeit | 25      | 7    | 32     |
|          | Anteil [%] | 78,1    | 21,9 | 100    |
| FIGO II  | Häufigkeit | 4       | 1    | 5      |
|          | Anteil [%] | 80      | 20   | 100    |
| FIGO III | Häufigkeit | 3       | 27   | 30     |
|          | Anteil [%] | 10      | 90   | 100    |
| FIGO IV  | Häufigkeit | 2       | 8    | 10     |
|          | Anteil [%] | 20      | 80   | 100    |
| Gesamt   | Häufigkeit | 34      | 43   | 77     |
|          | Anteil [%] | 44,2    | 55,8 | 100    |

In Tabelle 8 sind neben Patientinnen mit Angaben zur Aszitesmenge sowie mit der Angabe „kein Aszites“ auch Patientinnen mit der nicht näher spezifizierten Angabe „Aszites mit unbekannter Menge vorhanden“ erfasst. Diese Auswertung zeigte ebenfalls deutlich, dass im Stadium FIGO III in den meisten Fällen mit Aszites gerechnet werden muss ( $p < 0,001$ ).

Der Zusammenhang zwischen Aszites und dem Tumormarker CA-125 präoperativ wird in Kapitel 4.7 diskutiert.

Bei der Überprüfung des Zusammenhangs von Aszites und Darmbefall zeigte sich, dass Darmbefall häufig von Aszites begleitet wurde. Trat kein Aszites auf, wurde überwiegend auch kein Darmbefall festgestellt ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Aszites und Darmbefall ( $p < 0,001$ )**

|            |        | Aszites    |      | Gesamt |      |
|------------|--------|------------|------|--------|------|
|            |        | nein       | ja   |        |      |
| Darmbefall | nein   | Häufigkeit | 31   | 7      | 38   |
|            |        | Anteil [%] | 49,2 | 11,1   | 60,3 |
|            | ja     | Häufigkeit | 1    | 24     | 25   |
|            |        | Anteil [%] | 1,6  | 38,1   | 39,7 |
|            | Gesamt | Häufigkeit | 32   | 31     | 63   |
|            |        | Anteil [%] | 50,8 | 49,2   | 100  |

#### 4.2.4 Postoperativer Tumorrest

33 von 72 Patientinnen (45,8 %) mit Aussage zum Tumorrest konnten tumorfrei operiert werden (R0-Resektion). Der Einfluss verschiedener Faktoren wie Alter, histologischer Tumortyp, Grading, Aszites, FIGO und Allgemeinzustand (nach ECOG) auf die verbliebene Tumormasse wurde analysiert.

Im Dreialtersgruppenvergleich zeigte sich, dass eine makroskopische Tumorfreiheit bei jüngeren Frauen in der überwiegenden Zahl der Eingriffe erreicht werden konnte (90 %), während bei Patientinnen im Alter über 52 Jahre in mehr als der Hälfte der Fälle ein makroskopischer Tumorrest zurückgelassen werden musste. Dabei stellte sich heraus, dass bei Patientinnen im Alter zwischen 52 und 65 Jahre häufiger ein Tumorrest verblieb als bei Patientinnen über 65 Jahre. Der Zusammenhang zwischen Alter und verbliebener Tumormasse wird in Tabelle 10 deutlich ( $p = 0,037$ ). Im vorliegenden Patientinnengut war ein hohes

Alter oft mit einem reduzierten Allgemeinzustand, erhöhtem Narkoserisiko und fortgeschrittenem Tumorstadium verbunden, so dass eine R0-Resektion nicht immer möglich war. Dennoch wird aus Tabelle 10 ersichtlich, dass man sich auch in fortgeschrittenem Alter um ein maximales Tumorbulking bemühte und sogar der Tumorrest > 2 cm häufiger in der Altersgruppe zwischen 52 und 65 Jahre als bei Patientinnen über 65 Jahre zu finden war.

**Tabelle 10: Tumorrest und Altersgruppen (p = 0,037)**

|                               |                  |            | Tumorrest       |        |        | Gesamt |
|-------------------------------|------------------|------------|-----------------|--------|--------|--------|
|                               |                  |            | makr. tumorfrei | ≤ 2 cm | > 2 cm |        |
| <b>Alter bei Erstdiagnose</b> | ≤ 52 Jahre       | Häufigkeit | 9               | 0      | 1      | 10     |
|                               |                  | Anteil [%] | 90,0            | 0,0    | 10,0   | 100    |
|                               | > 52, ≤ 65 Jahre | Häufigkeit | 13              | 11     | 14     | 38     |
|                               |                  | Anteil [%] | 34,2            | 28,9   | 36,8   | 100    |
|                               | > 65 Jahre       | Häufigkeit | 11              | 5      | 8      | 24     |
|                               |                  | Anteil [%] | 45,8            | 20,8   | 33,3   | 100    |
| <b>Gesamt</b>                 | Häufigkeit       | 33         | 16              | 23     | 72     |        |
|                               | Anteil [%]       | 45,8       | 22,2            | 31,9   | 100    |        |

Der Einfluss des histologischen Tumortyps auf den verbliebenen Tumorrest hat sich als nicht signifikant erwiesen (p = 0,97).

Dagegen korreliert der Aszites mit der verbliebenen postoperativen Tumormasse (p < 0,001). Patientinnen, die tumorfrei operiert werden konnten, hatten überwiegend keinen Aszites. Frauen mit einer Aszitesmenge ≤ 500 ml haben im Allgemeinen eine höhere Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion zu erzielen als die Gruppe mit Aszites > 500 ml (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Tumorrest und Aszites ( $p < 0,001$ )**

|                  |                                |                   | Aszitesmenge |          |          | Gesamt |
|------------------|--------------------------------|-------------------|--------------|----------|----------|--------|
|                  |                                |                   | kein         | ≤ 500 ml | > 500 ml |        |
| <b>Tumorrest</b> | <b>makroskopisch tumorfrei</b> | <b>Häufigkeit</b> | 24           | 2        | 1        | 27     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 44,4         | 3,7      | 1,9      | 50     |
|                  | <b>≤ 2 cm</b>                  | <b>Häufigkeit</b> | 2            | 3        | 5        | 10     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 3,7          | 5,6      | 9,3      | 18,5   |
|                  | <b>&gt; 2 cm</b>               | <b>Häufigkeit</b> | 1            | 4        | 12       | 17     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 1,9          | 7,4      | 22,2     | 31,5   |
|                  | <b>Gesamt</b>                  | <b>Häufigkeit</b> | 27           | 9        | 18       | 54     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 50           | 16,7     | 33,3     | 100    |

In Bezug auf verschiedene FIGO-Stadien zeigte sich, dass alle Patientinnen im Stadium FIGO I makroskopisch tumorfrei operiert werden konnten. Hingegen musste innerhalb des Kollektives mit Stadium FIGO III bei 93 % der Operierten ein Tumorrest belassen werden. Bei 44,8 % der Frauen handelte es sich um R2-Resektionen (> 2 cm). Hinsichtlich des Tumorrestes im Stadium FIGO IV wurde bei keiner Patientin eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 12). Im fortgeschrittenen Stadium ist die Chance auf vollständige Tumorreduktion somit gering.

**Tabelle 12: Tumorrest und FIGO (p < 0,001)**

|          |            | Tumorrest               |        |               |        | Gesamt |
|----------|------------|-------------------------|--------|---------------|--------|--------|
|          |            | makroskopisch tumorfrei | ≤ 1 cm | > 1 cm ≤ 2 cm | > 2 cm |        |
| FIGO I   | Häufigkeit | 30                      | 0      | 0             | 0      | 30     |
|          | Anteil [%] | 100                     | 0      | 0             | 0      | 100    |
| FIGO II  | Häufigkeit | 1                       | 0      | 1             | 0      | 2      |
|          | Anteil [%] | 50                      | 0      | 50            | 0      | 100    |
| FIGO III | Häufigkeit | 2                       | 5      | 9             | 13     | 29     |
|          | Anteil [%] | 6,9                     | 17,2   | 31,0          | 44,8   | 100    |
| FIGO IV  | Häufigkeit | 0                       | 0      | 1             | 10     | 11     |
|          | Anteil [%] | 0                       | 0      | 9,1           | 90,9   | 100    |
| Gesamt   | Häufigkeit | 33                      | 5      | 11            | 23     | 72     |
|          | Anteil [%] | 45,8                    | 6,9    | 15,3          | 31,9   | 100    |

Aus Tabelle 13 ist weiterhin ersichtlich, dass Patientinnen mit verbliebenem Tumorrest häufiger schlecht differenzierte Tumore (G3) aufwiesen. Bei hoch- und mittelgradig differenzierten Tumoren ist die Verteilung mit und ohne Tumorrest etwa ausgeglichen (p = 0,009).

**Tabelle 13 Tumorrest und Grading (p = 0,009)**

|                         |            | Grading     |           |        |
|-------------------------|------------|-------------|-----------|--------|
|                         |            | Grading 1-2 | Grading 3 | Gesamt |
| makroskopisch tumorfrei | Häufigkeit | 27          | 2         | 29     |
|                         | Anteil [%] | 40,3        | 3,0       | 43,3   |
| Tumorrest               | Häufigkeit | 25          | 13        | 38     |
|                         | Anteil [%] | 37,3        | 19,4      | 56,7   |
| Gesamt                  | Häufigkeit | 52          | 15        | 67     |
|                         | Anteil [%] | 77,6        | 22,4      | 100    |

Die Zusammenhänge zwischen verbliebener Tumormasse und Allgemeinzustand werden im nächsten Kapitel beschrieben.

#### 4.2.5 Allgemeinzustand

Am häufigsten lag ein Aktivitätsindex 2 nach ECOG vor. Keine der 49 Patientinnen, zu denen eine ECOG-Beurteilung vorlag, war 100 % krankheitsbedingt bettlägerig (ECOG 4).

Tabelle 14 stellt die Zusammenhänge zwischen Allgemeinzustand und FIGO-Stadien dar (p = 0,001).

Im Zweigruppenvergleich befanden sich Frauen mit normaler körperlicher Aktivität in weniger fortgeschrittenen Stadien (FIGO I oder II). Im Gegensatz hierzu waren Patientinnen im reduzierten Allgemeinzustand (ECOG 2 und 3) überwiegend in Stadien FIGO III und IV zu finden.

**Tabelle 14: Allgemeinzustand nach ECOG und FIGO (p = 0,001)**

|                        |                   | Allgemeinzustand nach ECOG |        |        |        | Gesamt |
|------------------------|-------------------|----------------------------|--------|--------|--------|--------|
|                        |                   | ECOG 0                     | ECOG 1 | ECOG 2 | ECOG 3 |        |
| <b>FIGO I und II</b>   | <b>Häufigkeit</b> | 7                          | 9      | 6      | 1      | 23     |
|                        | <b>Anteil [%]</b> | 30,4                       | 39,1   | 26,1   | 4,3    | 100    |
| <b>FIGO III und IV</b> | <b>Häufigkeit</b> | 0                          | 5      | 15     | 6      | 26     |
|                        | <b>Anteil [%]</b> | 0                          | 19,2   | 57,7   | 23,1   | 100    |
| <b>Gesamt</b>          | <b>Häufigkeit</b> | 7                          | 14     | 21     | 7      | 49     |
|                        | <b>Anteil [%]</b> | 14,3                       | 28,6   | 42,9   | 14,3   | 100    |

Bei der Gegenüberstellung verschiedener Altersgruppen fiel auf, dass alle Patientinnen über 52 Jahre sich häufiger in einem Allgemeinzustand ECOG 2 befanden als jüngere Patientinnen ( $p = 0,034$ ) (Tabelle 15).

**Tabelle 15: Allgemeinzustand nach ECOG und Alter ( $p = 0,034$ )**

|  |                   | Allgemeinzustand nach ECOG |        |        |        | Gesamt |
|--|-------------------|----------------------------|--------|--------|--------|--------|
|  |                   | ECOG 0                     | ECOG 1 | ECOG 2 | ECOG 3 |        |
| <b>Alter<br/>≤ 52<br/>Jahre</b>          | <b>Häufigkeit</b> | 2                          | 6      | 1      | 0      | 9      |
|  | <b>Anteil [%]</b> | 22,2                       | 66,7   | 11,1   | 0      | 100    |
| <b>Alter<br/>&gt; 52, ≤ 65<br/>Jahre</b> | <b>Häufigkeit</b> | 4                          | 5      | 15     | 3      | 27     |
|  | <b>Anteil [%]</b> | 14,8                       | 18,5   | 55,6   | 11,1   | 100    |
| <b>Alter<br/>&gt; 65<br/>Jahre</b>       | <b>Häufigkeit</b> | 1                          | 3      | 5      | 4      | 13     |
|  | <b>Anteil [%]</b> | 7,7                        | 23,1   | 38,5   | 30,8   | 100    |
| <b>Gesamt</b>                            | <b>Häufigkeit</b> | 7                          | 14     | 21     | 7      | 49     |
|  | <b>Anteil [%]</b> | 14,3                       | 28,6   | 42,9   | 14,3   | 100    |

Bei Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) bzw. leicht reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 1) konnte eine makroskopische Tumorfreiheit signifikant häufiger erreicht werden. Hingegen wiesen die Frauen mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2 und 3) in höherem Maße verbliebene Tumorreste auf ( $p = 0,029$ ) (Tabelle 16).

**Tabelle 16: Allgemeinzustand nach ECOG und Tumorrest (p = 0,029)**

|        |            | Tumorrest          |        |                  |        | Gesamt |
|--------|------------|--------------------|--------|------------------|--------|--------|
|        |            | makr.<br>tumorfrei | ≤ 1 cm | > 1cm,<br>≤ 2 cm | > 2 cm |        |
| ECOG 0 | Häufigkeit | 7                  | 0      | 0                | 0      | 7      |
|        | Anteil [%] | 100                | 0,0    | 0,0              | 0,0    | 100    |
| ECOG 1 | Häufigkeit | 9                  | 1      | 2                | 2      | 14     |
|        | Anteil [%] | 64,3               | 7,1    | 14,3             | 14,3   | 100    |
| ECOG 2 | Häufigkeit | 6                  | 3      | 3                | 8      | 20     |
|        | Anteil [%] | 30,0               | 15,0   | 15,0             | 40,0   | 100    |
| ECOG 3 | Häufigkeit | 1                  | 0      | 1                | 5      | 7      |
|        | Anteil [%] | 14,3               | 0,0    | 14,3             | 71,4   | 100    |
| Gesamt | Häufigkeit | 23                 | 4      | 6                | 15     | 48     |
|        | Anteil [%] | 47,9               | 8,3    | 12,5             | 31,3   | 100    |

### 4.3 Therapie

#### 4.3.1 Operative Therapie

Ein operativer Primäreingriff wurde bei allen 84 Patientinnen durchgeführt. Bei 15 Patientinnen wurde eine Komplettierungsoperation vorgenommen. Eine Patientin wurde zweimal operiert. In 18 Fällen war eine Rezidivoperation erforderlich, davon 17-mal bei einem Erstrezidiv und einmal - bei Verzicht auf eine Operation beim Erstrezidiv - bei einem Zweitrezidiv. Bei zwei Patientinnen wurde im Falle eines Zweitrezidives ein Zweitrezidiveingriff nach vorausgegangener Erstrezidivoperation vorgenommen. Bei neun Patientinnen wurde in insgesamt elf Fällen ein Palliativeingriff durchgeführt (Tabelle 17).

**Tabelle 17: Verteilung der Operationen**

| Ort              | Primäreingriff |            | Komplettierungsingriff |            | Rezidiv-ingriff 1 |            | Rezidiv-ingriff 2 |            | Palliativeingriff |            |
|------------------|----------------|------------|------------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
|                  | Häufigkeit     | Anteil [%] | Häufigkeit             | Anteil [%] | Häufigkeit        | Anteil [%] | Häufigkeit        | Anteil [%] | Häufigkeit        | Anteil [%] |
| KHF <sup>1</sup> | 81             | 96,4       | 15                     | 93,8       | 14                | 77,8       | 1                 | 50         | 10                | 90,9       |
| extern           | 3              | 3,6        | 1                      | 6,2        | 4                 | 22,2       | 1                 | 50         | 1                 | 9,1        |
| <b>Gesamt</b>    | <b>84</b>      | <b>100</b> | <b>16</b>              | <b>100</b> | <b>18</b>         | <b>100</b> | <b>2</b>          | <b>100</b> | <b>11</b>         | <b>100</b> |

#### Primäreingriffe

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die operativen Maßnahmen, die im Rahmen des Primäreingriffes durchgeführt wurden.

Die tabellarische Darstellung zeigt, dass nicht bei allen Patientinnen eine Adnektomie beim Primäreingriff vorgenommen wurde (92,3 %). Bei einer 76-jährigen Patientin (FIGO III) mit hohem kardialen Risiko und Befall des gesamten kleinen Beckens wurde die Operation auf eine Tumorexstirpation beschränkt. In einem anderen Fall handelte es sich um eine 64-jährige Patientin (FIGO IV) in inoperablem Zustand und mit Kreislaufproblemen, bei der nur eine Omentektomie durchgeführt wurde. Bei einer 59-jährigen Patientin (FIGO III) wurde der operative Eingriff als Probelaparotomie mit Tumorexstirpation wegen hohen Narkoserisikos und eines inoperablen Situs beendet. Bei drei Patientinnen (zweimal FIGO III, einmal FIGO IV, zweimal nach vorausgegangener Chemotherapie) wurde eine Adnektomie im Rahmen der

<sup>1</sup> Krankenhaus im Friedrichshain

Komplettierungsoperation innerhalb von einem bzw. vier Monaten nach dem Primäreingriff vorgenommen.

**Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der operativen Prozeduren beim Primäreingriff (Mehrfachnennungen enthalten)**

| <b>Operationsart</b>                                  | <b>Anzahl</b> | <b>Anteil [%]<br/>(Basis: 84)</b> |
|---|---------------|-----------------------------------|
| Hysterektomie   | 53            | 63,1                              |
| Adnektomie  | 78            | 92,3                              |
| Omentektomie  | 64            | 76,2                              |
| Pelvine Lymphknotenexstirpation                       | 30            | 35,7                              |
| Dünndarmresektion                                     | 3             | 3,6                               |
| Dickdarmresektion                                     | 9             | 10,7                              |
| Anus praeter  | 7             | 8,3                               |
| Deperitonealisierung                                  | 1             | 1,2                               |
| Tumorexstirpation                                     | 6             | 7,1                               |
| Tumordebulking  | 14            | 16,7                              |
| Appendektomie   | 30            | 35,7                              |
| Partielle Kolpektomie (bei simultanem Zervixkarzinom) | 1             | 1,2                               |
| Explorative Laparotomie/Laparoskopie                  | 3             | 3,6                               |

Bei Primäreingriffen gehörte eine Omentektomie (76,2 %) und Hysterektomie (63,1 %) neben einer Adnektomie (92,3 %) zu den am häufigsten durchgeführten Maßnahmen. Die Resektion des Dickdarmes wurde bei 10,7 % nötig. Eine Anus praeter-Anlage ist in 8,3 % der Fälle erfolgt. Seltener wurden Dünndarmresektionen durchgeführt (3,6 %). In sieben Fällen wurde eine Darmresektion vorgenommen, in drei Fällen sogar zweimal. Insgesamt erfolgte bei zehn Patientinnen (11,9 %) während des Primäreingriffes eine Darmresektion. Bei 16,7 % erfolgte ein Tumordebulking.

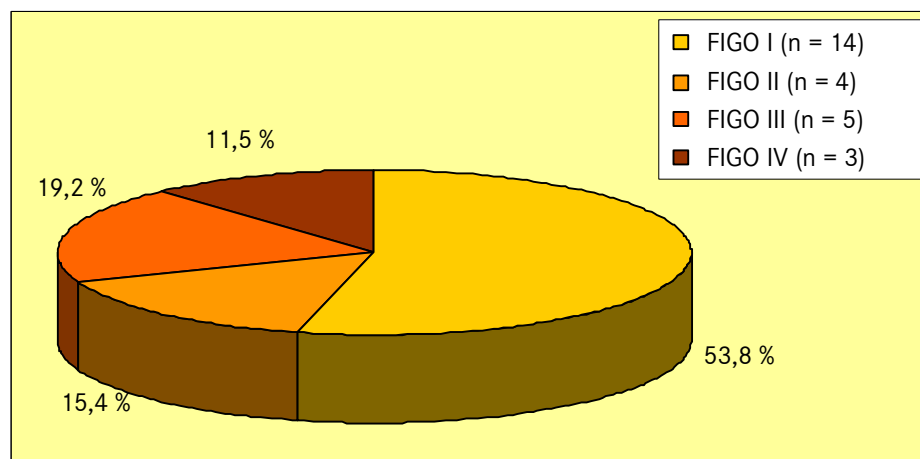
Bei 35,7 % der Patientinnen wurde eine pelvine Lymphonodektomie vorgenommen, wobei mindestens zwei Lymphknoten, maximal 28 Lymphknoten, durchschnittlich 9,6 und im Median sieben Lymphknoten entfernt wurden. Betrachtet man die verschiedenen FIGO-

Stadien, wird ersichtlich, dass in weniger fortgeschrittenen Stadien häufiger pelvine Lymphknoten exstirpiert wurden. Im Stadium FIGO III und IV wurde bei fast 80 % der Patientinnen keine Lymphonodektomie durchgeführt ( $p = 0,009$ ) (Tabelle 19).

**Tabelle 19: Anzahl entfernter pelviner Lymphknoten und FIGO-Stadien ( $p = 0,009$ )**

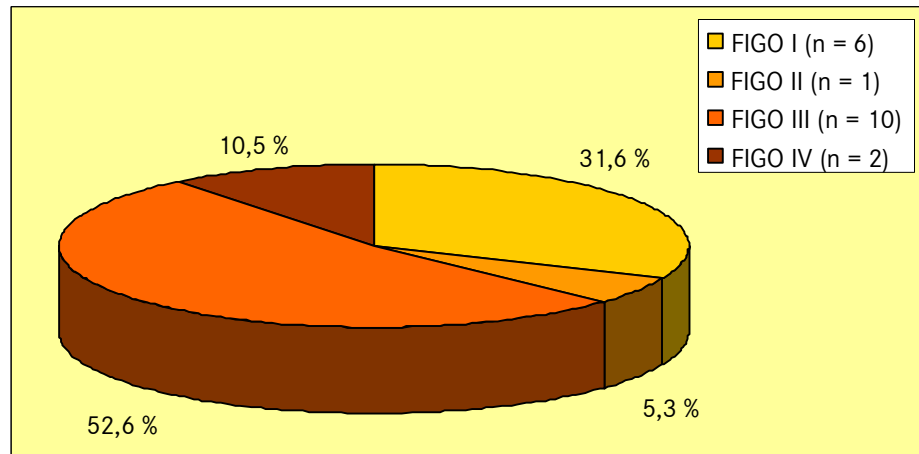
|                 |            | Anzahl entfernter Lymphknoten |          |       | Gesamt |
|-----------------|------------|-------------------------------|----------|-------|--------|
|                 |            | keine                         | $\leq 9$ | $> 9$ |        |
| FIGO I und II   | Häufigkeit | 19                            | 13       | 8     | 40     |
|                 | Anteil [%] | 47,5                          | 32,5     | 20    | 100    |
| FIGO III und IV | Häufigkeit | 35                            | 5        | 4     | 44     |
|                 | Anteil [%] | 79,5                          | 11,4     | 9,1   | 100    |
| Gesamt          | Häufigkeit | 54                            | 18       | 12    | 84     |
|                 | Anteil [%] | 64,3                          | 21,4     | 14,3  | 100    |

Bei 31 % der primär operierten Patientinnen ( $n = 26$ ) wurde eine Standardoperation mit Adnektomie, Hysterektomie, Omentektomie, pelviner Lymphknotenexstirpation mit oder ohne Appendektomie durchgeführt. Am häufigsten erfolgte der Standardeingriff im Stadium FIGO I (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Standardeingriffe unterteilt nach FIGO**

Bei 22,6 % des gesamten Patientengutes ( $n = 19$ ) wurde lediglich eine Adnektomie, Hysterektomie und Omentektomie vorgenommen (Abbildung 12).



**Abbildung 12: Adnektomie, Hysterektomie und Omentektomie unterteilt nach FIGO**

**Tabelle 20: Standardoperationen mit und ohne Lymphonodektomie unterteilt nach FIGO**

| FIGO | Gesamt<br>anzahl je<br>FIGO | Standardoperationen<br>mit Lymphonodek-<br>tomie |            | Standardoperationen<br>ohne Lymphonodek-<br>tomie |            | Gesamt     |            |
|------|-----------------------------|--|------------|---|------------|------------|------------|
|      |                             | Häufigkeit                                       | Anteil [%] | Häufigkeit  | Anteil [%] | Häufigkeit | Anteil [%] |
| I    | 33                          | 14   | 42,4       | 6   | 18,2       | 20         | 60,6       |
| II   | 7                           | 4  | 57,1       | 1   | 14,3       | 5          | 71,4       |
| III  | 31                          | 5  | 16,1       | 10  | 32,3       | 15         | 48,4       |
| IV   | 13                          | 3  | 23,1       | 2   | 15,4       | 5          | 38,5       |

Die Häufigkeit der Standardoperationen mit und ohne Lymphonodektomie in Abhängigkeit von den FIGO-Stadien wird in Tabelle 20 deutlich. Der prozentuale Anteil bezieht sich jeweils auf die Anzahl der Fälle je FIGO-Stadium.

9,5 % der Patientinnen (n = 8) wurden vor der Tumoroperation aus anderen Gründen hysterektomiert. Eine der Patientinnen befand sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose im Stadium FIGO III. Bei ihr wurde eine Adnektomie und Tumordebulking vorgenommen. Alle anderen wiesen ein Stadium FIGO I auf. Zwei Patientinnen aus dieser Gruppe wurden im Rahmen der Tumoroperation adnektomiert. Bei zwei weiteren erfolgte zusätzlich eine Omentektomie. Bei den restlichen Patientinnen nach Hysterektomie wurde eine Operation in einem größerem Umfang mit Adnektomie, Omentektomie, pelviner Lymphknotenexstirpation und ggf. Appendektomie durchgeführt.

### Postoperativer Tumorrest

Bei 33 von 72 Patientinnen mit Angaben zum Tumorrest konnte eine R0-Resektion erreicht werden (45,8 %).

Ein maximales Tumordebulking mit kurativer Zielsetzung bzw. eine Standardoperation mit Einbeziehung von Adnektomie, Hysterektomie, Netzresektion, pelviner Lymphonodektomie und ggf. Appendektomie konnten nicht immer erzielt werden. Häufige Ursachen dafür waren ein hohes Alter der Patientin und damit verbundener reduzierter Allgemeinzustand oder ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit inoperablem Befund. Diese Prädilektionsstellen waren der Oberbauch (Leber und subphrenischer Bereich), der Darm inklusive Mesenterium, das Retroperitoneum bis in die Nierengegend oder der Douglassche Raum. Bei kardialen Problemen bzw. erhöhtem Narkoserisiko wurde eine chirurgische Intervention ebenfalls nur in einem kleineren Umfang vorgenommen. Die internistischen Probleme traten zunehmend mit fortgeschrittenem Alter auf.

In fünf Fällen ergab die Schnellschnittuntersuchung lediglich einen Borderlinetumor. Daher erfolgte keine Omentektomie und komplette Lymphonodektomie. Bei einer anderen Patientin konnte der Verdacht auf Pankreaskopfkarzinom auch beim Schnellschnitt nicht ausgeräumt werden. Bei dieser Patientin wurde eine Adnektomie, Omentektomie sowie ein Versuch des Tumordebulking vorgenommen. Bei einer weiteren Patientin, deren introperativer Situs einer Endometriose entsprach, konnte im Schnellschnitt keine Diagnose gestellt werden. Deswegen wurde eine Operation im reduzierten Umfang durchgeführt. Ein inkompletter Primäreingriff wurde ebenfalls bei einer Patientin wegen Ileus bei eitriger Peritonitis nach Perforation einer Ovarialzyste durchgeführt. Es erfolgte eine Adnektomie, Dickdarmresektion und Anlage eines Anus praeters. In allen genannten Fällen ergab der endgültige histologische Befund ein Ovarialkarzinom.

Zwei Patientinnen hatten präoperativ die Anlage eines Anus praeters abgelehnt. Der Versuch einer R0-Resektion konnte daher nicht angestrebt werden. Andere Gründe für einen inkompletten Primäreingriff oder für verbliebene Tumormasse waren erhöhte allgemeine Blutungsneigung, Gerinnungsstörungen oder erheblicher Blutverlust mit Ablehnung der Bluttransfusion aus Glaubensgründen.

**Tabelle 21: Gründe für unvollständige Tumorentfernung**

| # | Ursache   |
|---|---|
| 1 | Hohes Alter bei reduziertem Allgemeinzustand                      |
| 2 | Fortgeschrittenes Tumorstadium mit nicht operablen Lokalisationen |
| 3 | Kardiale Probleme/erhöhtes Narkoserisiko                          |
| 4 | Borderline Tumor/anderer Tumor laut Schnellschnittuntersuchung    |
| 5 | Eingriff bei akutem Abdomen                                       |
| 6 | Erhöhte allgemeine Blutungsneigung/ Gerinnungsstörungen           |
| 7 | Ablehnung eines Anus praeters                                     |
| 8 | Ablehnung von Bluttransfusionen                                   |

#### Harnstauung

Bei einer der Patientinnen mit beidseitiger Hydronephrose wurde präoperativ eine einseitige perkutane Nephrostomie gelegt. Die andere Niere wurde wegen eines nur geringen Funktionsanteils nicht abgeleitet. Als Ursache für die Harnstauung kam das Ovarialkarzinom in Betracht. Bei einer anderen Patientin mit stummer Niere aufgrund tumoröser Beteiligung des Ureters wurde auf eine Nephrektomie wegen erhöhten Operationsrisikos und ungünstiger anatomischer Lage verzichtet. Harnstauungsnieren infolge eines Abflusshindernisses durch Tumorkompression wurden bei vier weiteren Patientinnen beobachtet. Weitere zwei Patientinnen befanden sich im Stadium der kompensierten Retention bei Niereninsuffizienz. Zwei Patientinnen hatten eine Schrumpfniere unklarer Genese.

#### Komplettierungsoperation

Nach inkomplettem Ersteingriff wurde bei 15 Patientinnen eine Komplettierungsoperation oder ein sekundäres Debulking vorgenommen, bei einer Patientin sogar zweimal. In der folgenden Zusammenstellung wurden die Komplettierungseingriffe vor der geplanten Chemotherapie, die Interventionseingriffe nach vorausgegangener Chemotherapie (drei bis sechs Zyklen) sowie sekundäres Debulking bei Tumorpersistenz oder Progress zusammengefasst (Tabelle 22). In Tabelle 22 gibt „Tumorrest 1“ die Tumorgöße nach dem Primäreingriff, „Tumorrest 2“ die nach der Komplettierungsoperation an. Bis auf eine Patientin mit Stadium FIGO I befanden sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III oder IV). Die meisten Patientinnen waren in der Altersgruppe zwischen 52 und 65 Jahre. Drei der Patientinnen waren unter 52 Jahre alt und zwei über 65. In zehn Fällen war nach vorausgegangener Chemotherapie mindestens eine Partialremission des Tumors klinisch nachweisbar, davon lag in fünf Fällen eine klinische Komplettremission vor. Diese Gruppe mit mindes-

tens einer Partialremission profitierte von einem Zweiteingriff in sieben Fällen, in denen eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Eine Patientin wurde bereits beim Ersteingriff im Stadium FIGO I makroskopisch tumorfrei operiert. Im Rahmen der Komplettierungsoperation erhielt diese Patientin eine Omentektomie und pelvine Lymphonodektomie. In vier Fällen wurde das Tumordebulking bei Progredienz und in einem Fall bei „stable disease“ vorgenommen. In diesen fünf Fällen war keine nennenswerte Tumorreduktion möglich.

Am häufigsten wurden im Rahmen des Komplettierungseingriffes eine Hysterektomie und eine pelvine Lymphonodektomie (jeweils siebenmal) durchgeführt. Mit absteigender Häufigkeit erfolgte eine Adnektomie (fünfmal), Omentektomie (dreimal) und Appendektomie (zweimal). Andere Maßnahmen wurden höchstens einmal angewandt. Bei einer der Patientinnen wurde eine Nephrektomie vorgenommen, die als Folge der Durchtrennung des Harnleiters notwendig wurde. Beim Versuch der Rekonstruktion des Harnleiterdefektes kam es zu einer lebensbedrohlichen Blutung.

**Tabelle 22: Zusammenstellung der Prozeduren bei Primär- und bei Komplettierungseingriff**

| # | Alter [a] | FIGO | Art des Primäreingriffes  | Tumorrest 1 [cm] | Zeitintervall [Monat] <sup>2</sup> | Chemotherapie | Art der Komplettierungsoperation   | Tumorrest 2 [cm] |
|---|-----------|------|---|------------------|------------------------------------|---------------|--|------------------|
| 1 | 56        | III  | Omentektomie<br>Dickdarmresektion<br>Anus praeter                                     | > 2              | 1                                  | keine         | Adnektomie   | > 2              |
| 2 | 57        | III  | Adnektomie<br>Omentektomie<br>Dünndarmresektion<br>Dickdarmresektion<br>Appendektomie | ≤ 1              | 7                                  | ja            | Hysterektomie  | makr. 0          |
| 3 | 64        | III  | Adnektomie<br>Tumorebulking   | ≤ 2              | 9                                  | ja            | Hysterektomie<br>Omentektomie<br>pelv.<br>Lymphonodektomie<br>Tumorexstirpation<br>Appendektomie | ≤ 2              |
| 4 | 53        | III  | Hysterektomie<br>Adnektomie<br>Omentektomie<br>Appendektomie                          | ≤ 1              | 6                                  | ja            | pelv.<br>Lymphonodektomie<br>paraort.<br>Lymphonodektomie<br>Nephrektomie                        | makr. 0          |
| 5 | 49        | III  | Explorative Lap.<br>Omentektomie  | > 2              | 4                                  | ja            | Hysterektomie<br>Adnektomie  | > 2              |
|   |           |      |   |                  | 9                                  | ja            | Tumorexstirpation  | makr. 0          |
| 6 | 61        | III  | Hysterektomie<br>Adnektomie<br>Omentektomie<br>Dickdarmresektion<br>Anus praeter      | ≤ 2              | 10                                 | ja            | Appendektomie<br>Rückverlegung des<br>Anus praeters  | makr. 0          |
| 7 | 51        | IV   | Adnektomie<br>Dickdarmresektion<br>Anus praeter                                       | unbekannt        | 8                                  | ja            | Hysterektomie<br>Omentektomie<br>pelv.<br>Lymphonodektomie                                       | makr. 0          |

<sup>2</sup> Primär- bis Komplettierungseingriff

Fortsetzung Tabelle 22: Zusammenstellung der Prozeduren bei Primär- und bei Komplettierungseingriff

| #  | Alter [a] | FIGO | Art des Primäreingriffes   | Tumorrest 1 [cm] | Zeitintervall [Monat] | Chemotherapie | Art der Komplettierungsoperation                                   | Tumorrest 2 [cm] |
|----|-----------|------|--|------------------|-----------------------|---------------|--|------------------|
| 8  | 61        | III  | Hysterektomie<br>Adnektomie<br>Omentektomie<br>Appendektomie   | ≤ 2              | 7                     | ja            | pelv.<br>Lymphonodektomie  | ≤ 1              |
| 9  | 58        | III  | Adnektomie einseitig<br>Omentektomie   | > 2              | 7                     | ja            | Hysterektomie<br>Adnektomie einseitig<br>Tumoredebulking           | makr. 0          |
| 10 | 45        | I    | Hysterektomie<br>Adnektomie  | makr.<br>0       | 7                     | ja            | Omentektomie<br>pelv.<br>Lymphonodektomie                          | makr.0           |
| 11 | 62        | IV   | Adnektomie einseitig<br>Omentektomie<br>Dünndarmresektion<br>Dickdarmresektion<br>Anus praeter         | ≤ 2              | 5                     | ja            | Hysterektomie<br>Adnektomie einseitig<br>pelv.<br>Lymphonodektomie | makr. 0          |
| 12 | 66        | IV   | Explorative Lap.   | > 2              | 4                     | ja            | Hysterektomie<br>Adnektomie<br>pelv.<br>Lymphonodektomie           | makr. 0          |
| 13 | 77        | III  | Adnektomie<br>Omentektomie   | ≤ 2              | 19                    | ja            | Tumorexstirpation<br>Tumoredebulking                               | ≤ 2              |
| 14 | 61        | III  | Hysterektomie<br>Adnektomie<br>Omentektomie<br>Anus praeter<br>Deperitonealisierung<br>Tumoredebulking | > 2              | 7                     | ja            | Tumorexstirpation  | unbekannt        |
| 15 | 60        | IV   | Hysterektomie<br>Adnektomie<br>Omentektomie<br>Tumorexstirpation                                       | unbekannt        | 5                     | ja            | Tumorexstirpation<br>Kolpotomie                                    | unbekannt        |

## Palliative Eingriffe

Zur Beseitigung bestehender Symptome ohne das Ovarialkarzinom heilen zu können, wurden palliative Eingriffe durchgeführt. Sie waren bei neun Patientinnen erforderlich (Tabelle 23), wobei eine Patientin innerhalb von fünf Wochen dreimal palliativ operiert wurde. Am häufigsten kam es in der palliativen Situation zur Ausbildung eines Ileus, der eine Darm-entlastung erforderlich machte.

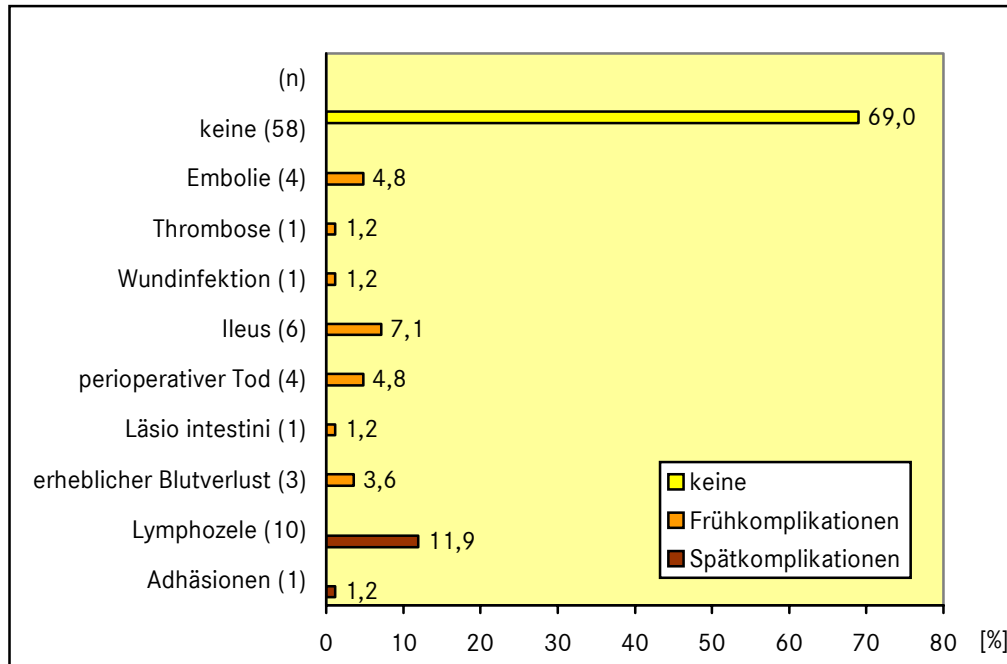
**Tabelle 23: Indikation und Art der palliativen Operationen**

| # | Palliativeingriff  | Indikation   |
|---|--|--|
| 1 | Explorative Laparotomie  | V. a. Inkarzerierung einer Narbenhernie bei beg. Ileus, inoperabler Befund |
| 2 | Explorative Laparotomie, Adhäsiolyse, A. hepatica-Portanlage, Cholezystektomie | Lebermetastasierung, Cholezystolithiasis                                   |
| 3 | Laparoskopische Adhäsiolyse  | Subileus, Koprostase   |
| 4 | Anlage eines Anus praeters   | Dünndarmileus  |
| 5 | Anlage eines Anus praeters   | Dünndarmileus  |
| 5 | Ileoascendostomie, Enteroanastomose  | Dünndarmileus  |
| 5 | Anlage eines Anus praeters   | Dünndarmileus, Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis                        |
| 6 | Thorakoskopie, Pleurodese, Adhäsiolyse   | maligner Pleuraerguss bei Pleurakarzinose                                  |
| 7 | Anlage eines Anus praeters   | Dickdarmileus  |
| 8 | Ileotransversostomie   | Dünndarmileus  |
| 9 | Jejunoascendostomie  | Dünndarmileus  |

## Intra- und postoperative Komplikationen

Bei 69 % der Patientinnen traten keine Komplikationen auf. In 26 Fällen (31 %) waren Komplikationen zu verzeichnen wobei in Früh- und Spätkomplikationen unterschieden wurde. Als Frühkomplikationen galten alle während des Primäreingriffs und bis zu 31 Tage postoperativ aufgetreten Komplikationen, als Spätkomplikationen alle in einem späteren Zeitraum bis zu acht Monate. Vier von 26 Patientinnen hatten zwei Komplikationen. Die häufigsten Frühkomplikationen waren Ileus (7,1 %) sowie Embolie und Tod (jeweils 4,8 %). Als „erheblicher

Blutverlust“ wurde ein Blutverlust > 1500 ml bezeichnet. Zu den häufigsten Spätkomplika-tionen zählten Lymphozelen (11,9 %) (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Intra- und postoperative Früh- und Spätkomplikationen**

Vier der 84 operierten Patientinnen verstarben innerhalb der ersten 31 postoperativen Tage. Dies entspricht einer perioperativen Mortalität von 4,8 %. Bei der ersten Patientin kam es zu einer rezidivierenden, foudroyanten Lungenembolie, die zum Tod am 16. postoperativen Tag führte. Eine zweite Patientin verstarb am dritten postoperativen Tag infolge eines akuten Links-/Rechtsherzversagens aufgrund einer bekannten chronisch-ischämischen Herzkrankheit. Die dritte Patientin verstarb innerhalb von elf Tagen nach dem Eingriff aufgrund eines ausgedehnten Tumorbefalls des gesamten Abdomens. Der postoperative Tumorrest war > 2 cm. Die letzte Patientin entwickelte pektanginöse Beschwerden ohne eindeutige Hinweise auf einen Myocardinfarkt mit konsekutivem Tod am siebten Tag nach der Operation.

#### 4.3.2 Chemotherapie

Von den 84 primär operierten Patientinnen wurden 71 (84,5 %) chemotherapeutisch nachbehandelt (adjuvante First-line-Chemotherapie). Die Patientinnen erhielten vorwiegend platinhaltige Kombinationstherapien (78,9 %, n = 55), in einem Fall eine Carboplatinmonotherapie. Am häufigsten wurde eine Kombinationstherapie mit Cislatin/Cyclophosphamid und mit Carboplatin/Cyclophosphamid angeschlossen. Die heutige „Standardtherapie“ mit Carboplatin/Paclitaxel wurde seltener durchgeführt. In 15 Fällen (21,1 %) wurde eine nicht platinhaltige Monotherapie eingesetzt, wobei in 13 Fällen Treosulfan appliziert wurde. Betrachtet man alle chemotherapeutischen Behandlungen inklusive Progress und Rezidiv, wurden die Patientinnen mit bis zu sieben verschiedenen Chemotherapien (Regime)

behandelt, im Mittel mit 1,8. Die Anzahl der Zyklen betrug durchschnittlich 9,1, der Median lag bei sechs Zyklen, die minimale bzw. maximale Zyklenzahl betrug eins bzw. 43. Tabelle 24 zeigt die Art der Chemotherapie bei Ersterkrankung.

**Tabelle 24: First-line-Chemotherapie**

| Art der Chemotherapie     |                                  | First-line-Chemotherapie |                          |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                           |                                  | Häufigkeit               | Anteil [%]<br>(Basis 71) |
| <b>platinhaltig</b>       | Carboplatin/Cyclophosphamid      | 15                       | 21,1                     |
|                           | Carboplatin/Paclitaxel           | 9                        | 12,7                     |
|                           | Cisplatin/Cyclophosphamid        | 21                       | 29,6                     |
|                           | Carboplatin/Etoposid             | 2                        | 2,8                      |
|                           | Cisplatin/Paclitaxel             | 1                        | 1,4                      |
|                           | Cisplatin/Treosulfan             | 7                        | 9,9                      |
|                           | Carboplatin Monotherapie         | 1                        | 1,4                      |
|                           | <b>Gesamt</b>                    | 56                       | 78,9                     |
| <b>nicht platinhaltig</b> | Gemcitabine                      | 1                        | 1,4                      |
|                           | Treosulfan                       | 13                       | 18,3                     |
|                           | Paclitaxel (Monotherapie weekly) | 1                        | 1,4                      |
|                           | <b>Gesamt</b>                    | 15                       | 21,1                     |

**Tabelle 25: Chemotherapiearten und Altersgruppen**

|                               |                            |                   | First-line-Chemotherapie |                    |        |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--------|
|                               |                            |                   | platinhaltig             | nicht platinhaltig | Gesamt |
| <b>Alter bei Erstdiagnose</b> | <b>≤ 52 Jahre</b>          | <b>Häufigkeit</b> | 12                       | 0                  | 12     |
|                               |                            | <b>Anteil [%]</b> | 100                      | 0                  | 100    |
|                               | <b>&gt; 52, ≤ 65 Jahre</b> | <b>Häufigkeit</b> | 33                       | 5                  | 38     |
|                               |                            | <b>Anteil [%]</b> | 86,8                     | 13,2               | 100    |
|                               | <b>&gt; 65 Jahre</b>       | <b>Häufigkeit</b> | 11                       | 10                 | 21     |
|                               |                            | <b>Anteil [%]</b> | 52,4                     | 47,6               | 100    |
|                               | <b>Gesamt</b>              | <b>Häufigkeit</b> | 56                       | 15                 | 71     |
|                               |                            | <b>Anteil [%]</b> | 78,9                     | 21,1               | 100    |

Die Verteilung der Chemotherapiearten über die Altersgruppen in Tabelle 25 zeigt eine häufigere Anwendung von nicht platinhaltigen Chemotherapien bei fortgeschrittenem Alter.

Eine Patientin im Stadium FIGO I (pT1c, G1) stimmte der adjuvanten Chemotherapie erst drei Monate nach dem Eingriff zu. 15,5 % des gesamten Patientengutes (13 Patientinnen) erhielten keine Chemotherapie. In vier Fällen war die Nachbehandlung nicht indiziert, da die Patientinnen sich im Stadium FIGO I (pT1a1, einmal G1, zweimal G2) befanden und demnach die Tumorkapsel intakt war. Bei einer der Patientinnen wurde auf eine adjuvante Chemotherapie aufgrund einer Leberzirrhose durch Alkoholabusus verzichtet (Stadium FIGO I, pT1c, G2). Drei Patientinnen sind perioperativ verstorben. Bei einer Patientin wurde die Chemotherapie aufgrund des zunächst diagnostizierten Borderlinetumors nicht appliziert. Das Ovarialkarzinom wurde erst drei Jahre später beim aufgetretenen Rezidiv erkannt. Bei zwei weiteren Patientinnen wurde die Chemotherapie aufgrund des fortgeschrittenen Befundes und des verbliebenen Tumorrestes, des hohen Alters und des reduzierten Allgemeinzustandes nicht eingesetzt. In beiden Fällen bestanden kardiale Probleme, eine der Patientinnen hatte zusätzlich eine TIA in der Anamnese. Zwei weitere Patientinnen im Alter von 57 und 59 Jahren mit urologischen Begleiterkrankungen erhielten ebenfalls keine systemische Chemotherapie. Sie wiesen einen reduzierten Allgemeinzustand auf und hatten große verbliebene Tumormassen. In zwei Fällen verstarben die Patientinnen bereits nach dem ersten Zyklus ihrer Chemotherapie. In acht Fällen kam es zum Therapieabbruch: dreimal nach dem ersten Zyklus, zweimal nach drei bzw. fünf Zyklen und einmal nach vier Zyklen. Die Therapie wurde aus folgenden Gründen vorzeitig beendet: auf Wunsch der Patientin, wegen Progredienz oder einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes (einmal mit ausgeprägter Myelodepression, einmal mit Ausbildung eines beginnenden Hirnödems im Sinne einer allergischen Reaktion).

Nach der First-line-Chemotherapie wurde in 47 Fällen eine komplette und in sieben Fällen eine Partialremission dokumentiert. Die Ansprechrate bezüglich einer Komplettremission bei platinhaltiger Chemotherapie lag mit 71,4 % höher als bei nicht platinhaltiger Chemotherapie (46,7 %).

Der Unterschied der Überlebenszeiten zwischen der Behandlung mit platinhaltigen und nicht platinhaltigen Substanzen erwies sich als nicht signifikant ( $p = 0,38$ ).

Eine Komplettremission ohne Chemotherapie trat bei vier Patientinnen auf. In 16 Fällen (21,4 % aller Patientinnen) kam es zu einer Progredienz. Hierbei trat der Progress unter der laufenden First-line-Chemotherapie bei neun Patientinnen auf, bei drei Patientinnen kam es zu einem Progress nach einem Therapieabbruch und bei vier Frauen wurde eine Progression ohne Chemotherapie dokumentiert. Eine spätere Progredienz nach „stable disease“ oder nach Partialremission wurde nicht berücksichtigt. Bei einer Patientin konnte der Therapie-

erfolg wegen perioperativen Todes (Lungenembolie) und bei zwei aufgrund des fehlenden Follow-up nicht beurteilt werden.

### Nebenwirkungen

Unter First-line-Therapien wurden toxische Nebenwirkungen dokumentiert, wobei diese in den Patientenakten nicht weiter nach Toxizitätsgrad unterschieden wurden. Bei Platinverbindungen wurde in vier Fällen eine Myelotoxizität beobachtet, hierbei kam es bei zwei Patientinnen zu einer Myelodepression. Unter Platinderivaten kam es außerdem in einem Fall zur Ausbildung eines beginnenden Hirnödems. Ototoxizität wurde nach einer Platintherapie zweimal registriert; zwei Patientinnen klagten über Unverträglichkeit mit rezidivierender Emesis. Neurotoxizität wurde insgesamt fünfmal beschrieben: jeweils zweimal unter Taxanen und unter Platinverbindungen sowie einmal unter Treosulfan. Eine allergische Reaktion vom Soforttyp auf Paclitaxel war einmal zu verzeichnen. Zu einem späteren Zeitpunkt bei Second- oder Third-line-Chemotherapien wurden ebenfalls Nebenwirkungen beobachtet. Bei zwei Frauen kam es zur Ausbildung einer Platinallergie, wobei eine der Patientinnen schon zuvor allergisch auf Paclitaxel reagiert hatte. Während bei einer Patientin unter einer Kombinationstherapie mit Cisplatin/Paclitaxel eine Neurotoxizität auftrat, zeigte die andere Patientin unter Paclitaxel Monotherapie Gesichts- und Palmarerythem.

#### 4.3.3 Andere Therapieformen

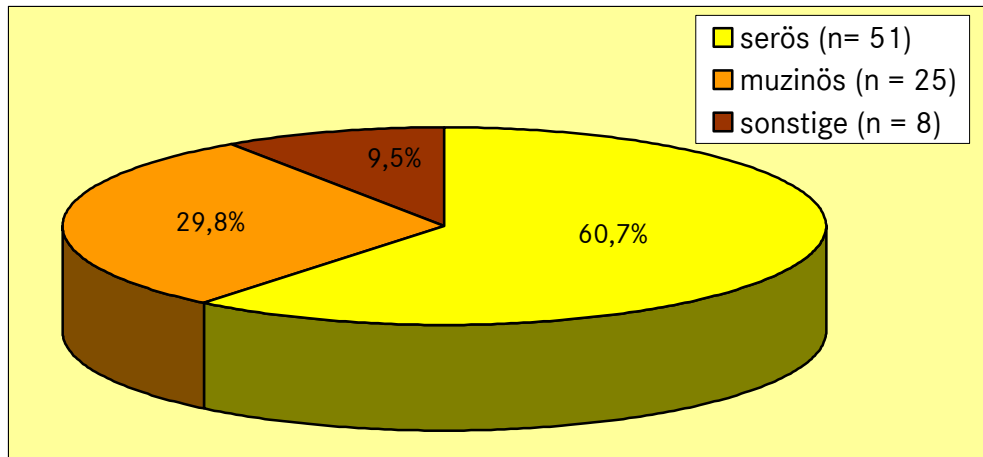
Hormontherapien kamen bei den Patientinnen dieser Studie selten zum Einsatz. Es wurden hoch dosierte Gestagene (Medroxyprogesteronacetat in Dosierung von 500 mg täglich in fünf Fällen), Antiöstrogene (Tamoxifen einmal) und einmal Testosteron palliativ angewandt. Bei vier Patientinnen kam eine Hormontherapie bei Status progressus sowohl bei primärem als auch bei sekundärem Karzinom nach zytostatischer Vorbehandlung zur Anwendung. In drei Fällen wurde primär eine Hormontherapie ohne Chemotherapie eingesetzt. Es handelte sich um Frauen in reduziertem Allgemeinzustand, mit fortgeschrittenem Befund und erheblichem Tumorstadium (> 2 cm).

Als palliative Maßnahme bei Progression oder in der Rezidivsituation wurde eine Strahlentherapie in diesem Kollektiv seltener durchgeführt. Bestrahlt wurden inguinale Lymphknotenmetastasen (zweimal) und Bauchdeckenmetastasen (einmal). Im Falle von Skelettmastasen wurde der Beckenbereich bei Befall von Os ischium und Os sacrum (einmal) oder die HWS (einmal) bestrahlt.

## 4.4 Pathologie

### 4.4.1 Tumorhistologie

In dem Kollektiv dieser Arbeit waren serös-papilläre Karzinome mit 60,7 % und muzinöse Karzinome mit 29,8 % deutlich häufiger vorzufinden als Karzinome sonstiger histologischer Typen (9,5 %) (Abbildung 14). Unter „sonstigen histologischen Typen“ wurden endometrioiden, klarzellige, undifferenzierte Karzinome sowie Tumore mit zwei Komponenten zusammengefasst.



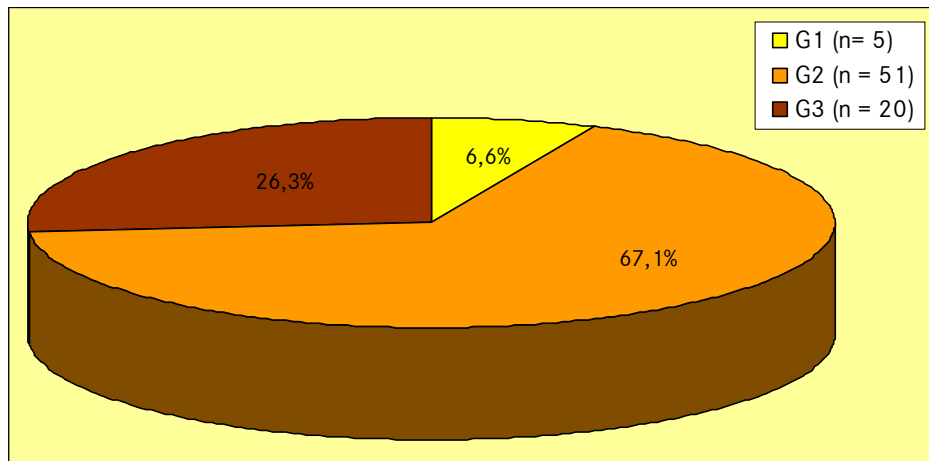
**Abbildung 14: Tumorhistologie**

Der Zusammenhang zwischen histologischem Tumortyp und Grading hat sich als nicht signifikant erwiesen ( $p = 0,19$ ). Sowohl muzinöse als auch seröse Karzinome haben sich überwiegend durch hoch differenziertes bis mäßig differenziertes Grading ausgezeichnet.

In der Regel wurde eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. In vier Fällen wurde dabei ein Borderline Tumor und in einem Fall ein gutartiges seröses Kystom diagnostiziert. Erst der endgültige Befund hat dann den Hinweis auf ein Ovarialkarzinom erbracht. Die definitive Histologie ergab zwei serös-papilläre Karzinome und ein muzinöses Karzinom. In einem Fall wurde die histologische Diagnose drei Jahre später beim Auftreten eines Scheidenstumpfrezidives korrigiert. Hierbei handelte es sich schließlich ebenfalls um ein serös-papilläres Karzinom. Auch das gutartige Kystom wurde in abschließender Beurteilung als seröses Karzinom gedeutet. Bei einer Patientin mit dem intraoperativen Situs einer Endometriose konnte keine sichere Diagnose per Schnellschnitt gestellt werden. Abschließend wurde ein klarzelliges-mesonephroides Karzinom diagnostiziert. Bei zwei Frauen musste die im Schnellschnitt geäußerte Vermutung eines Primärtumors im Gastrointestinaltrakt revidiert werden. Die endgültige Histologie ergab in einem Fall ein muzinöses in einem anderen Fall ein serös-papilläres Ovarialkarzinom.

#### 4.4.2 Tumorgrading

Angaben zum Tumorgrading waren bei 76 Patientinnen vorhanden. Bzgl. des Differenzierungsgrades des Tumors ergaben sich zum Zeitpunkt der Operation in fünf Fällen hoch differenzierte (G1, 6,6 %), in 51 Fällen mäßig differenzierte (G2, 67,1 %) und in 20 Fällen gering differenzierte (G3, 26,3 %) Tumore (Abbildung 15). Die Übergangsfälle G1 bis G2 sowie G2 bis G3 wurden zusammengefasst und als mäßig oder gering differenzierte Tumore eingestuft, d.h. in das jeweils schlechtere Grading.



**Abbildung 15: Differenzierungsgrad der Tumore**

Auf den Zusammenhang zwischen Tumorrest und Grading wurde im Kapitel 4.2.4 eingegangen.

Zwischen Tumorgrading und FIGO-Stadium ergab sich keine signifikante Abhängigkeit ( $p = 0,19$ ).

#### 4.4.3 Hormonrezeptoren

Bei 44 % des gesamten Patientengutes wurden Hormonrezeptoren bestimmt. Davon ließen sich bei 29,7 % der Patientinnen Östrogen- und Gestagenrezeptoren nachweisen, bei 18,8 % wurden lediglich Gestagenrezeptoren positiv getestet. Überwiegend konnten aber keine Hormonrezeptoren festgestellt werden (51,4 %).

Patientinnen mit positiven Östrogen- und Progesteronrezeptoren oder nur mit Progesteronrezeptoren wiesen eine 1,5-mal längere mediane Überlebensdauer auf als das Kollektiv mit negativem Rezeptornachweis, der Einfluss des Steroidhormonrezeptorstatus auf das Gesamtüberleben ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,22$ ).

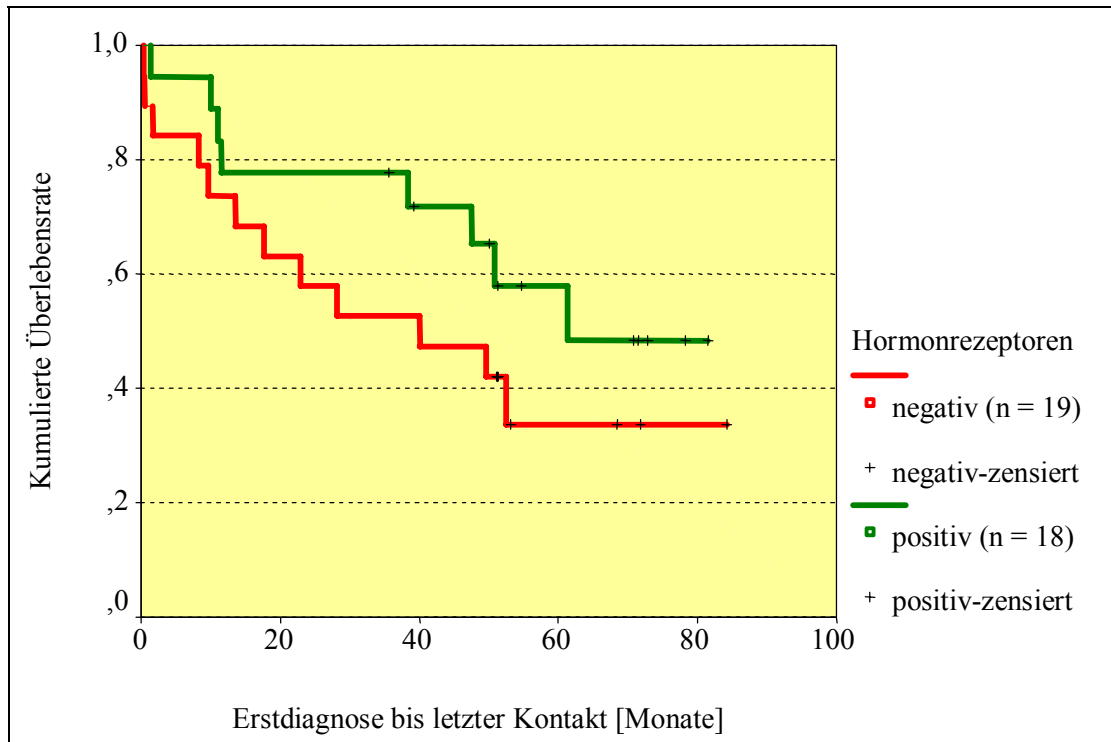


Abbildung 16: Steroidhormonrezeptorstatus und Gesamtüberleben ( $p = 0,22$ )

#### 4.5 Second-look-Operation

Zum histopathologischen Nachweis der klinischen Komplettremission nach Chemotherapie ist in 33 Fällen (39,3 % des Gesamtkollektives) eine Second-look-Operation im Anschluss an die Primärbehandlung in Form einer Laparoskopie oder einer Laparotomie erfolgt. Das durchschnittliche Alter des Patientinnenkollektives betrug 56 Jahre, der Median lag bei 57 Jahren. Die jüngste Patientin war 28 Jahre und die älteste 71 Jahre alt. Das Intervall zwischen dem Ende der adjuvanten Chemotherapie und der Second-look-Operation betrug durchschnittlich 2,7 Monate, im Median 1,6 Monate. Der kürzeste Abstand betrug 0,2 und der längste 22,8 Monate. In einem Fall wurde ohne Chemotherapie ein Second-look-Eingriff 5,9 Monate nach dem Primäreingriff vorgenommen. Bei dieser Patientin (FIGO I) wurde eine adjuvante Nachbehandlung bei intakter Kapsel nicht indiziert. In allen Fällen wurde nach dem Second-look-Eingriff bei makroskopisch gesichertem Tumorrest oder positiven PEs<sup>3</sup> eine Chemotherapie durchgeführt, auch wenn stark regressiv veränderte bzw. keine vitalen Tumorzellen nachweisbar waren. Bei fünf Patientinnen wurde die Chemotherapie um zwei bis vier Zyklen verlängert, bei zwei Patientinnen von Cisplatin/Cyclophosphamid auf Cisplatin/Paclitaxel oder von Cisplatin/Treosulfan auf Treosulfan Monotherapie gewechselt.

<sup>3</sup> PEs – diagnostische Probeentnahme, Biopsie

In Bezug auf den Tumorrest wurden fünf Gruppen gebildet:

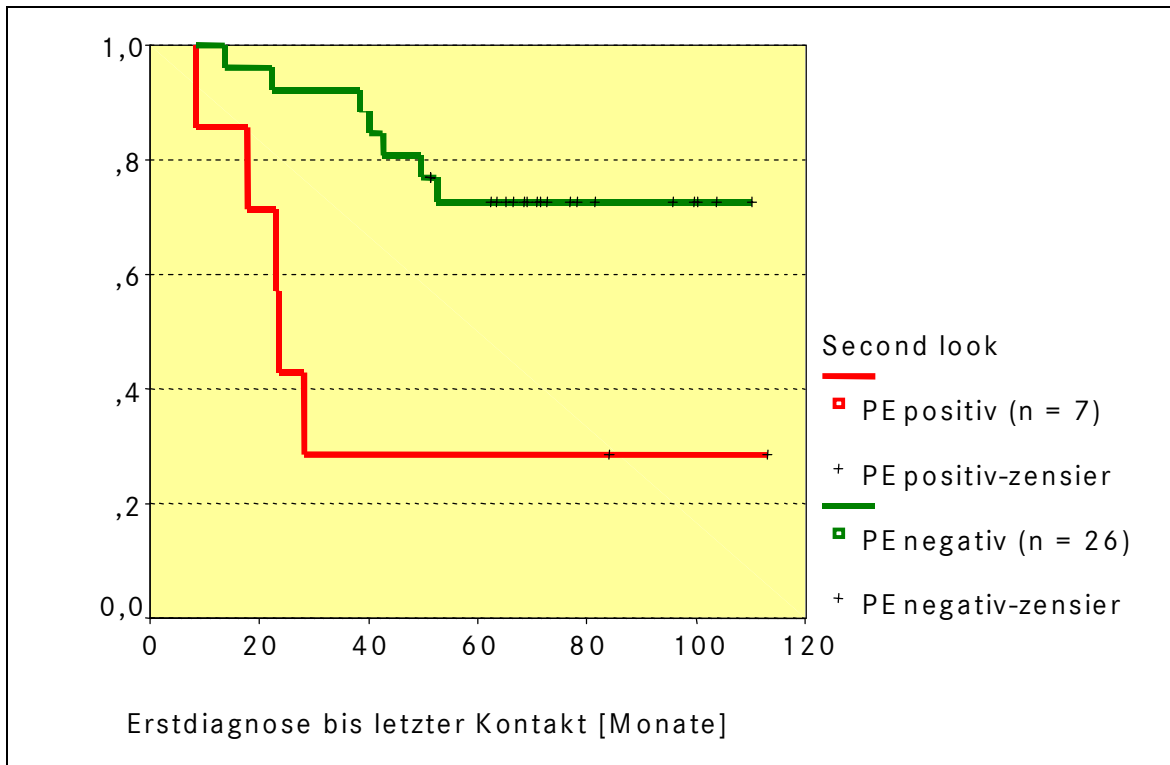
- A Ohne Tumornachweis und mit negativen PEs
- B Mit makroskopischer Tumorfreiheit aber mit positiven PEs
- C Mit Tumorrest  $\leq 1$  cm
- D Mit Tumorrest  $> 1$  und  $\leq 2$  cm
- E Mit Tumorrest  $> 2$  cm

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Second-look-Verfahren zeigt das deutliche Überwiegen des Kollektives mit histologisch nachgewiesener Tumorfreiheit (Gruppe A) gegenüber Frauen der anderen Gruppen (Tabelle 26). Das bedeutet, dass die Frage nach einer histopathologischen Vollremission in 78,8 % positiv beantwortet werden konnte. Bei 9,1 % der Fälle mit makroskopischer Tumorfreiheit ließen sich histologisch trotzdem Tumorzellen nachweisen. Insgesamt 21,2 % des Kollektives hatten einen durch Second-look-Operation gesicherten Tumornachweis.

**Tabelle 26: Tumorrest und Second-look-Operation**

|                               |                                  | Gruppe A            | Gruppe B            | Gruppe C               | Gruppe D                            | Gruppe E            |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                               |                                  | TM frei,<br>PE neg. | TM frei,<br>PE pos. | TM Rest<br>$\leq 1$ cm | TM Rest<br>$> 1$ cm,<br>$\leq 2$ cm | TM Rest<br>$> 2$ cm |
| <b>Second-look-Ergebnisse</b> | <b>Häufigkeit</b>                | 26                  | 3                   | 1                      | 2                                   | 1                   |
|                               | <b>Anteil [%]<br/>(Basis 33)</b> | 78,8                | 9,1                 | 3,0                    | 6,1                                 | 3,0                 |
| <b>Gesamt</b>                 |                                  | 33                  |                     |                        |                                     |                     |

Bei der Gegenüberstellung der medianen Überlebenszeiten der Patientinnen mit nachgewiesener Tumorfreiheit und bestätigtem Tumorrest durch das Second-look-Verfahren stellten sich signifikante Unterschiede heraus ( $p = 0,0038$ ). Die Gruppe mit histologisch gesicherter Tumorfreiheit lebte durchschnittlich 90,3 Monate, der Median konnte nicht erreicht werden. Im Kollektiv mit Tumorrest oder positiven PEs betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 46,7 Monate, der Median lag bei 23,7 Monate (Abbildung 17).



**Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ergebnis der Second-look-Operation ( $p = 0,0038$ )**

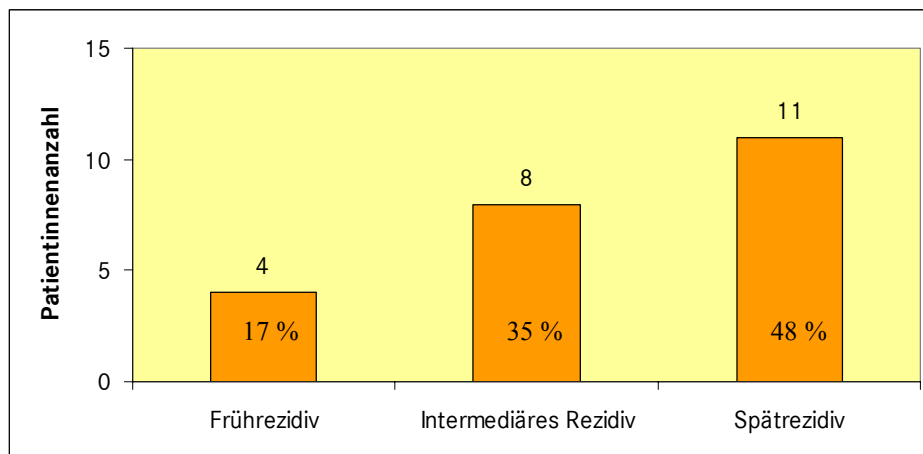
Bei zehn Patientinnen wurde im Rahmen des Second-look-Verfahrens eine Komplettierungsoperation durchgeführt. In vier Fällen handelte es sich um histologisch gesicherte Tumorfreiheit (Gruppe A): Im ersten Fall wurde eine Hysterektomie, im zweiten eine Hysterektomie, eine Netzresektion und eine pelvine Lymphonodektomie, im dritten eine Netzresektion und eine pelvine Lymphonodektomie und im vierten Fall eine pelvine und eine paraaortale Lymphonodektomie sowie eine Nephrektomie vorgenommen. Die Nephrektomie resultierte aus der Rekonstruktion des Harnleiters, dessen iatrogene Durchtrennung zu einer lebensbedrohlichen Blutung führte. In Gruppe B mit histologisch positivem Tumornachweis wurde bei einer Patientin eine Appendektomie und Rückverlegung des Anus praeters durchgeführt. Bei einer anderen Patientin ist eine Adnektomie, Hysterektomie und pelvine Lymphonodektomie erfolgt. Im Kollektiv mit Tumorrest  $\leq 1$  cm (Gruppe C) wurde in einem Fall eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. In Gruppe D mit nachgewiesenem Tumorrest  $> 1$  cm und  $\leq 2$  cm wurde in einem Fall eine Hysterektomie, Omentektomie, pelvine Lymphknotenexstirpation, Tumorexstirpation sowie eine Appendektomie vorgenommen. In einem anderen Fall ist eine Hysterektomie, Adnektomie sowie ein Tumorbulking erfolgt. Bei einer Patientin mit Tumorrest  $> 2$  cm (Gruppe E) wurde eine Hysterektomie, Adnektomie und pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. In einem Fall wurde ein Second-look-Eingriff zusätzlich für die Rückverlegung des Anus praeters genutzt.

Bis auf eine Bauchdeckenphlegmone nach der Second-look-Operation traten keine Komplikationen auf.

#### 4.6 Rezidiv

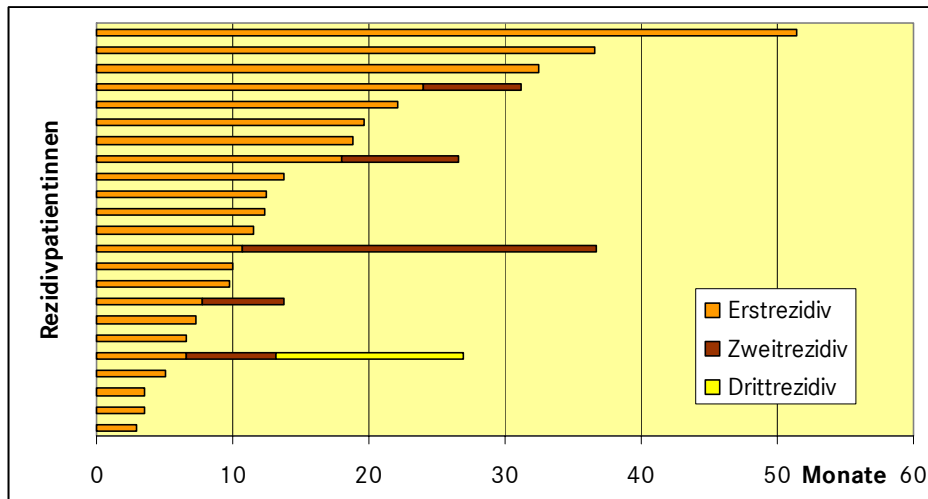
In 23 Fällen kam es zu einem Erstrezidiv (35,9 % aller Patientinnen, die keinen Progress erlitten haben und nicht perioperativ verstorben sind, bzw. 27,4 % des Gesamtkollektives). Das kürzeste rezidivfreie Intervall betrug drei Monate, das längste 51,4 Monate. Durchschnittlich betrug das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidives 15,1 Monate. Der Median lag bei 11,5 Monaten.

Es wurden drei Rezidivklassen unterschieden: Frührezidive mit einem rezidivfreien Intervall bis zu sechs Monaten nach Beendigung der Primärtherapie, intermediäre Rezidive zwischen sechs und zwölf Monaten und Spätrezidive mit Manifestation nach über zwölf Monaten. Zu einem Frührezidiv kam es in vier Fällen (4,8 % des Gesamtkollektives). Ein intermediäres Rezidiv trat bei acht Frauen (9,5 %) auf. Ein Spätrezidiv war bei elf Patientinnen (13,0 %) zu verzeichnen.



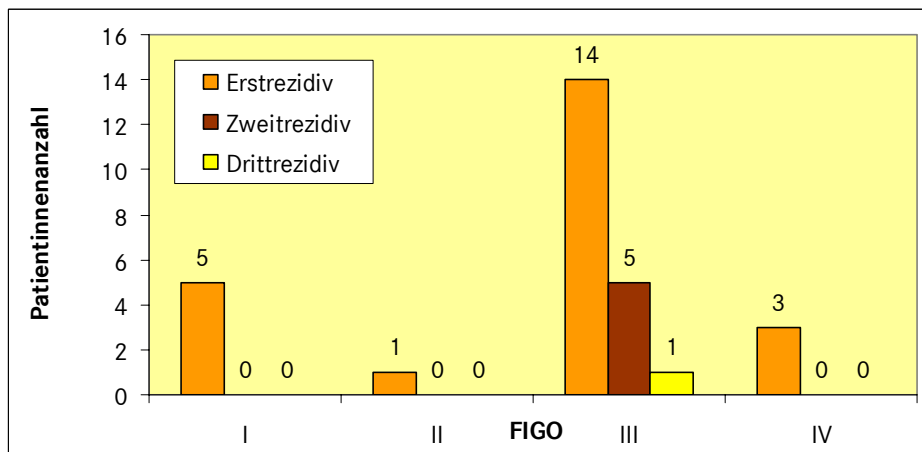
**Abbildung 18: Rezidivklassen innerhalb der 23 Rezidivfälle**

Fünf Patientinnen haben ein Zweitrezidiv und eine Patientin später ein Drittrezidiv entwickelt. Durchschnittlich kam es zu einem Zweitrezidiv nach 10,9, im Median nach 7,2 Monaten. In Abbildung 19 sind die rezidivfreien Intervalle zwischen Abschluss der Primärtherapie und Auftreten des Erstrezidives, zwischen Abschluss der Second-line- bzw. Third-line-Therapie und dem Auftreten des Zweit- bzw. Drittrezidives aufgetragen. Zeiten während der Therapien sind bei der Darstellung nicht berücksichtigt.



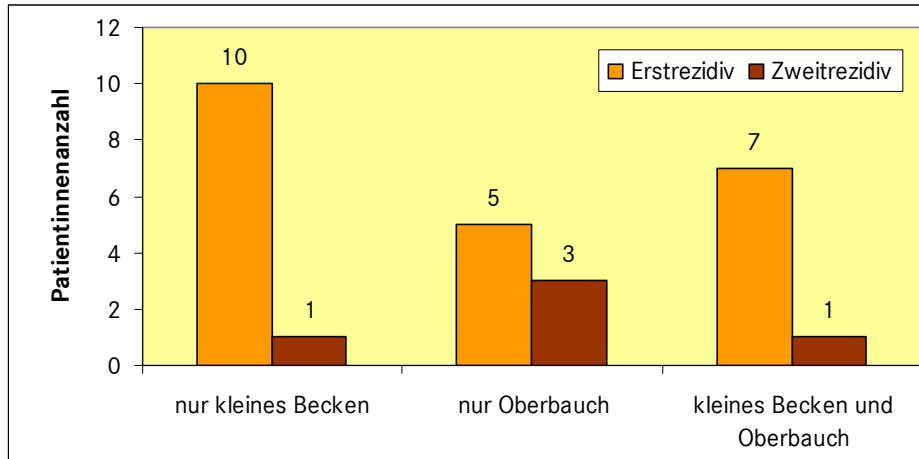
**Abbildung 19: Relapsefreie Intervalle**

Betrachtet man die verschiedenen FIGO-Stadien, wird deutlich, dass bei Stadium FIGO III ein hohes Risiko für die Entwicklung eines späteren Rezidives (60,9 % aller Rezidive) besteht (Abbildung 20). Bezogen auf die Patientinnenanzahl je FIGO-Stadium ergaben sich die Rezidivwahrscheinlichkeiten innerhalb der FIGO-Klasse I, II, III bzw. IV von 15,2 %, 14,3 %, 45,2 % bzw. 23,1 %.



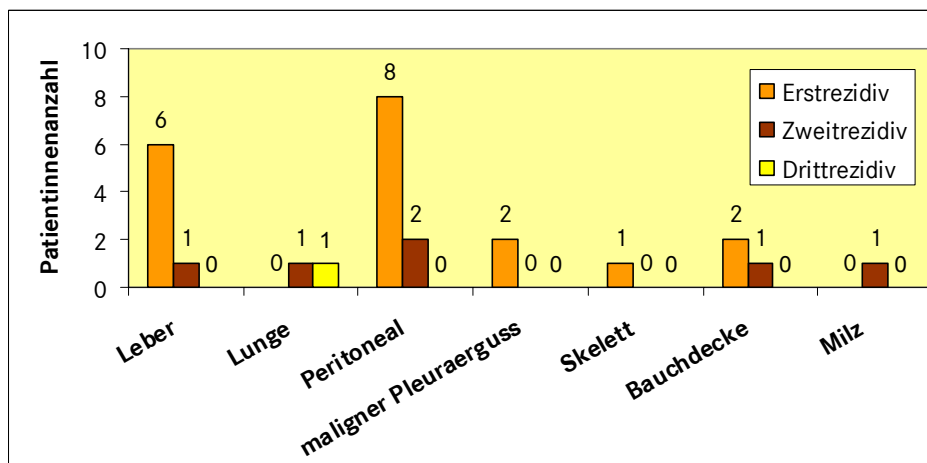
**Abbildung 20: Anzahl Erst-, Zweit- und Drittrezidive in Abhängigkeit von FIGO**

Im Falle eines Erstrezidives war ein Lokalrezidiv im kleinen Becken häufiger vorzufinden als ein Rezidiv im Oberbauch. In einem Fall trat ein maligner Pleuraerguss auf. Hingegen wurde bei Zweitrezidiven die Lokalisation im kleinen Becken etwas seltener beobachtet (Abbildung 21). Beim einzigen Fall eines Drittrezidives handelte es sich um eine pulmonale Metastasierung.



**Abbildung 21: Anzahl der Erst- und Zweitrezidive im Oberbauch und kleinen Becken**

Das Balkendiagramm in Abbildung 22 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Metastasenarten bei Rezidiven. Überwiegend konnte beim Erstrezidiv eine diffuse Peritonealkarzinose beobachtet werden (34,8 % der 23 Fälle). Des Weiteren ließ sich häufig ein Leberbefall (Leberparenchym) feststellen (26 %). Insgesamt wiesen 13 Patientinnen (56,5 %) eine Metastasierung beim Erstrezidiv auf. Bei fünf Patientinnen kam es zur multiplen Metastasierung. Folgende Kombinationen verschiedener Metastasen lagen vor: dreimal Leber und diffuse Peritonealkarzinose; einmal Leber, diffuse Peritonealkarzinose und maligner Pleuraerguss; einmal diffuse Peritonealkarzinose und Bauchdecke.



**Abbildung 22: Metastasen bei Erst-, Zweit- und Drittrezidiv (Mehrfachnennungen enthalten)**

Wurde ein Rezidiv diagnostiziert, fand in der Regel eine chemotherapeutische Behandlung oder eine Kombination aus Chemotherapie und Operation statt. Bei vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie wurde in diesen Fällen überwiegend eine nicht platinhaltige Chemotherapie eingesetzt (60,9 %). Eine erneute platinhaltige Chemotherapie wurde in der Regel bei Spätrezidiven appliziert (45 % bzw. fünf Fälle). In drei Fällen fand keine Zytostatikagabe statt. Entweder ließ es der reduzierte Allgemeinzustand nicht zu oder die Patientin entschied sich

für eine Hormontherapie (MPA) und Misteltherapie. In einem Fall wurde bei Beckenwandbefall im Bereich Os ischium und Os sacrum eine Radiatio durchgeführt (Tabelle 27).

**Tabelle 27: Chemotherapie bei Rezidiven**

|                      |                           | Rezidiv              |                      |                      |     |
|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----|
|                      |                           | Erstes<br>(Basis 23) | Zweites<br>(Basis 5) | Drittes<br>(Basis 1) |     |
| <b>Chemotherapie</b> | <b>platinhaltig</b>       | <b>Häufigkeit</b>    | 6                    | -                    | -   |
|                      |                           | <b>Anteil [%]</b>    | 26,1                 | -                    | -   |
|                      | <b>nicht platinhaltig</b> | <b>Häufigkeit</b>    | 14                   | 5                    | 1   |
|                      |                           | <b>Anteil [%]</b>    | 60,9                 | 100                  | 100 |
|                      | <b>keine</b>              | <b>Häufigkeit</b>    | 3                    | -                    | -   |
|                      |                           | <b>Anteil [%]</b>    | 13,0                 | -                    | -   |
|                      | <b>Gesamt</b>             | <b>Häufigkeit</b>    | 23                   | 5                    | 1   |
|                      |                           | <b>Anteil [%]</b>    | 100                  | 100                  | 100 |

Bei etwa der Hälfte der Erstrezidive (47,8 % von 23) erfolgte eine Rezidivoperation. Die tabellarische Darstellung zeigt die Häufigkeitsverteilung der operativen Prozeduren bei diesen Rezidiveingriffen. Zum Teil gab es mehrere Prozeduren während eines Rezidiveingriffes, wodurch sich 31 Prozeduren bei elf Patientinnen erklären lassen.

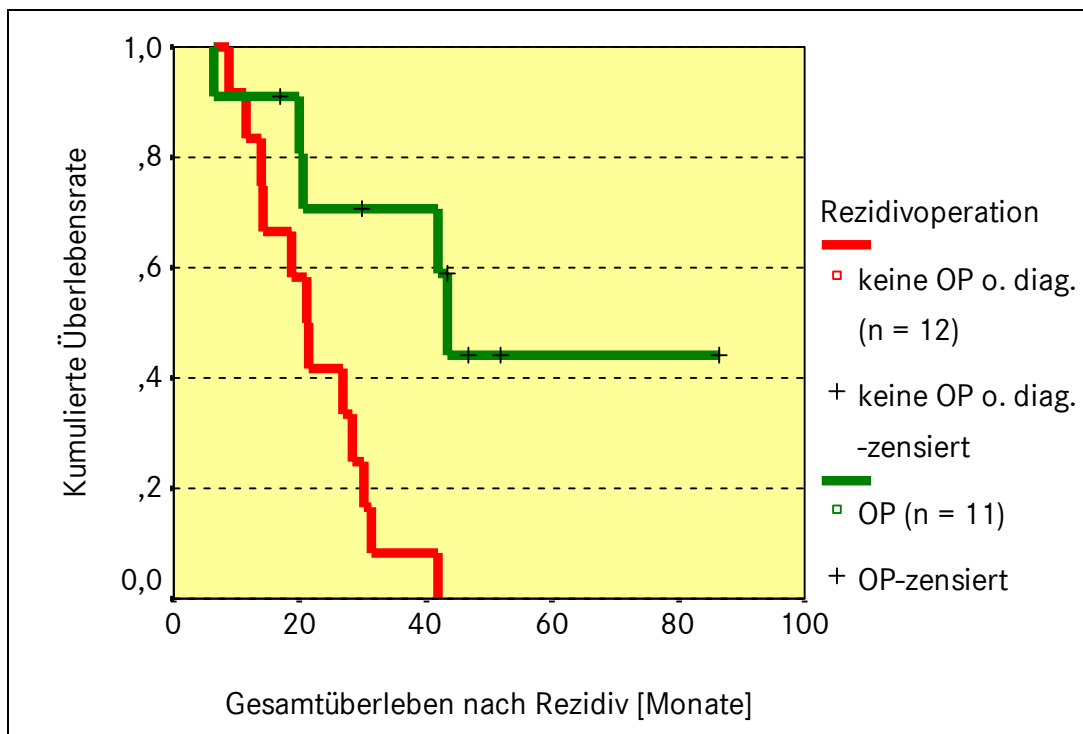
**Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der operativen Prozeduren bei Rezidiveingriffen**

| <b>Operationsart</b>            | <b>Häufigkeit</b> | <b>Anteil [%] (Basis: 23)</b> |
|---------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Tumorexstirpation               | 5                 | 21,7                          |
| Tumordebulking                  | 5                 | 21,7                          |
| Bauchdeckenmetastasenentfernung | 2                 | 8,7                           |
| Zwerchfellmetastasenentfernung  | 1                 | 4,3                           |
| Hysterektomie                   | 1                 | 4,3                           |
| Omentektomie                    | 1                 | 4,3                           |
| Dünndarmteilresektion           | 1                 | 4,3                           |
| Dickdarmteilresektion           | 4                 | 17,4                          |

**Fortsetzung Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der operativen Prozeduren bei Rezidiveingriffen**

| Operationsart                | Häufigkeit | Anteil [%] (Basis: 23) |
|------------------------------|------------|------------------------|
| Anus praeter                 | 2          | 8,7                    |
| pelvine Lymphonodektomie     | 2          | 8,7                    |
| paraaortale Lymphonodektomie | 2          | 8,7                    |
| Deperitonealisierung         | 1          | 4,3                    |
| Rückverlegung Anus praeter   | 1          | 4,3                    |
| hintere Eviszeration         | 1          | 4,3                    |
| Scheidenmanschette           | 1          | 4,3                    |
| Parametrienentfernung        | 1          | 4,3                    |

Gleichhäufig wurden die Patientinnen entweder nicht operiert oder der Eingriff als diagnostische Laparoskopie oder Laparotomie beendet (jeweils 26 %). Wie in der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier erkennbar ist profitieren Patientinnen von Rezidiveingriffen und leben im Median etwa doppelt so lange wie Patientinnen, die nicht operiert wurden (43 Monate vs. 21 Monate) (Abbildung 23). Das Kollektiv ohne Rezidiveingriffe und mit ausschließlich diagnostischen/explorativen Eingriffen wurde in einer Gruppe zusammengefasst ( $p = 0,0044$ ).



**Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Rezidiveingriff ( $p = 0,0044$ )**

Bei 78,2 % der insgesamt 23 Patientinnen wurde primär ein serös-papilläres Karzinom diagnostiziert. Seltener wurden Rezidive nach ursprünglich muzinösem (17,4 % des Rezidivkollektives) und sonstigem (4,3 % der Fälle) Tumortyp beobachtet. Im Hinblick auf das Grading lagen primäre Tumore mit einer mittelmäßigen (G2) oder schlechten Differenzierung (G3) des Zellbildes vor.

**Tabelle 29: Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest**

|                  |                                |                   | Rezidiv | Tod an OvCa ohne Rezidiv <sup>4</sup> | rezidivfrei | Gesamt |
|------------------|--------------------------------|-------------------|---------|---------------------------------------|-------------|--------|
| <b>Tumorrest</b> | <b>makroskopisch tumorfrei</b> | <b>Häufigkeit</b> | 4       | 0                                     | 29          | 33     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 12,1    | 0,0                                   | 87,9        | 100    |
|                  | <b>≤ 2 cm</b>                  | <b>Häufigkeit</b> | 6       | 5                                     | 5           | 16     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 37,5    | 31,3                                  | 31,3        | 100    |
|                  | <b>&gt; 2 cm</b>               | <b>Häufigkeit</b> | 8       | 13                                    | 2           | 23     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 34,8    | 56,5                                  | 8,7         | 100    |
|                  | <b>Gesamt</b>                  | <b>Häufigkeit</b> | 18      | 18                                    | 36          | 72     |
|                  |                                | <b>Anteil [%]</b> | 25,0    | 25,0                                  | 50,0        | 100    |

Insgesamt betrachtet kam es bei Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit nach dem Primäreingriff nur sehr selten zu einem Rezidiv (12,1 %) und in keinem Fall zu einem Progress bzw. einem perioperativen Tod. Bei verbliebenem Tumorrest von ≤ 2 cm ist eine hohe Rezidivrate von etwa einem Drittel zu verzeichnen. Mit Zunahme des Tumorrestes (> 2 cm) steigt die Anzahl der Progress- und perioperativen Todesfälle stark an, da die Effektivität der Chemotherapie bei großen Tumorresten gering ist (Tabelle 29).

<sup>4</sup> Zusammenfassung der Progress- und perioperativen Todesfälle

#### 4.7 Tumormarker CA-125

Die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 wurde präoperativ bei 61,9 % der Patientinnen durchgeführt (Tabelle 30).

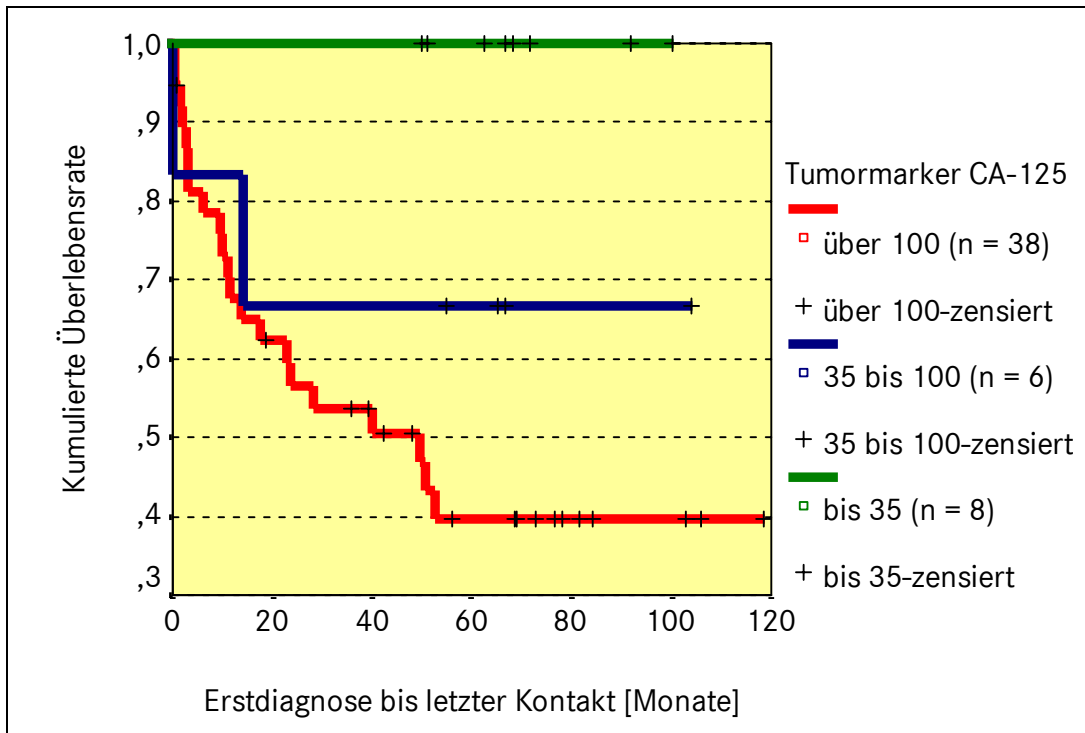
**Tabelle 30: Werte des Tumormarkers CA-125 präoperativ**

| <b>Tumormarker CA-125 [U/ml]</b> | <b>Häufigkeit</b> | <b>Anteil [%]<br/>(Basis: 52)</b> |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| ≤ 35                             | 8                 | 15,4                              |
| > 35 und ≤ 500                   | 28                | 53,8                              |
| > 500                            | 16                | 30,8                              |
| Gesamt                           | 52                | 100                               |

Der minimale Wert des Tumormarkers betrug 7,7 U/ml, der maximale 9635 U/ml, der durchschnittliche 868,3 U/ml und der Median 276 U/ml. Der Normwert liegt bei ≤ 35 U/ml.

Postoperativ wurde vor Beginn der Chemotherapie bei nicht vorhandenem präoperativem Wert der Tumormarker bei 31 % des Gesamtpatientengutes bestimmt. Zur Beurteilung des Therapieerfolges werden die präoperativen Werte und ihr weiterer Verlauf berücksichtigt. Leider lagen nur in 28 Fällen Angaben zum Tumormarker CA-125 nach drei oder - falls kein Wert nach drei Zyklen dokumentiert wurde - nach sechs Zyklen der Chemotherapie vor. Hiervon lagen bei 22 Patientinnen präoperativ erhöhte Werte vor, von denen 21 aufgrund der Abnahme des Wertes nach der Chemotherapie um mehr als 50 % eine Remission aufwiesen. Ein Progress mit Erhöhung des Wertes um mehr als 25 % trat bei keiner Patientin auf. Eine „stable disease“ mit Erhöhung von maximal 25 % oder Abnahme um weniger als 50 % ergab sich lediglich bei einer Patientin. Bei sechs Patientinnen ist der Tumormarker sowohl präoperativ als auch nach der Chemotherapie innerhalb des Normbereichs geblieben.

Der Einfluss des präoperativen CA-125 Wertes auf das Gesamtüberleben wurde untersucht. Um einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten feststellen zu können, wurden verschiedene Wertgrenzen analysiert (größer und kleiner 500 U/ml, größer und kleiner 250 U/ml, größer und kleiner 100 U/ml). Es stellte sich heraus, dass eine signifikante Grenze bei 100 U/ml liegt ( $p = 0,026$ ). Patientinnen mit Werten im Normbereich haben sich durch eine Fünfjahresüberlebensrate von 100 % ausgezeichnet. Wiesen die Patientinnen präoperativ Werte von 35 bis 100 U/ml auf, überlebten 67 % fünf Jahre (mittlere Überlebensrate 71,6 Monate, der Median wurde nicht erreicht). Bei höheren Werten des Tumormarkers von > 100 U/ml überlebten etwa 40 % die ersten fünf Jahre (mittleres Überleben 58,5 Monate, medianes Überleben 49,5 Monate) (Abbildung 24).



**Abbildung 24: Wert des präoperativen Tumormarkers CA-125 [U/ml] und Gesamtüberleben (p = 0,026)**

Der Zusammenhang zwischen dem präoperativen Wert des Tumormarkers CA-125 und dem Auftreten von Aszites wurde untersucht. Ein erhöhter Tumormarker korreliert häufig mit dem Auftreten von Aszites (p = 0,024).

**Tabelle 31: Tumormarker CA-125 präoperativ und Aszites (p = 0,024)**

|                                |                    | Aszites    |      | Gesamt |     |
|--------------------------------|--------------------|------------|------|--------|-----|
|                                |                    | nein       | ja   |        |     |
| Tumormarker CA-125 präoperativ | ≤ 35 [U/ml]        | Häufigkeit | 6    | 2      | 8   |
|                                |                    | Anteil [%] | 75   | 25     | 100 |
|                                | > 35, ≤ 500 [U/ml] | Häufigkeit | 6    | 18     | 24  |
|                                |                    | Anteil [%] | 25   | 75     | 100 |
|                                | > 500 [U/ml]       | Häufigkeit | 4    | 12     | 16  |
|                                |                    | Anteil [%] | 25   | 75     | 100 |
| Gesamt                         | Häufigkeit         | 16         | 32   | 48     |     |
|                                | Anteil [%]         | 33,3       | 66,7 | 100    |     |

In der Gegenüberstellung von serösen, muzinösen und Tumoren anderer Histologie ließ sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den präoperativen CA-125-Wert feststellen ( $p = 0,32$ ).

#### 4.8 Weitere Malignome

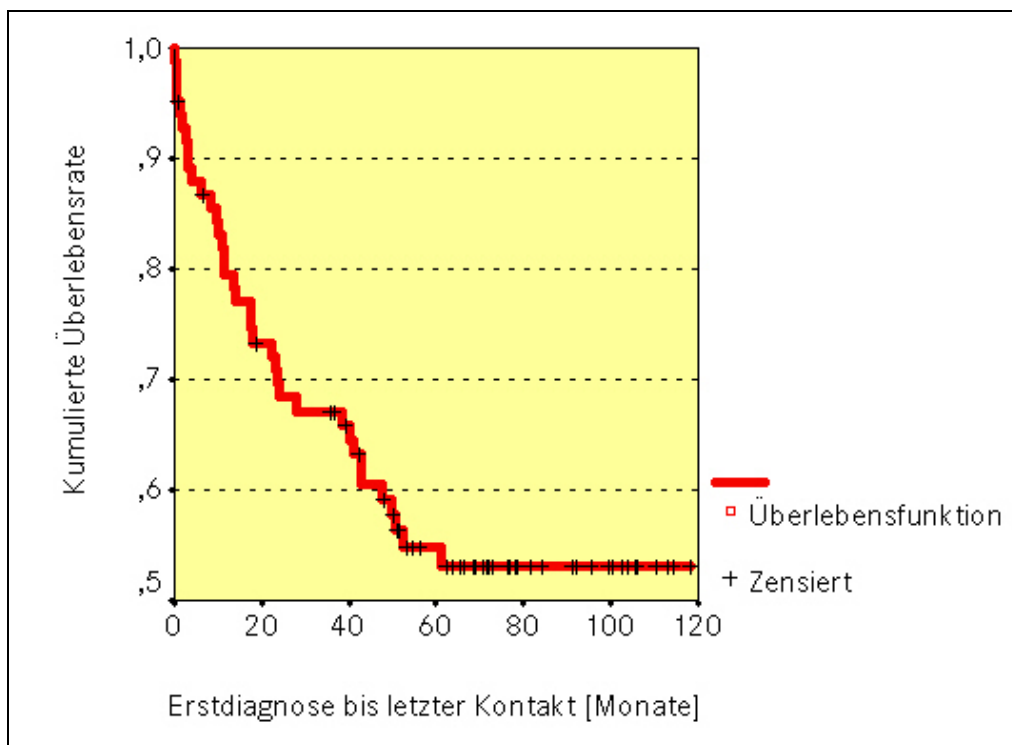
16 Patientinnen hatten anamnestisch weitere Malignome (Zweit-, Dritt-, Viertkarzinome). Im Patientinnenkollektiv mit weiteren Malignomen wurden am häufigsten Mammakarzinome (31,3 %) und Colonkarzinome (25,0 %) diagnostiziert. Vier Patientinnen erkrankten zunächst an einem Mammakarzinom, dann an einem Ovarialkarzinom. Die jüngste Patientin erkrankte im Alter von 37 Jahren an einem Mammakarzinom und 23 Jahre später im Alter von 60 Jahren an einem Ovarialkarzinom. Die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose des Mammakarzinoms 58 Jahre alt und 14 Jahre später wurde bei ihr im Alter von 72 ein Ovarialkarzinom festgestellt. Bei einer der an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen wurde zusätzlich ein Corpus- und Bronchialkarzinom festgestellt. Genetische Untersuchungen zu BRCA1-Gen/BRCA2-Gen-Mutationen lagen nicht vor. Andere Karzinome wurden selten beobachtet: Bronchial- oder Blasenkarzinom in jeweils zwei Fällen, Zervix-, Appendix-, Magen-, Pankreaskopf-, Anuskarzinom sowie Hautkrebs je einmal. Neben der bereits erwähnten Patientin mit vier verschiedenen Malignomen lagen bei zwei Patientinnen folgende Malignomkombinationen zusätzlich zum Ovarialkarzinom vor: Colonkarzinom und Magenkarzinom sowie Colonkarzinom und Lungenkarzinom. Nach fünf Jahren Beobachtungszeit lebten noch 68 % der 16 Patientinnen. Dieser Wert blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 104 Monaten konstant. Sechs der 16 Patientinnen sind nicht an ihrem Ovarialkarzinom gestorben, wurden deshalb auch gemäß der Kaplan-Meier-Methode bei der Betrachtung zensiert.

**Tabelle 32: Weitere Malignome (Mehrfachnennungen enthalten)**

| Weitere Malignome | Häufigkeit | Anteil an weiteren Malignomen [%] (Basis: 16) | Anteil an allen Patientinnen [%] (Basis: 84) |
|-------------------|------------|---|--|
| Mamma             | 5          | 31,3  | 6,0  |
| Corpus uteri      | 1          | 6,3   | 1,2  |
| Colon             | 4          | 25,0  | 4,8  |
| Zervix uteri      | 1          | 6,3   | 1,2  |
| sonstige          | 9          | 56,3  | 10,7   |
| Fälle gesamt      | 16         |   |  |

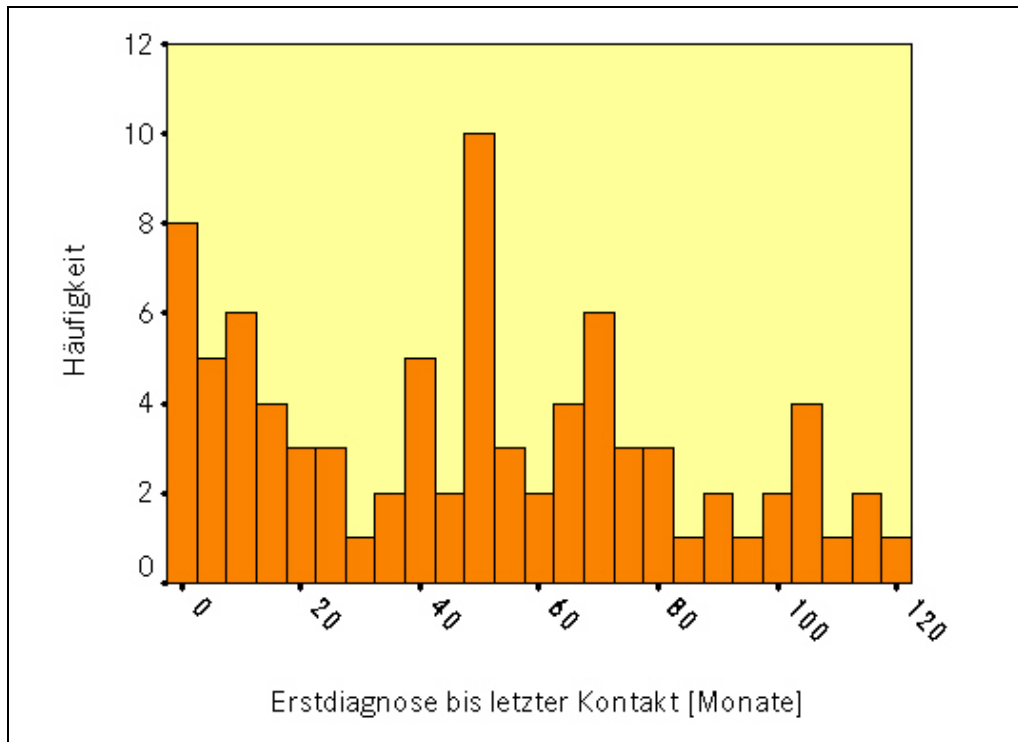
#### 4.9 Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben

In diesem Kapitel wird der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben analysiert. Das durchschnittliche Überleben aller Patientinnen betrug 73 Monate bis zum Abschluss des Follow-up (Abbildung 25). Der Median wurde bei 120 Monaten nicht erreicht. Die kumulierte Fünfjahresüberlebensrate lag für das Gesamtkollektiv bei 53 %.



**Abbildung 25: Gesamtüberleben aller Patientinnen nach Kaplan-Meier**

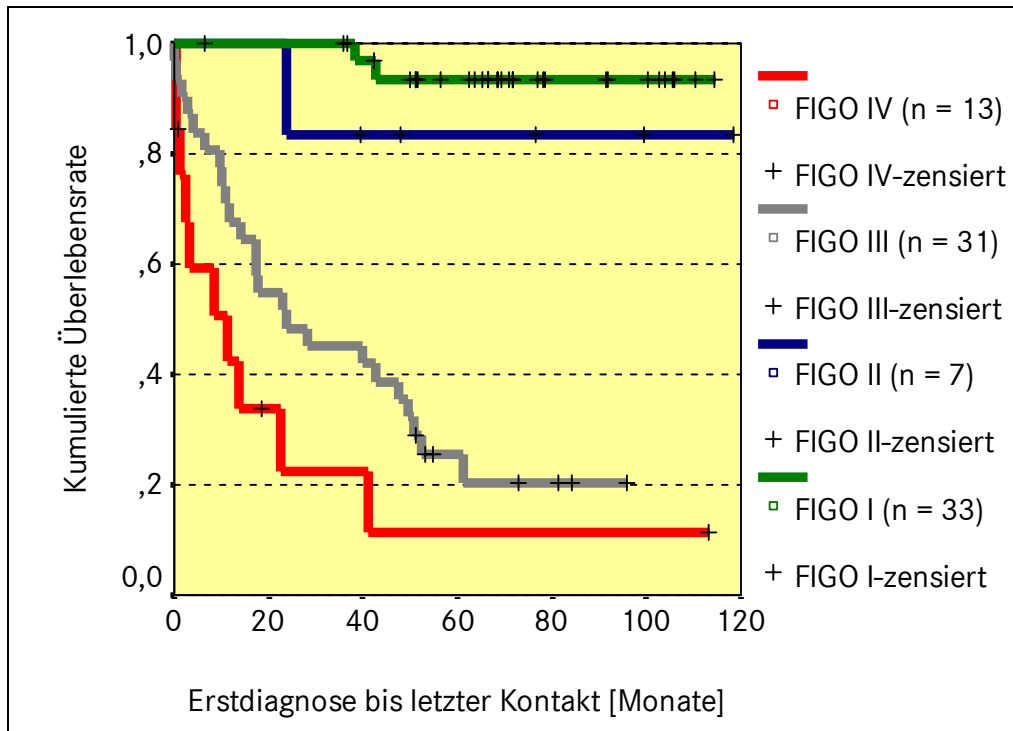
Die mediane Beobachtungszeit lag bei 49,8 Monaten (Durchschnitt 48,2 Monate), maximal wurde eine Patientin 120 Monate nachbeobachtet (Abbildung 26). Am Ende des Nachbeobachtungszeitraums (Juli 2002) lebten noch 44,0 % der Frauen. 44,0 % sind am Ovarialkarzinom verstorben. 8,3 % sind aus anderen Gründen gestorben. Die Ursache war hier überwiegend ein Zweitmalignom (je ein metastasierendes Magen- und Colonkarzinom, Pankreaskopfkarcinom, metastasierendes Colonkarzinom, metastasierendes Bronchialkarzinom und metastasierendes Bronchial- und Colonkarzinom); in zwei Fällen lag eine internistische Ursache zugrunde (Aspirationspneumonie sowie akuter Myokardinfarkt bzw. Lungenembolie). Bei 3,6 % war der Status ungeklärt.



**Abbildung 26: Nachbeobachtungszeitraum**

#### 4.9.1 FIGO

Für die Abschätzung der Prognose der Patientinnen ist die Tumorausbreitung bei Erst-diagnose relevant. Bei der Gegenüberstellung der medianen Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den FIGO-Stadien stellten sich signifikante Unterschiede heraus ( $p < 0,0001$ ). In den Stadien FIGO I und II wurde der Median bei 100 Monaten nicht erreicht. Das mediane Überleben war bei Patientinnen mit Stadium FIGO III mit 23,7 Monaten erwartungsgemäß höher als bei Patientinnen mit Stadium FIGO IV mit 11,2 Monaten. Wie aus der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 27 zu entnehmen ist, haben Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I eine kumulierte Fünfjahresüberlebensrate von 93 %, im Stadium FIGO II von 83 %, bei FIGO III noch 20 % und bei FIGO IV lediglich 11 %.



**Abbildung 27: FIGO-Stadien und Gesamtüberleben ( $p < 0,0001$ )**

#### 4.9.2 Verbliebene postoperative Tumormasse

Der Zusammenhang zwischen postoperativem Tumorrest und Gesamtüberlebensrate wurde untersucht. Patientinnen, die tumorfrei operiert werden konnten, lebten signifikant deutlich länger als Patientinnen, bei denen ein Tumorrest verblieb ( $p < 0,0001$ ). Bei der Größe des verbliebenen Tumorrestes ergaben sich signifikante Unterschiede. Patientinnen mit einem Tumorrest  $< 1$  cm wiesen eine mittlere Überlebensrate von 74,2 Monate auf. Das mediane Überleben konnte bei 60 Monaten nicht erreicht werden. Beim Kollektiv mit einem Tumorrest zwischen 1 und 2 cm lag die durchschnittliche Überlebensdauer bei 47,6 Monaten und der Median bei 28,1 Monaten. Hieraus folgt, dass die möglichst vollständige Tumorentfernung eine besondere prognostische Relevanz hat. Ist ein verbleibender Tumorrest unvermeidbar, ist eine Größe von  $< 1$  cm anzustreben (Abbildung 28). Abbildung 29 zeigt die kumulierten Überlebensraten in Abhängigkeit von der folgenden Aufteilung des verbliebenen Resttumors: kein Resttumor,  $\leq 2$  cm und  $> 2$  cm ( $p < 0,0001$ ).

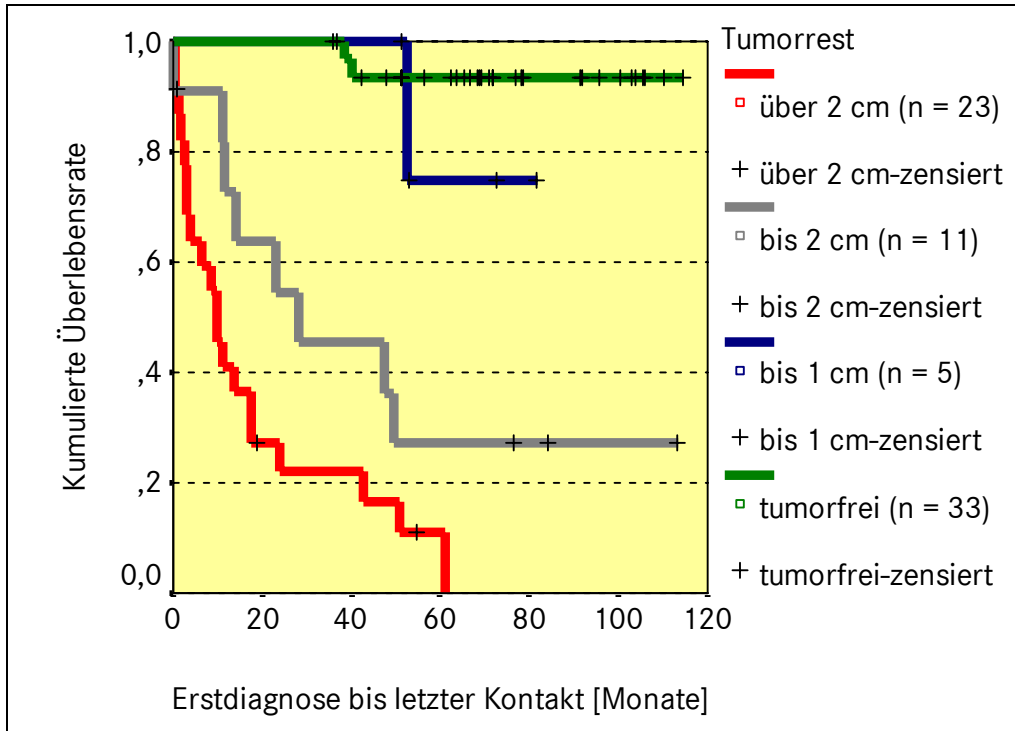


Abbildung 28: Postoperativer Tumorrest und Gesamtüberleben ( $p < 0,0001$ )

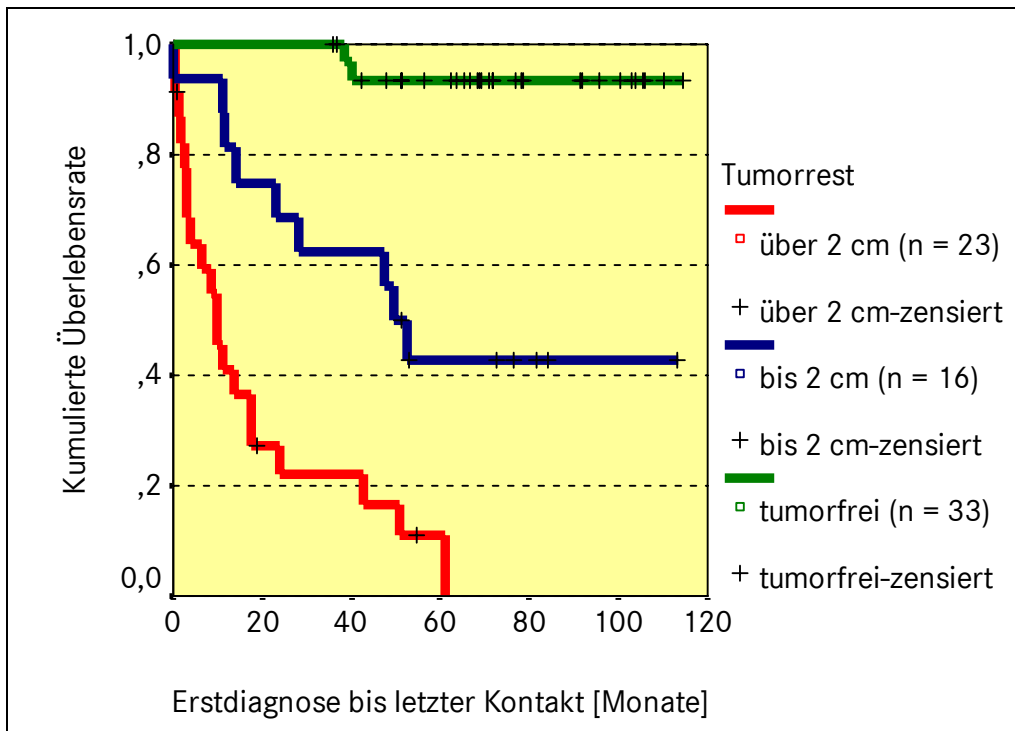
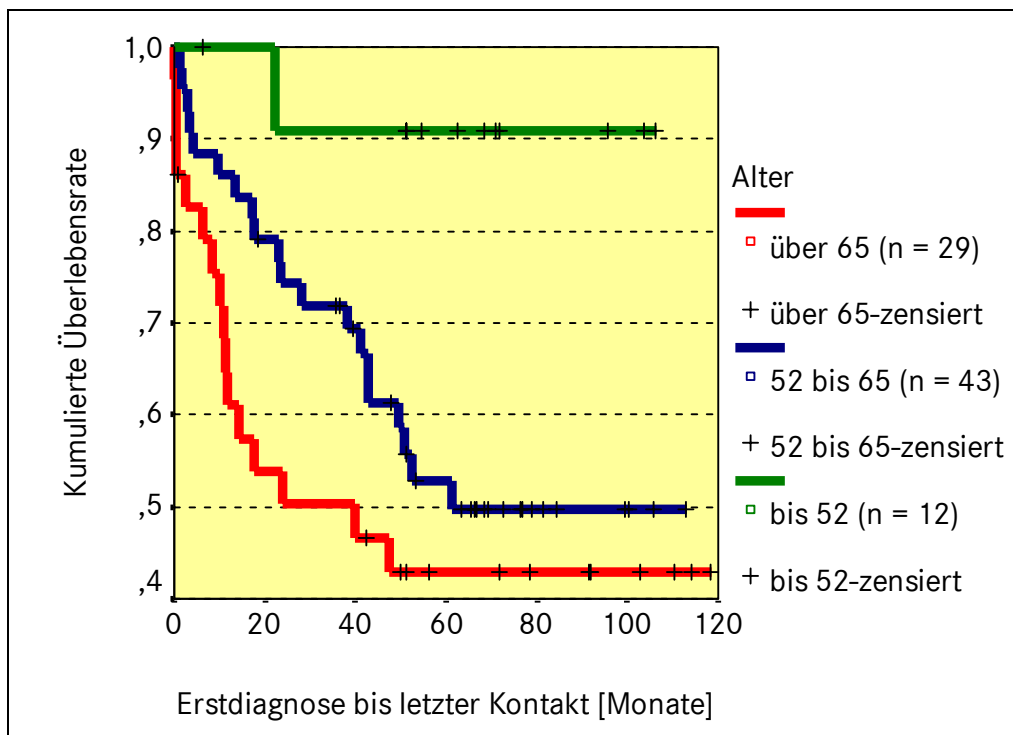


Abbildung 29: Postoperativer Tumorrest und Gesamtüberleben ( $p < 0,0001$ )

#### 4.9.3 Alter

Zur Analyse des Einflusses des Alters bei Erstdiagnose auf die Gesamtüberlebensrate wurden drei Altersgruppen miteinander verglichen: eine Gruppe bis 52 Jahre (Altersgruppe 1), eine zwischen 52 und 65 Jahre (Altersgruppe 2) und eine über 65 Jahre (Altersgruppe 3).

Das Alter bei der Primärdiagnose hat sich als statistisch signifikanter Prognosefaktor erwiesen ( $p = 0,021$ ). Jüngere Frauen ( $\leq 52$  Jahre) hatten eine günstigere Prognose und lebten deutlich länger. Die mittlere Überlebenszeit betrug in dieser Gruppe 98,5 Monate, der Median konnte in diesem Fall bei 60 Monaten nicht ermittelt werden. Altersgruppe 2 lebte im Median 61,2 Monate, im Mittel 70,2 Monate. Ein höheres Erkrankungsalter ( $> 65$  Jahre) korrelierte mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit. Die durchschnittliche Überlebenszeit war auf 58,2 Monate reduziert, der Median betrug 40,0 Monate.



**Abbildung 30: Erkrankungsalter [Jahre] und Gesamtüberleben ( $p = 0,021$ )**

#### 4.9.4 Aszites

Der Zusammenhang zwischen der Aszitesmenge bei der Operation und der Überlebenszeit wurde analysiert. Patientinnen ohne Aszites lebten signifikant am längsten, durchschnittlich 104,0 Monate. Der Median konnte in dieser Gruppe bei 120 Monaten nicht erreicht werden. Relevant für eine günstigere Prognose war eine Aszitesmenge  $\leq 500$  ml ( $p < 0,0001$ ). Hier war die mediane Überlebensdauer mit 47,5 Monaten 3,5-mal länger als in der Gruppe mit einer Aszitesmenge von  $> 500$  ml mit medianem Überleben von 13,6 Monaten. Die Prognose ist umso ungünstiger, je größer die Aszitesmenge intraoperativ ist.

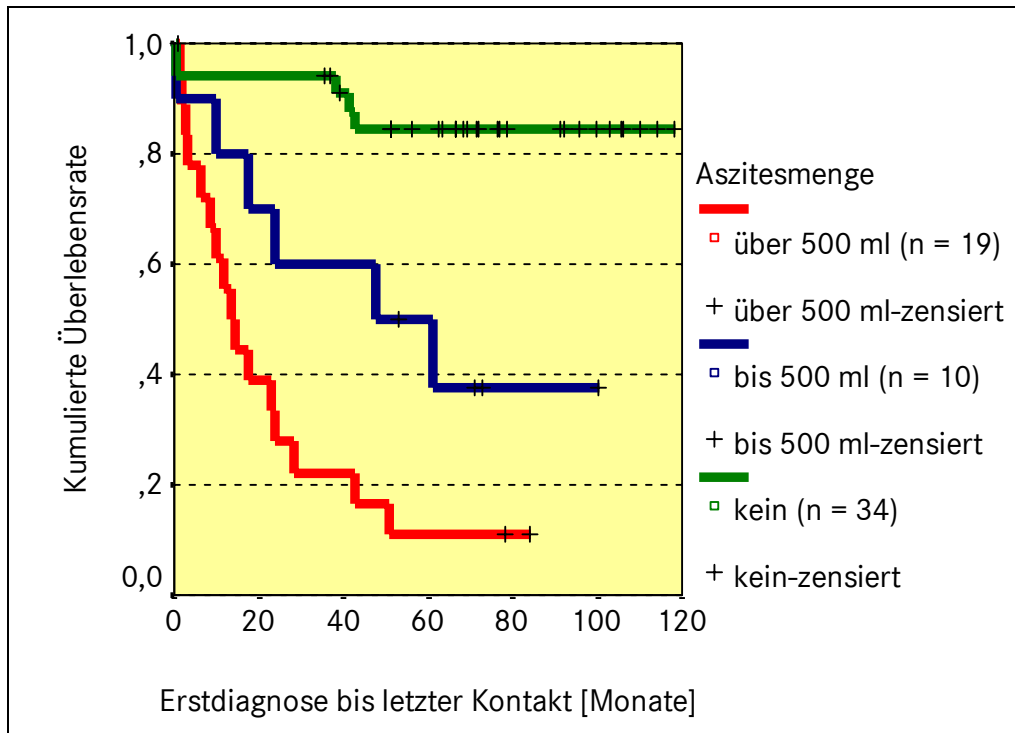


Abbildung 31: Aszitesmenge und Gesamtüberleben ( $p < 0,0001$ )

#### 4.9.5 Darmbefall

Der Einfluss des Darmbefalls auf das Gesamtüberleben wird in Abbildung 32 deutlich ( $p < 0,0001$ ). Frauen mit Darmbefall lebten signifikant kürzer (im Median 22,9 Monate) als Frauen ohne Darmbefall (der Median konnte nicht erreicht werden).

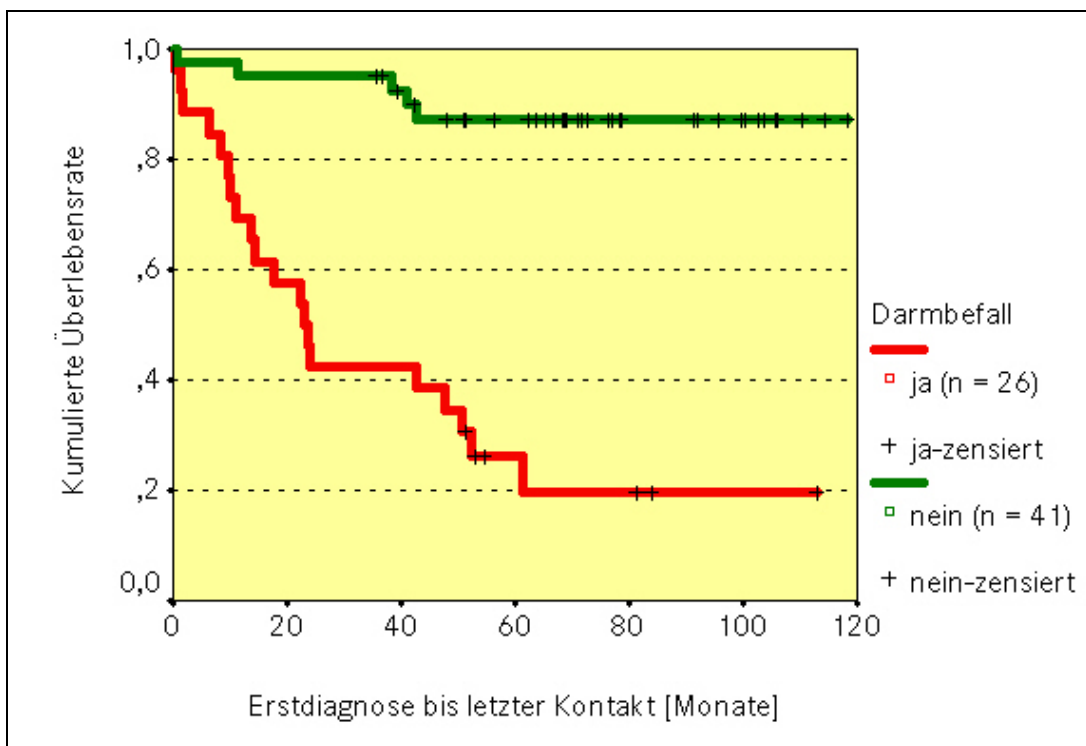


Abbildung 32: Darmbefall und Gesamtüberleben ( $p < 0,0001$ )

Bei der Gegenüberstellung der medianen Überlebenszeiten bei Darmbefall in Abhängigkeit von Darmresektionen bzw. ohne Darmoperationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,5$ ). Von 26 Patientinnen mit Darmbefall wurde nur in neun Fällen eine Darmresektion vorgenommen.

#### 4.9.6 Histologischer Tumortyp

Im Dreigruppenvergleich von serösen, muzinösen und Tumoren anderer Histologie ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens feststellen ( $p = 0,49$ ). Wie in der Überlebenskurve dennoch ersichtlich haben die Patientinnen dieser Untersuchung mit muzinösen Tumoren eine bessere Prognose (66 % Fünfjahresüberlebensrate) als Patientinnen mit serösen Tumoren (46 % Fünfjahresüberlebensrate).

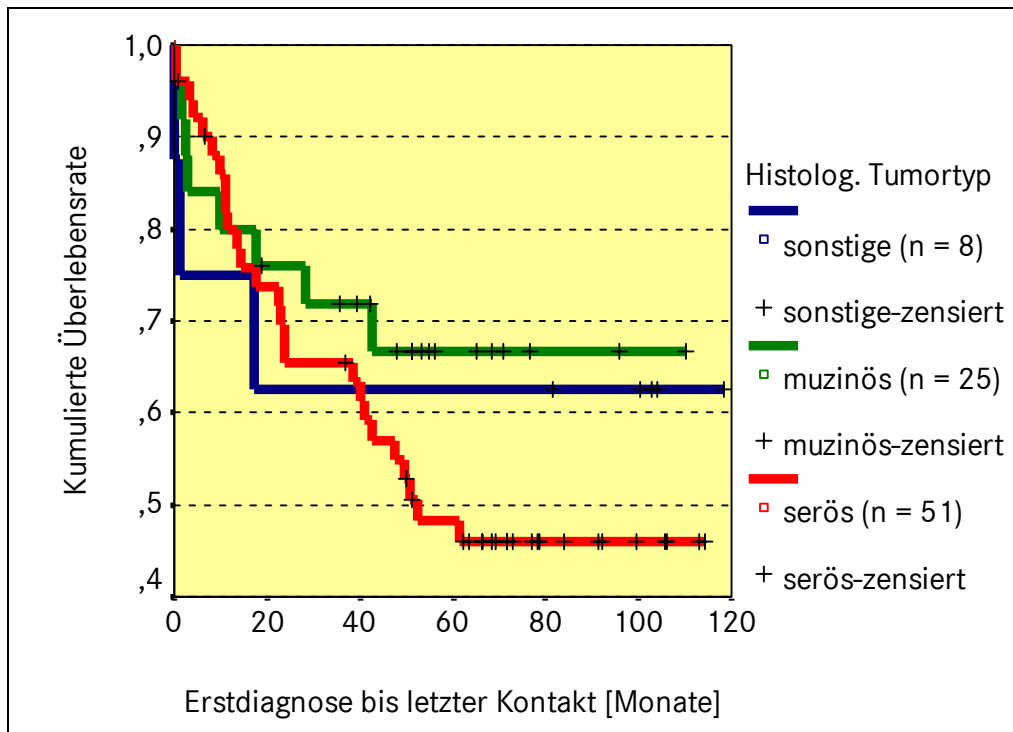


Abbildung 33: Histologischer Tumortyp und Gesamtüberleben ( $p = 0,49$ )

#### 4.9.7 Grading

Bei der Gegenüberstellung der medianen Überlebenszeiten je Grading-Klassifikation stellten sich signifikante Unterschiede heraus ( $p < 0,0001$ ). Der Median bei den Patientinnen mit hochdifferenzierten Tumoren (G1) sowie mit mittelgradig differenzierten Tumoren (G2) wurde bei 100 Monaten nicht erreicht. Hingegen lag die mediane Überlebenszeit für schlecht differenzierte Tumore (G3) bei 22,4 Monaten. Somit hat auch die Grading-Klassifikation eine prognostische Bedeutung.

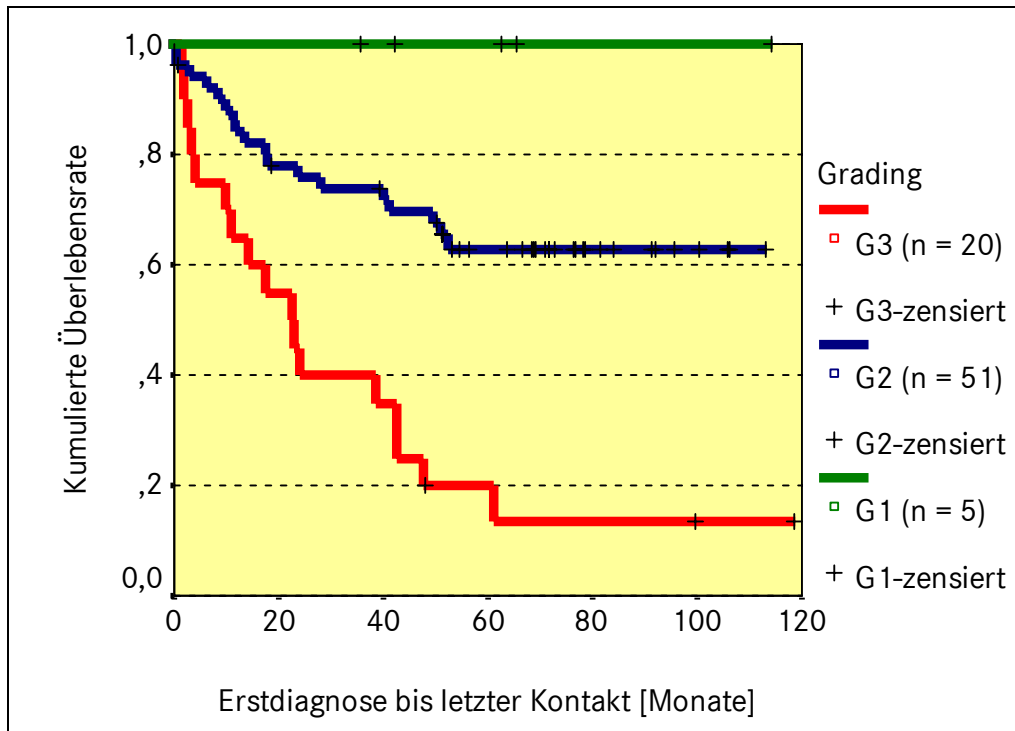


Abbildung 34: Grading und Gesamtüberleben ( $p < 0,0001$ )

#### 4.9.8 Allgemeinzustand

Um eine mögliche Abhängigkeit der Überlebensrate vom Allgemeinzustand zu ermitteln, wurde das mediane Überleben der Patientinnen unterschiedlicher ECOG-Klassen verglichen. Im Kollektiv mit Allgemeinzustand nach ECOG 0 und 1 konnte der Median bei 70 Monaten nicht erreicht werden. Bei schlechterem Allgemeinzustand (ECOG 2, 3) traten signifikante Unterschiede hervor ( $p = 0,0006$ ). Die Patientinnen im Stadium 2 nach ECOG lebten median 52,5 Monate. Im Vergleich dazu war die mediane Überlebenszeit im Stadium 3 nach ECOG 2,3-mal kürzer und betrug 22,9 Monate. Der Allgemeinzustand hat somit eine wichtige prognostische Funktion. Ein reduzierter Allgemeinzustand korreliert mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit.

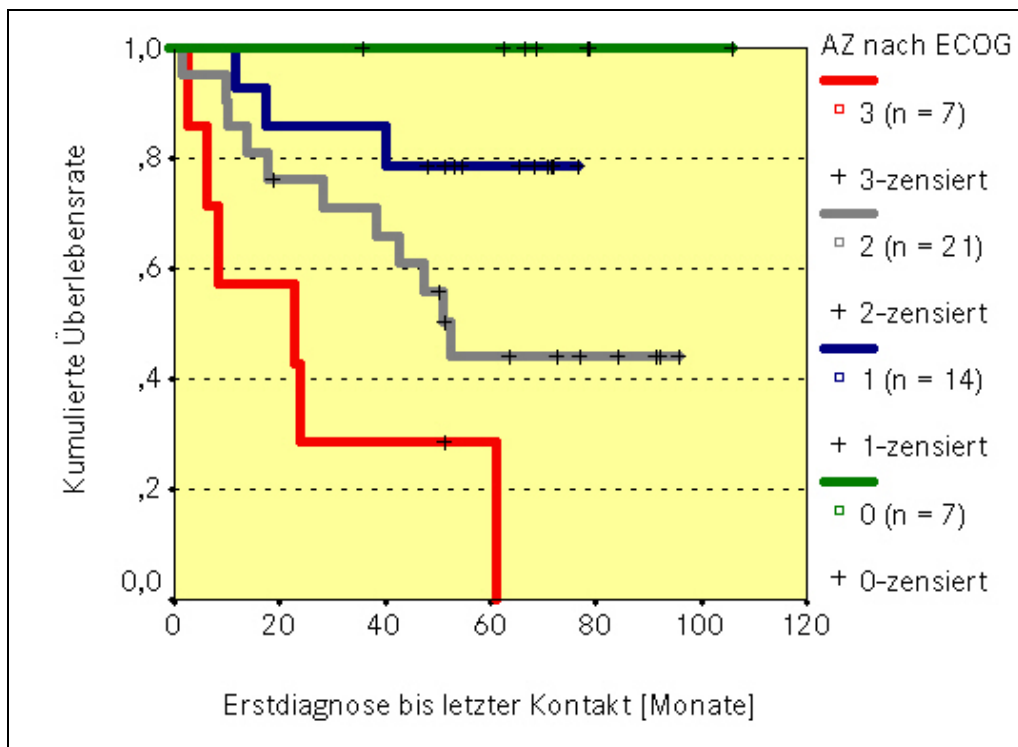
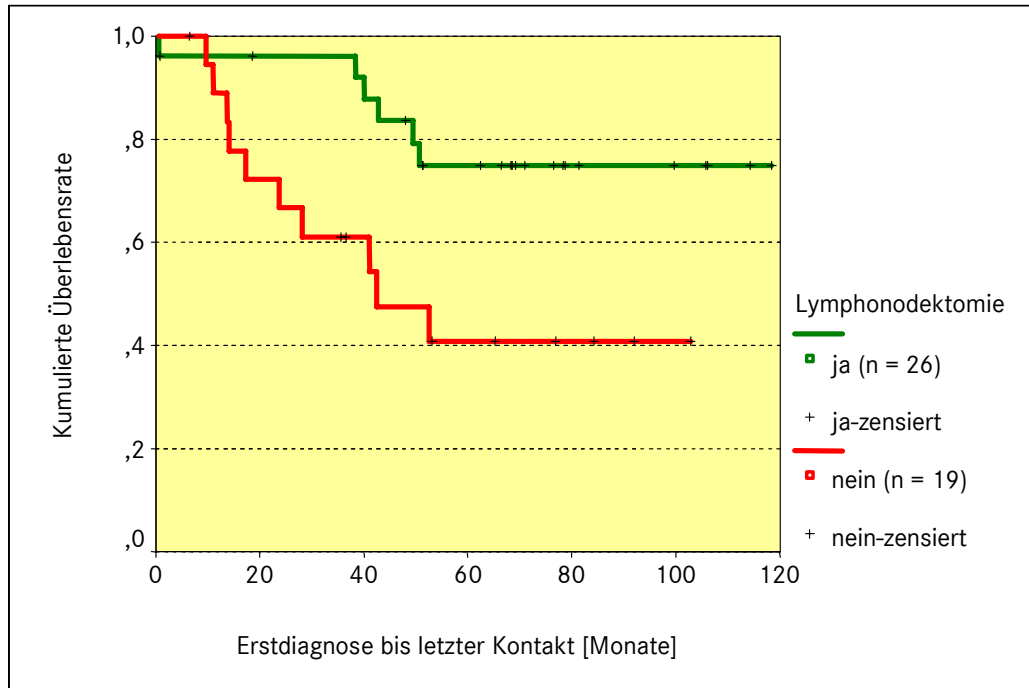


Abbildung 35: Allgemeinzustand nach ECOG und Gesamtüberleben ( $p = 0,0006$ )

#### 4.9.9 Lymphonodektomie

Vergleicht man die Überlebenszeiten der Patientinnen mit Standardeingriffen inklusive pelviner Lymphonodektomie und ohne Lymphonodektomie wird deutlich, dass die Lebenserwartung nach durchgeführter Lymphonodektomie deutlich besser war als ohne (Abbildung 36). 75 % der Patientinnen mit durchgeführter Lymphknotenexstirpation lebten noch nach fünf Jahren im Gegensatz zu lediglich 41 % der Patientinnen ohne Lymphonodektomie ( $p = 0,014$ ). Der Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und Lymphknotenentfernung wurde im Kapitel 4.3.1 beschrieben.



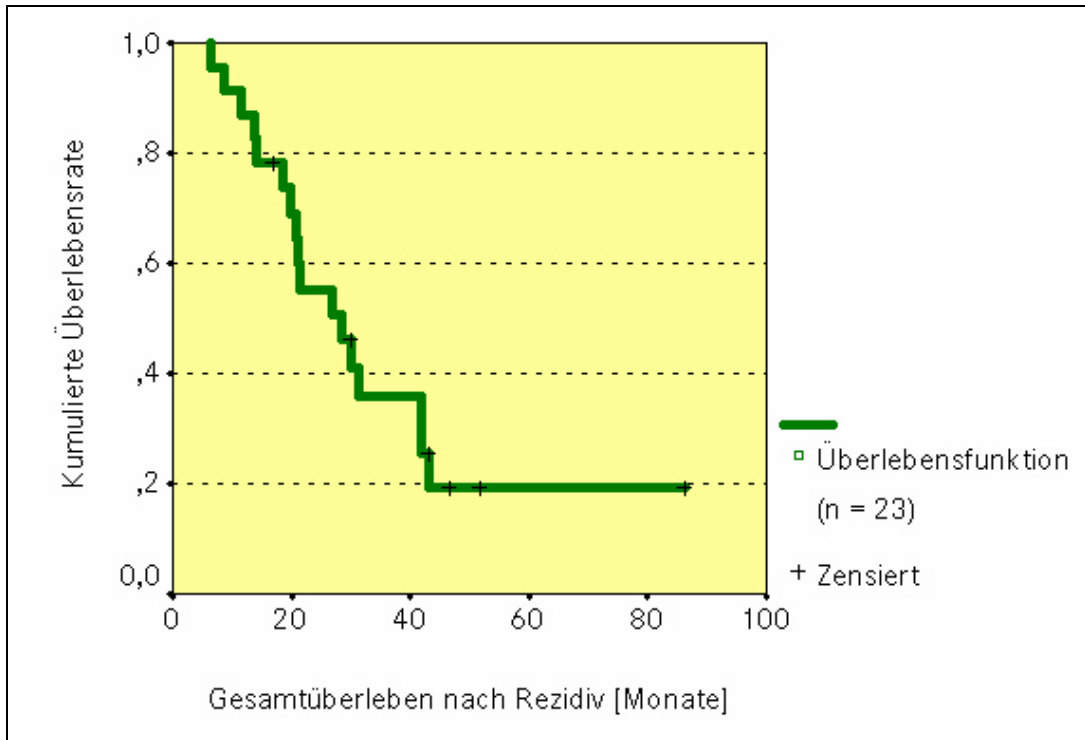
**Abbildung 36: Lymphonodektomie und Gesamtüberleben ( $p = 0,014$ )**

Ein Vergleich der Überlebenszeiten von Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall sowie mit unbekanntem Status konnte aufgrund von nur drei Fällen mit positivem Befund nicht erfolgen.

#### 4.9.10 Rezidiv

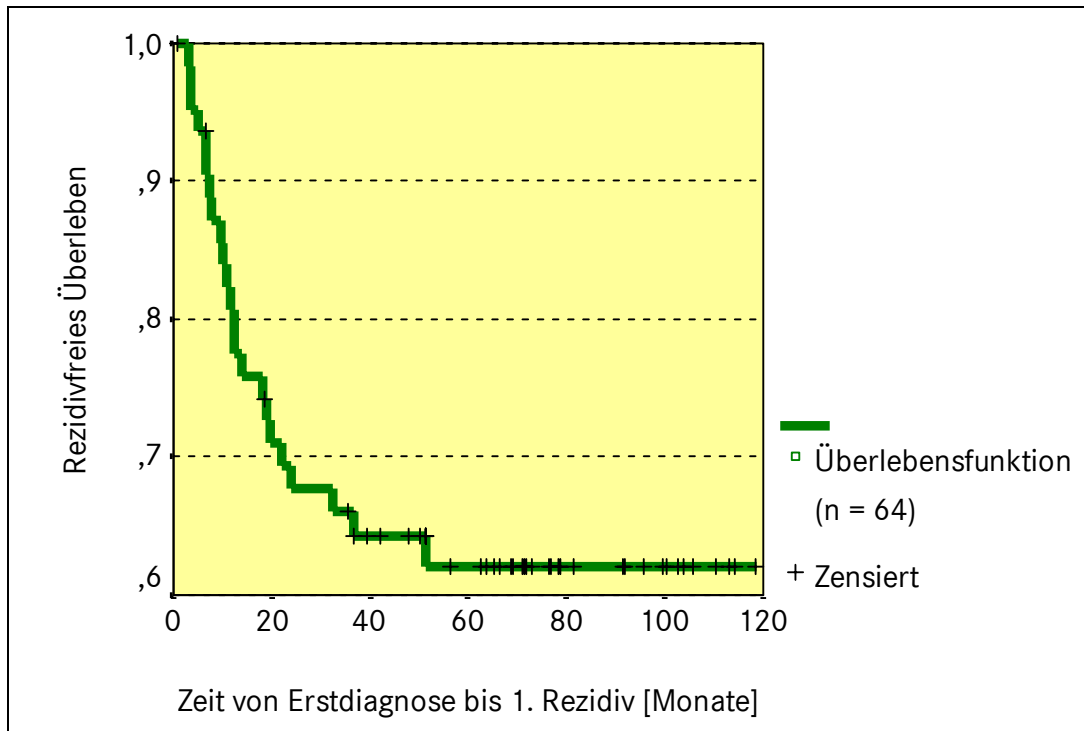
Am Ende des Beobachtungszeitraums (Juli 2002) lebten von 23 Patientinnen mit Rezidiv noch fünf Frauen (21,7 %), 17 bzw. 73,9 % waren an der Tumorerkrankung und eine bzw. 4,3 % aus anderen Gründen verstorben.

Die kumulierte Überlebensrate nach Auftreten des ersten Rezidives betrug 19,2 % nach fünf Jahren. Die Überlebenskurven zeigen ein medianes Überleben von 28 Monaten nach einem Erstrezidiv. Im Mittel lebten die Frauen 36 Monate (Abbildung 37).



**Abbildung 37: Gesamtüberleben nach Auftreten des ersten Rezidives**

Innerhalb der ersten 54 Monate nach Diagnosestellung erkrankten 35,9 % der Patientinnen an einem Rezidiv. Hierbei wurden 16 Patientinnen, die einen primären Progress erlitten haben, und vier Patientinnen, die perioperativ verstorben sind, nicht berücksichtigt (Abbildung 38). Bei den übrigen 64,1 % der Patientinnen traten bis zum Ende der Beobachtungsphase keine Rezidive auf.



**Abbildung 38: Rezidivfreies Überleben bis zum Auftreten des ersten Rezidives**

#### 4.9.11 Multivariate Analyse

Die univariaten Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigen statistisch signifikante Zusammenhänge bei den folgenden zehn Variablen:

- FIGO-Stadium
- Verbliebener postoperativer Tumorrest
- Alter bei Erstdiagnose
- Aszites
- Darmbefall
- Grading
- Allgemeinzustand
- Präoperativ erhöhter Tumormarker CA-125
- Durchgeführte Lymphonodektomie
- Ergebnis der Second-Look-Operation

Die multivariate Ergänzung zur Kaplan-Meier-Analyse ist die Cox-Regression ([Cox`72]). Sie gibt die Möglichkeit aus einer Anzahl von Covariaten - wie die unabhängigen Variablen hier genannt werden - durch schrittweise Auswahl die wichtigsten Variablen zu finden. Dabei werden bei jedem Schritt alle noch nicht ausgewählten Covariaten neu bewertet und diejenige mit dem stärksten Zusammenhang mit dem Überleben wird zum Modell hinzugefügt. Wenn die Bewertung für keine der verbliebenen Covariaten mehr einen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigt, endet die Auswahl. Dies geschah hier bereits nach dem dritten Schritt. Nach der Auswahl von FIGO-Stadien, Alter bei Erstdiagnose und Grading war für keine der verbliebenen sieben Covariaten mehr ein statistisch signifikanter Zusammenhang festzustellen. Dies deutet auf Korrelationen zwischen den Covariaten hin.

**Tabelle 33: Qualitatives Ergebnis der Faktorenanalyse; die Bedeutung der Faktoren nimmt von links nach rechts ab**

| <b>Faktor 1</b>         | <b>Faktor 2</b>               | <b>Faktor 3</b>  | <b>Faktor 4</b>                |
|-------------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|
| <b>FIGO-Stadium</b>     | <b>Alter bei Erstdiagnose</b> | <b>Grading</b>   | Tumormarker CA-125 präoperativ |
| Darmbefall              | Second-Look: Tumorrest und PE |                  |                                |
| verbliebener Tumorrest  | Allgemeinzustand              | Allgemeinzustand |                                |
| Aszites                 |                               |                  |                                |
| pelvine Lk entfernt (-) | pelvine Lk entfernt (-)       |                  |                                |
|                         |                               |                  |                                |

Zur weiteren Kontrolle der Korrelationen zwischen den Covariaten wurde eine Faktorenanalyse durchgeführt (Hauptkomponentenextraktion, Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung, erklärte Gesamtvarianz 75 %). Sie ergab eine Aufgliederung der Covariaten in vier Faktoren gemäß Tabelle 33.

Die Covariaten innerhalb einer Spalte korrelieren insgesamt stärker miteinander als die in verschiedenen Spalten. Ein Sonderfall ist die Variable „pelvine Lymphknoten entfernt“. Sie korreliert bei drei Faktoren negativ oder positiv. Hohe FIGO-Stadien bzw. hohes Alter bei Erstdiagnose korrelieren mit einer Belassung der Lymphknoten, hohe Werte des Tumormarkers CA-125 mit deren Entfernung. Auch der Allgemeinzustand ist eine komplexe Variable und korreliert sowohl mit dem Alter bei Erstdiagnose als auch mit dem Grading. Die drei Covariaten, die bei der Cox-Regression ausgewählt wurden (FIGO-Stadium, Alter bei Erstdiagnose und Grading) sind von der Faktorenanalyse auf drei verschiedene Faktoren verteilt worden. Sie korrelieren untereinander also wesentlich weniger als mit den anderen Covariaten ihrer Spalte. Die Faktorenanalyse macht also plausibel, dass bei der schrittweisen Cox-

Regression nur die jeweils wichtigste Variable aus den drei wichtigeren Faktoren ausgewählt wurde.

Der prädiktive Wert der verschiedenen unabhängigen Prognosefaktoren wurde errechnet. Danach hatte das FIGO-Stadium ( $p < 0,001$ ) den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Der zweitstärkste davon unabhängige Parameter war das Alter bei Erstdiagnose ( $p < 0,001$ ) und als dritter unabhängiger Prognosefaktor hat sich das Grading ( $p = 0,001$ ) erwiesen (Tabelle 34).

**Tabelle 34: Bedeutendste unabhängige Prognosefaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben mit Signifikanz, relativem Risiko und Konfidenzintervall**

| Unabhängiger Prognosefaktor | Signifikanz | Relatives Risiko | 95 %-Konfidenzintervall für relatives Risiko |              |
|-----------------------------|-------------|------------------|--|--------------|
|                             |             |                  | Untere Grenze                                | Obere Grenze |
| FIGO-Stadium                | $p < 0,001$ | 4,312            | 2,694  | 6,901        |
| Alter                       | $p < 0,001$ | 3,005            | 1,623  | 5,564        |
| Grading                     | $p = 0,001$ | 1,762            | 1,254  | 2,477        |

**Tabelle 35: Drei unabhängige Prognosefaktoren mit Signifikanz, relativem Risiko und Konfidenzintervall**

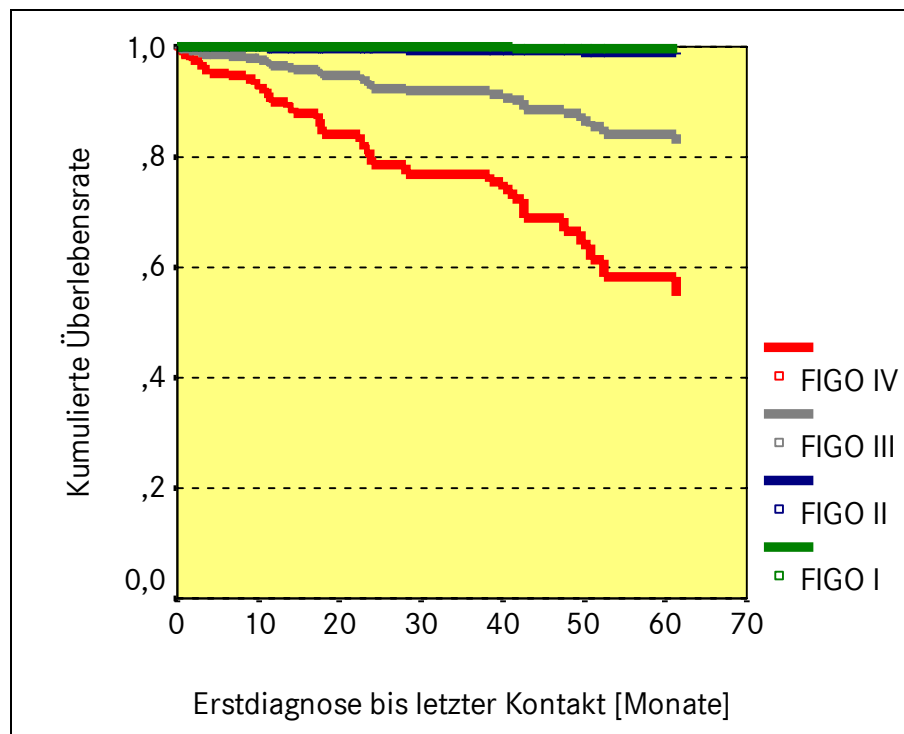
| Unabhängiger Prognosefaktor | Signifikanz  | Relatives Risiko         | 95 %-Konfidenzintervall für relatives Risiko |              |
|-----------------------------|--------------|--------------------------|--|--------------|
|                             |              | bezogen auf 1. Kategorie | Untere Grenze                                | Obere Grenze |
| <b>FIGO-Stadium</b>         | <b>0,000</b> |                          |  |              |
| <b>FIGO I</b>               |              | <b>1,0</b>               |  |              |
| FIGO II                     | 0,380        | 3,733                    | 0,197  | 70,840       |
| FIGO III                    | 0,000        | 58,944                   | 6,383  | 544,363      |
| FIGO IV                     | 0,000        | 183,886                  | 17,512                                       | 1930,917     |
| <b>Alter</b>                | <b>0,004</b> |                          |  |              |
| <b>≤ 52 Jahre</b>           |              | <b>1,0</b>               |  |              |
| > 52, ≤ 65 Jahre            | 0,149        | 4,493                    | 0,584  | 34,596       |
| > 65 Jahre                  | 0,017        | 12,314                   | 1,568  | 96,717       |
| <b>Grading</b>              | <b>0,002</b> |                          |  |              |
| <b>1-2</b>                  |              | <b>1,0</b>               |  |              |
| 3                           | 0,002        | 3,132                    | 1,497  | 6,552        |
| unbekannt                   | 0,021        | 14,904                   | 1,503  | 147,836      |

In Tabelle 35 ist in Spalte zwei neben dem Namen des Prognosefaktors (FIGO-Stadium, Alter bei Erstdiagnose, Grading) die Irrtumswahrscheinlichkeit p für das Ablehnen der Nullhypothese „der gesamte Prognosefaktor hat keinen Einfluss auf das Überleben“ angegeben. Die erste Kategorie jedes Prognosefaktors ist die Bezugsgröße für diesen Faktor wofür in Spalte drei eine eins steht. Für die weiteren Kategorien jedes Prognosefaktors (FIGO-Stadium II, III, IV, Alter 52 bis 65, Alter über 65, Grading 3 und Grading unbekannt) sind in Spalte zwei die Irrtumswahrscheinlichkeit p für das Ablehnen der Nullhypothese „diese Kategorie hat kein höheres Sterberisiko als die erste Kategorie“, in Spalte drei das Sterberisiko relativ zur ersten Kategorie und in Spalte vier das 95 %-Konfidenzintervall für das relative Sterberisiko angegeben. Wegen der kleinen Fallzahl sind diese Konfidenzintervalle sehr breit. Die Aussagen der weiteren Kategorien unterscheiden sich signifikant von der ersten Kategorie, wenn das Konfidenzintervall den Wert eins nicht einschließt. Es zeigen sich demnach keine signifikant

unterschiedlichen Aussagen zwischen FIGO-Stadium I und II sowie zwischen Altersgruppe 1 und 2. Alle anderen Kategorien weisen signifikant unterschiedliche Aussagen auf.

In dieser Arbeit stellen die Cox-Regressionskurven kumulierte Überlebensraten in Abhängigkeit von den drei unabhängigen Prognosefaktoren dar. In den Graphiken werden alle FIGO-Stadien von I bis IV für die drei Altersgruppen bis 52 Jahre (Altersgruppe 1), zwischen 52 und 65 Jahre (Altersgruppe 2) und über 65 Jahre (Altersgruppe 3) sowie für die beiden Grading-Gruppen Grading 1 bis 2 und Grading 3 dargestellt.

Anhand der multivariaten Analyse können folgende Prognoseregeln abgeleitet werden: Mit zunehmendem Alter (> 65 Jahre) und simultan fortgeschrittenem FIGO-Stadium (FIGO III und IV) sowie Grading 3 ist mit schlechter Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu rechnen. Nach lediglich zehn Monaten lebt nahezu keine Patientin mehr. Die Patientinnen mit Stadien FIGO I und II sowie Grading 1 bis 2 weisen in allen Altersgruppen eine vergleichbar gute Prognose auf. Dies gilt ebenfalls für Stadien FIGO I und II, Grading 3 und die Altersgruppen 1 und 2. Die folgenden Abbildungen stellen verschiedene FIGO-Stadien in Abhängigkeit von verschiedenen Altersgruppen und unterschiedlichen Differenzierungsgraden des Tumors dar. Sie ermöglichen dem behandelnden Arzt die einfach anwendbare Ableitung einer Prognose bei Kenntnis der drei Prognosefaktoren FIGO-Stadium, Alter bei Erstdiagnose und Grading.



**Abbildung 39: Alle FIGO-Stadien, Alter bis 52 Jahre, Grading 1 bis 2 und prognostiziertes Gesamtüberleben**

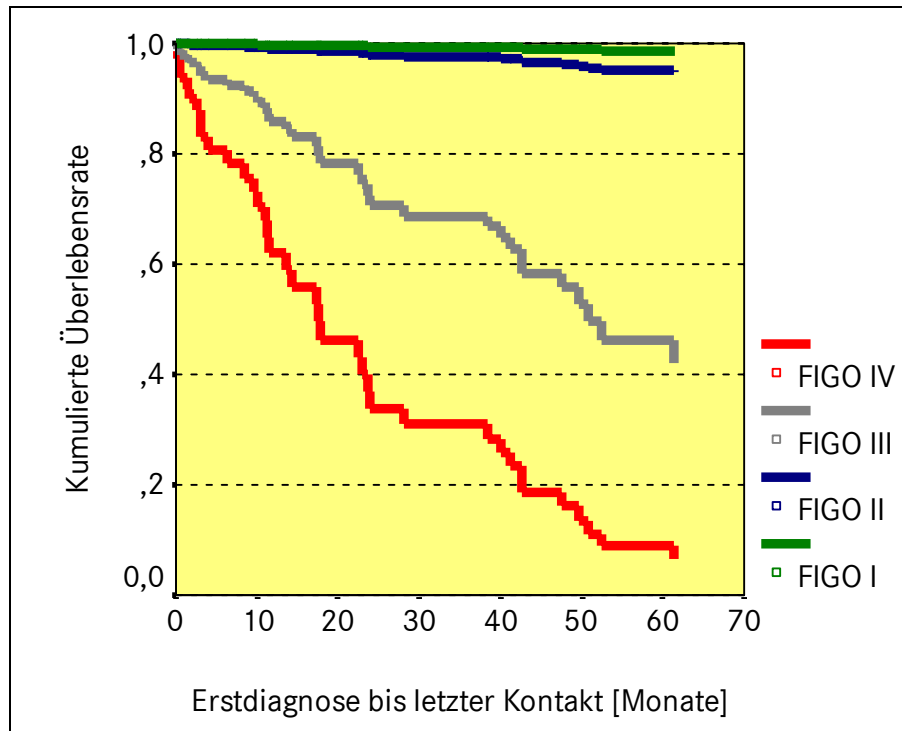


Abbildung 40: Alle FIGO-Stadien, Alter 52 bis 65 Jahre, Grading 1 bis 2 und prognostiziertes Gesamtüberleben

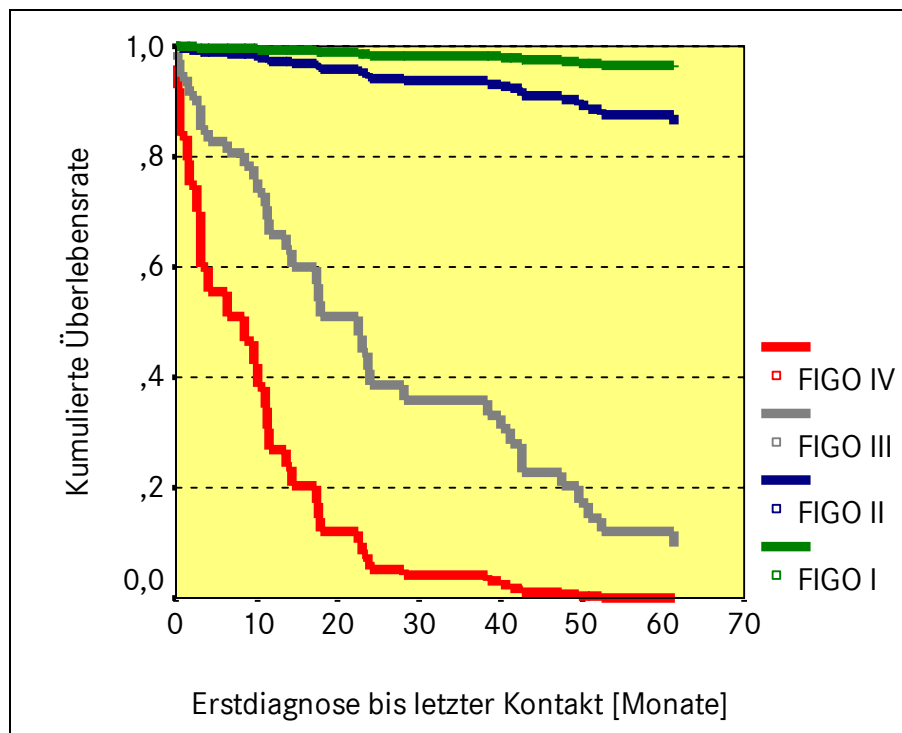
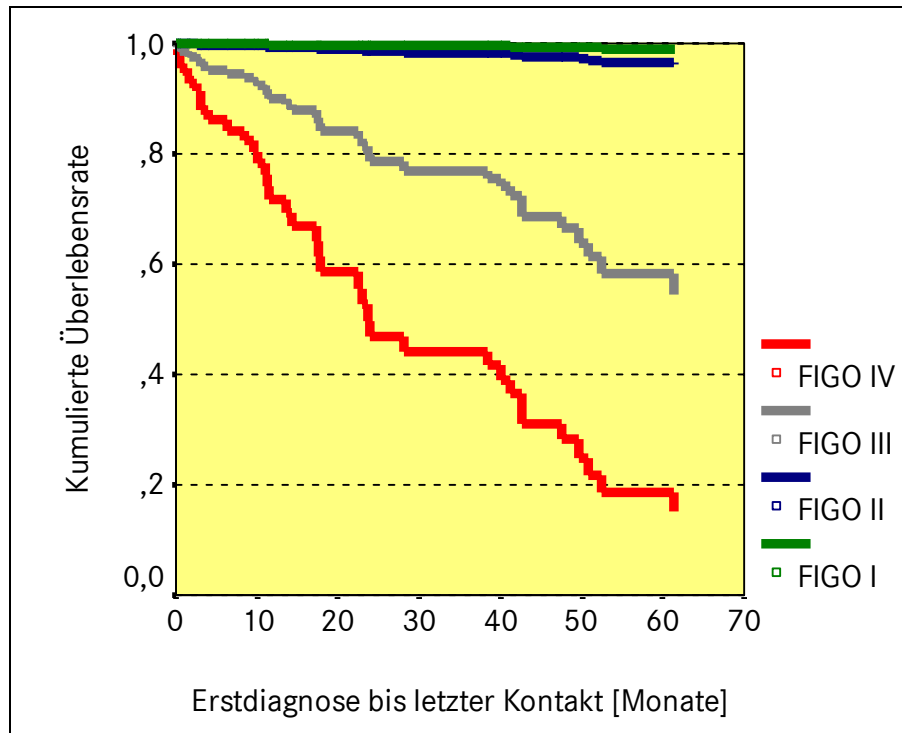
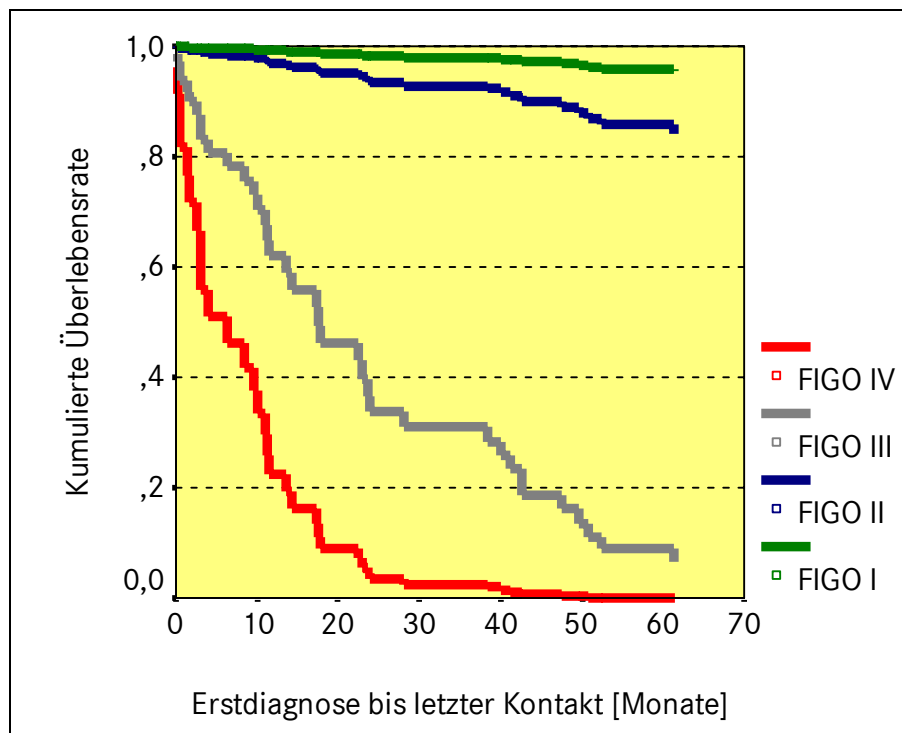


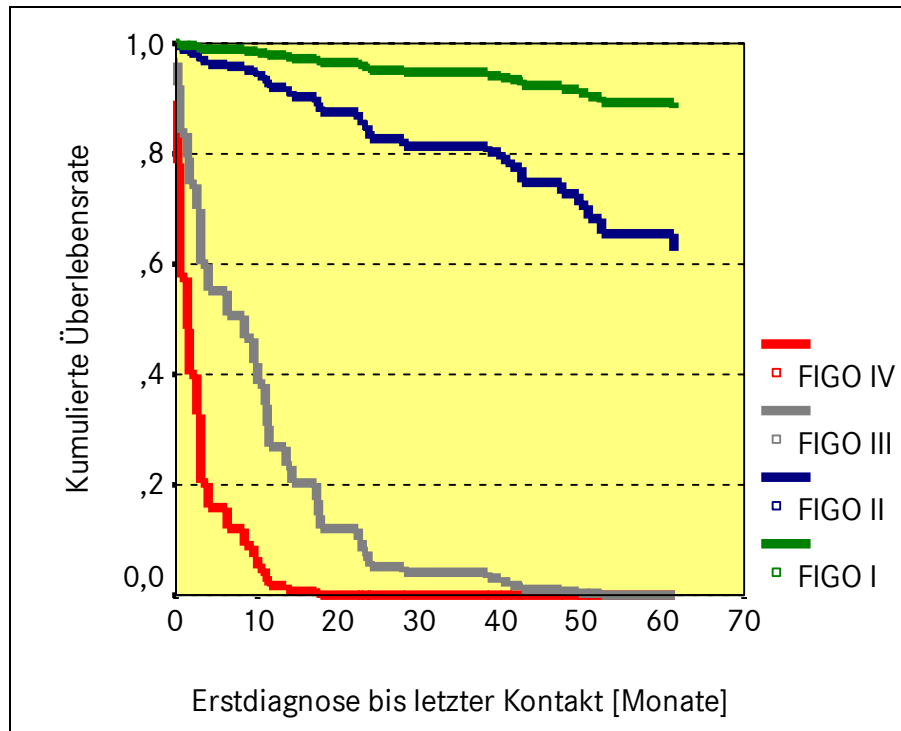
Abbildung 41: Alle FIGO-Stadien, Alter über 65 Jahre, Grading 1 bis 2 und prognostiziertes Gesamtüberleben



**Abbildung 42: Alle FIGO-Stadien, Alter bis 52 Jahre, Grading 3 und prognostiziertes Gesamtüberleben**



**Abbildung 43: Alle FIGO-Stadien, Alter 52 bis 65 Jahre, Grading 3 und prognostiziertes Gesamtüberleben**



**Abbildung 44: Alle FIGO-Stadien, Alter über 65 Jahre, Grading 3 und prognostiziertes Gesamtüberleben**

## 5 Diskussion

In diesem Kapitel werden zunächst die verschiedenen Prognosefaktoren wie FIGO-Stadium, postoperativer Tumorrest, Aszites, Alter und Allgemeinzustand anhand der Ergebnisse dieser Arbeit und der Literatur diskutiert. Manche davon sind als relevante Faktoren anerkannt und werden in dieser Studie bestätigt. Andere werden gegenwärtig im Rahmen verschiedener Studien genauer erforscht wie z.B. Aszitesmenge und der Einfluss neoadjuvanter Chemotherapie. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels wird auf die Therapie des Ovarialkarzinoms eingegangen. Die angewandten Methoden werden bewertet und mit aktuellen Therapieempfehlungen verglichen. Anschließend wird das Ovarialkarzinomrezidiv thematisiert. Die Ergebnisse zum Second-look-Verfahren werden ebenfalls mit Literaturstellen verglichen und bewertet. Abschließend wird der präoperative Wert des Tumormarkers CA-125 berücksichtigt und der Einfluss der Hormonrezeptoren diskutiert.

### 5.1 FIGO-Stadien

Die vorliegende Studie ergab, dass das FIGO-Stadium ein unabhängiger Prognosefaktor ist. Die kumulierte Fünfjahresüberlebensrate lag in dieser Studie für das Gesamtkollektiv bei 53 %. Dies zeigt ein ähnlich gutes Gesamtüberleben wie in der Literatur von 48,4 % ([du Bois`01]). [Pecorelli`01] berichtet von einer Fünfjahresüberlebensrate von unter 30 %. Für das vorliegende Kollektiv ergab sich in Abhängigkeit von den FIGO-Stadien folgendes Fünfjahresgesamtüberleben: FIGO I: 93 %, FIGO II: 83 %, FIGO III: 20 % und FIGO IV: 11 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kam [Schmalfeld`01]. Bei [Allen`99] lag folgende Verteilung von Fünfjahresüberlebenszeiten vor: FIGO I: 75 %, FIGO II: 55 %, FIGO III: 24 %, FIGO IV: 21 %.

Interessanterweise lagen in der vorliegenden Studie bei der Primärdiagnose etwa gleich viele Fälle mit FIGO-Stadium I (39,3 %) und III (36,9 %) vor. Im Gegensatz hierzu befinden sich bei [Schmidt-Matthiesen`02] zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 40 bis 50 % der Patientinnen im Stadium FIGO III und nur ein geringer Anteil im Stadium FIGO I. Auch [Kreienberg`98] berichtet, dass 70 % der Patientinnen ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO III und IV) bei der Diagnosestellung aufweisen. Lediglich 30 % der Erkrankten werden im frühen Stadium diagnostiziert.

Die Verteilung der FIGO-Stadien zu Gunsten des Stadiums FIGO I in dieser Arbeit lässt sich damit erklären, dass bei diesen Patientinnen nicht immer ein komplettes Staging durchgeführt wurde. Es lässt sich feststellen, dass ohne durchgeführte pelvine und paraaortale Lymphonodektomie keine Aussage zum Befall der Lymphknoten vorlag. Damit fehlte die Aussage bei 57,6 % des Patientenkollektives im Stadium FIGO I bezüglich des pelvinen und bei 100 % bezüglich des paraaortalen Lymphknotenbefalls. Möglicherweise wurden manche Patientinnen deshalb unterklassifiziert und nicht die tatsächliche Verteilung der FIGO-Stadien abgebildet. Nach [Pfisterer`03] muss bei 15 % der Patientinnen mit Stadium FIGO I mit

pelvinem und/oder paraaortalem Lymphknotenbefall gerechnet werden. Ein Drittel der Patientinnen im Anfangsstadium ist laut [Hoskins`94] unterklassifiziert.

Bei der Stadieneinteilung nach FIGO gehören zum Stadium FIGO III c zwei verschiedene Lokalisationen. [Carnino`97] konnte belegen, dass innerhalb des Stadiums FIGO III c die Prognose hinsichtlich des dreijährigen Überlebens unterschiedlich ausfällt. Patientinnen mit ausschließlich retroperitonealem Lymphknotenbefall weisen eine günstigere Prognose im Vergleich zu Patientinnen mit Metastasierung im intraperitonealen Raum auf (Dreijahresüberlebensrate: 46% vs. 29%). Die Gruppe mit sowohl intraperitonealen als auch retroperitonealen Metastasen zeichnete sich durch eine deutlich schlechtere Prognose aus (Dreijahresüberlebensrate: 12%). Im Rahmen der FIGO-Stadieneinteilung werden diese Differenzen nicht berücksichtigt.

Um die aus der FIGO-Stadieneinteilung resultierende Ungenauigkeit auszuräumen, hat [Sehouli`03-2] ein neues Instrument für eine exakte intraoperative Stadieneinteilung entwickelt. Das „Intraoperative Mapping des Ovarialkarzinoms“ (IMO) ermöglicht eine genaue Erfassung des Tumorbefalls. Das Tumorbefallmuster, die höchste Tumorlast sowie der postoperative Tumorrest werden topographisch in verschiedenen Etagen der Abdomensskizze dokumentiert. Aszitesmenge und Peritonealkarzinose werden ebenfalls präzise erfasst. Dadurch kann der Tumorbefall objektiviert werden und die Arbeit der Ärzte anderer Disziplinen (Pathologie, Radiologie) erleichtert werden. Somit können die weiterbehandelnden Ärzte von durch „IMO“ gelieferten, präzisen Informationen bei der Festlegung der weiterführenden Therapie profitieren.

Für die Abschätzung der Prognose ist ein genaues Staging mit Analyse der befallenen Organe entscheidend. Davon hängt nicht nur die Prognose sondern auch das therapeutische Management ab ([Trimble`01]).

## **5.2 Postoperativer Tumorrest**

Die Voraussetzung für ein längeres Gesamtüberleben und bestmögliche Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie ist die Radikalität des Primäreingriffes mit möglichst vollständiger Tumorentfernung. In der vorliegenden Studie wurde bestätigt, dass der postoperative Tumorrest ein relevanter Prognosefaktor ist. Ein signifikant längeres Überleben wiesen Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit auf. Vergleicht man die Überlebenszeiten der Patientinnen ohne Tumorrest, mit Tumorrest  $\leq 1$  cm, mit Tumorrest zwischen 1 und 2 cm sowie Tumorrest  $> 2$  cm wird deutlich, dass hier ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Gruppe mit Tumorfreiheit oder mit minimalem Tumorrest besteht. Das Kollektiv mit belassenem Tumorrest  $\leq 1$  cm lebte durchschnittlich 1,6-mal länger als diejenigen mit Tumorrest zwischen 1 und 2 cm. Die tumorfreien Patientinnen lebten durchschnittlich 1,5-mal länger als die Gruppe mit Tumorrest  $\leq 1$  cm. Die Patientinnen mit Tumorrest  $> 2$  cm lebten

62 % kürzer als die Gruppe mit Tumorrest zwischen 1 und 2 cm. Der Vorteil der radikalen operativen Therapie mit R0-Resektion wurde hiermit bestätigt. In dieser Studie wurde der Bereich der R1-Resektion ( $\leq 2$  cm) in die beiden Teilbereiche  $\leq 1$  cm und 1 bis 2 cm unterteilt. Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede innerhalb der beiden Teilbereiche. Die Patientinnen mit belassenem Tumorrest  $\leq 1$  cm lebten stets länger als die mit Tumorrest zwischen 1 und 2 cm. Für die Praxis bedeutet das, dass stets eine R0-Resektion anzustreben ist. Ist dies nicht möglich, sollte ein Tumorrest unter 1 cm angestrebt werden. Diese Empfehlungen sind in den deutschen Richtlinien niedergelegt ([Deutsche Krebsgesellschaft `01]).

Die obigen Ergebnisse werden anhand mehrerer Arbeiten bestätigt: So liegt nach [Berek`98] der Therapieschwerpunkt bei Ovarialkarzinom in einem maximalen Tumordebulking, da die Tumorfreiheit eine der wichtigsten Einflussgrößen für das postoperative Überleben darstellt. [Eisenkop`98] zeigt, dass das mediane Überleben signifikant sinkt, wenn keine Tumorfreiheit erreicht wird. [Hoskins`94] berichtet, dass die vollständige oder fast vollständige Entfernung der Tumormassen eine Voraussetzung für die gute Wirkung der adjuvanten Chemotherapie darstellt. Auch laut [Lichtenegger`01] stellt der Tumorrest sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation den wichtigsten Prognosefaktor dar. [Chi`01] hat den postoperativen Tumorrest ebenfalls als wichtigen, unabhängigen Prognosefaktor definiert; es ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit von der verbliebenen Tumormasse  $\leq 1$  cm vs. 1 bis 2 cm vs.  $> 2$  cm ( $p < 0,001$ ). Seine Patientinnen profitierten von der möglichst vollständigen Entfernung des Tumors bzw. von minimalem belassenem Tumorrest (bis 1 cm). Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass die Grenze für eine optimale Tumorreduktion bei 1 cm liegt (cut-off point). [Hoskins`94-1] zeigt, dass innerhalb der Gruppe von Patientinnen mit Tumorrest  $> 1$  cm die Teilgruppe mit Tumorrest von 1 bis 2 cm signifikant längere Überlebenszeiten im Vergleich zur Teilgruppe mit Tumorrest  $> 2$  cm hat. In der Gruppe mit Tumorrest  $< 2$  cm betrug das relative Sterberisiko eins. Für Patientinnen mit Tumorrest zwischen 2 und 2,9 cm lag das relative Sterberisiko bei 1,9. In den Gruppen mit Tumorrest  $> 2$  cm ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das relative Sterberisiko. Auch die Metaanalyse von [Bristow`02] stellt eine signifikante positive Korrelation zwischen dem prozentualen Umfang der maximalen Tumorreduktion und dem medianen Überleben fest ( $p < 0,001$ ). In Studien mit maximaler Tumorreduktion ( $> 75$  %) im Vergleich zu denjenigen, in denen das Tumordebulking maximal 25 % betrug, ist eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens um 50 % festzustellen.

Die durch die GOG (Gynecologic Oncology Group) gegebene Definition einer optimalen Tumorreduktion hat sich über die Jahre weiter verändert. In den 70er Jahren lag die Grenze bei 2 cm, in den 80er Jahren wurde sie bis auf 3 cm erweitert und seit 1986 liegt sie bei 1 cm ([Hoskins`94-1, Chi`01]). Trotzdem werden die Grenzen der optimalen Tumorreduktion und damit die Größe des verbleibenden Tumorrestes in der Literatur kontrovers diskutiert. In der Arbeit von [Sliutz`96] wird die Grenze  $< 2$  cm als günstig dargelegt. [Eisenkop`01] berichtet in

seiner Studie, dass die Definition einer optimalen Tumorreduktion sehr oft subjektiv ist und von der Erfahrung des Operateurs abhängt. Auf seine Umfrage nach optimaler Tumorreduktion haben 60,8 % der Befragten eine Grenze  $\leq 1$  cm angegeben, 12 % halten die makroskopische Tumorfreiheit für das Optimum.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Patientinnen von vollständig entfernten Tumormassen oder von postoperativ belassener kleiner Tumorlast  $\leq 1$  cm stets profitieren. Folglich sollte Tumorfreiheit und, wenn dies nicht möglich ist, ein Tumorrest von unter 1 cm angestrebt werden.

### 5.3 Aszites

Das Auftreten von Aszites hatte in der vorliegenden Untersuchung einen bedeutenden Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen. Entscheidend für die Prognose war die Aszitesmenge (kein vs.  $\leq 500$  ml vs.  $> 500$  ml). Eine größere Aszitesmenge ( $> 500$  ml) korrelierte mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit. Am längsten war die Fünfjahresüberlebensrate bei Patientinnen ohne nachgewiesenen Aszites. Patientinnen mit kleineren Aszitesmengen von  $\leq 500$  ml überlebten signifikant länger als solche mit Aszitesmengen von  $> 500$  ml. Aszites trat erwartungsgemäß am häufigsten in den Stadien FIGO III und IV auf. Offensichtlich korreliert die Aszitesmenge mit der verbliebenen postoperativen Tumormasse. Die tumorfrei operierten Patientinnen wiesen überwiegend keinen Aszites auf. Bei vorhandenem Aszites war die Chance auf R0-Resektion gering.

Bei [Eisenkop`98] limitieren große Mengen von Aszites ( $> 1000$  ml) den Erfolg einer kompletten Tumorreduktion. In anderen Veröffentlichungen zu Aszites wird Bezug auf das fortgeschrittene Ovarialkarzinom (FIGO III und IV) genommen. Diese Veröffentlichungen stützen die These, dass der Faktor Aszites mit einer ungünstigen Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens einhergeht, wobei verschiedene Autoren unterschiedliche Grenzen annehmen, oberhalb derer Aszites als ungünstig bezeichnet wird. [Rahaman `02] berichtet, dass sich mittlere (1000 bis 2000 ml) sowie große Aszitesmengen ( $\geq 2000$  ml) als besonders ungünstig auf das Gesamtüberleben auswirken. In seiner Studie erwies sich Aszites als unabhängiger Prognosefaktor. Die Ergebnisse von [Eisenkop`98] befinden sich in Einklang mit anderen Studien, wobei in seiner Studie die Grenze der Aszitesmenge bei 1000 ml liegt. Damit haben Patientinnen mit Aszites  $\leq 1000$  ml im Vergleich zu  $> 1000$  ml eine bessere Lebenserwartung. [Chi`01] kam zu der Auffassung, dass das Auftreten von Aszites generell eine schlechte prognostische Bedeutung hat. Seine Definition der kritischen Aszitesmenge lag bei 100 ml. Auch die Ergebnisse von [Puls`96] befanden sich im Einklang mit anderen Studien. Die Fünfjahresüberlebensrate betrug im Kollektiv mit Aszites nur 5 % im Gegensatz zu 45 % im Kollektiv ohne Aszites. Gegenwärtig wird im Rahmen einer Studie von Prof. Kuhn in Ulm untersucht, ob die Patientinnen in Stadien FIGO III und IV mit ausgeprägtem Aszites

(> 500 ml) von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren können um eine bessere Chance auf R0-Resektion zu haben und eine bessere Lebenserwartung zu erzielen ([Lutz`01]) (Studiendesign: dreimal Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KO und Carboplatin nach AUC 5 – OP – dreimal Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KO und Carboplatin nach AUC 5, Studie Phase I/II).

Die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft schreiben dem Aszites ebenfalls eine wesentliche unabhängige prognostische Bedeutung zu ([Deutsche Krebsgesellschaft`01]).

Generell ist Aszites ein ungünstiger Prognosefaktor, wobei sich Aszitesmengen ≤ 500 ml in dieser Arbeit als prognostisch günstiger erwiesen als Aszitesmengen > 500 ml.

#### **5.4 Alter**

Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass das Alter sich als ein unabhängiger Prognosefaktor in der multivariaten Analyse erwiesen hat. Die Studie erbrachte ein signifikant längeres Überleben für Patientinnen unter 52 Jahre (Altersgruppe 1) im Vergleich zu der Gruppe zwischen 52 und 65 Jahre (Altersgruppe 2) sowie über 65 Jahre (Altersgruppe 3). Bei der Zusammenstellung aller FIGO-Stadien und einzelner Altersgruppen hat sich gezeigt, dass die Diagnose in der Altersgruppe 1 hauptsächlich im Anfangsstadium erfolgte (66,7 %). Hingegen lag in der Altersgruppe 2 überwiegend Stadium FIGO III vor (44,2 %). Interessanterweise konnte in der Altersgruppe 3 über 65 Jahre fast gleich häufig Stadium FIGO I und III (37,9% und 34,5%) beobachtet werden.

Als Grenze zwischen den Patientinnengruppen mit geringerem und mittlerem Alter wurde 52 Jahre gewählt, da diese Grenze dem in den Lehrbüchern angegebenen mittleren Alter des Auftretens der Menopause entspricht. Die postmenopausalen Patientinnen unterteilten sich in die Gruppe frühe Postmenopause (bis 65 Jahre) und späte Postmenopause bzw. Senium (über 65 Jahre). Die Altersgruppe 1 zeigte eine sehr gute Lebenserwartung mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 90,1 %. Die Fünfjahresüberlebensraten der Altersgruppen 2 und 3 lagen mit 50 bzw. 43 % näher beieinander. Das jüngere Alter der Altersgruppe 1 bot eine gute Voraussetzung um eine R0-Resektion vornehmen zu können. In den anderen Altersgruppen 2 und 3 wurde eine deutlich geringere Anzahl an R0-Resektionen beobachtet und es bestand kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die Radikalität des Primäreingriffes. Da ältere Patientinnen öfter Begleitererkrankungen aufwiesen, sich in reduziertem Allgemeinzustand befanden oder ein erhöhtes Anästhesierisiko hatten, war ein radikaler Eingriff häufig nicht möglich.

Die Ergebnisse anderer Autoren sind vergleichbar. [Markman`93] konnte zeigen, dass jüngere Patientinnen (< 65 Jahre) immer eine bessere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens aufweisen. Er wertete separat Patientinnen mit FIGO III und IV sowie Patientinnen mit FIGO I und II aus. Nach [Schmalfeldt`01] führt ein höheres Erkrankungsalter (> 60 Jahre)

zu einer kürzeren postoperativen Überlebensdauer. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen [Thigpen`93], [Chi`01] und [Eisenkop`98], wobei ihre Publikationen fortgeschrittene Stadien umfassten. Bei [Chi`01] sowie [Eisenkop`98] hat sich das Alter ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor erwiesen. Auch in der Arbeit von [Sliutz`96] werden signifikante Ergebnisse dokumentiert. Mit zunehmendem Alter korrelierten kürzere Überlebenszeiten. So lebten Frauen < 55 Jahre deutlich länger als ältere. [Rakar`90] berichtet, dass die bessere Prognose in jüngerem Alter auch mit einer besseren Differenzierung des Tumors erklärt werden kann. Die einzige Arbeit, die nur jüngere Frauen im reproduktiven Alter bis 40 Jahre in früheren Stadien erfasst ([Massi`96]), zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen einem Alter bis 30 Jahre und von 30 bis 40 Jahre. Frauen unter 30 Jahren haben laut [Massi`96] eine bessere Prognose als die Gruppe zwischen 31 und 40 Jahren, da in diesem Alter öfter ein Frühstadium oder ein höherer Differenzierungsgrad des Tumors vorliegt. Das Alter ist jedoch generell bei Frauen bis 40 Jahre kein unabhängiger Prognosefaktor. [Schildkraut`00] kam zu dem gegensätzlichen Schluss, dass das Alter in der Gruppe unter 55 Jahren bei invasiven Tumoren ein starker unabhängiger Prognosefaktor ist. Die Gruppe mit invasiven Tumoren im Alter 20 bis 45 Jahre hatte mit 68 % eine signifikant bessere Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit als die Gruppe im Alter von 46 bis 54 Jahre mit 38 %. Eine andere wichtige Erkenntnis seiner Arbeit ist, dass sich viele Prognosefaktoren signifikant in Abhängigkeit vom Alter (20 - 45 Jahre vs. 46 - 54 Jahre) unterscheiden. Die Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines invasiven Tumors vs. eines Tumors mit niedrigmaligner Potenz und Overexpression des p53-Tumorsuppressorgens steigt mit höherem Alter. Mit höherem Alter wird öfter ein schlechterer Differenzierungsgrad des Tumors festgestellt. Hingegen hat [Bruchim`01] keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Stadiums und Tumorgradings in beiden Altersgruppen (< 70 vs. > 70 Jahre) beobachtet.

In der Konsensuserklärung von 1998 ([Berek`98]) wird empfohlen bei der Therapieplanung immer die Prognosefaktoren zu berücksichtigen, zu denen auch das Alter gehört. Das Alter ist ein prädiktiver Faktor, welcher eine Patientenselektion innerhalb klinischer Studien ermöglicht.

Grundsätzlich geht ein hohes Alter mit schlechterer Prognose einher. Prämenopausale Frauen haben eine deutlich bessere Prognose als postmenopausale.

## **5.5 Allgemeinzustand**

Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass der klinische Allgemeinzustand für die Prognose der Patientin entscheidend ist. Es gibt verschiedene Möglichkeiten den Allgemeinzustand zu beurteilen (ECOG-Status, Karnowsky-Index, GOG-Status). Sowohl der ECOG-Status als auch der Karnowsky-Index gehören zu den objektiven Methoden ([Taylor`99]). Sie liefern wichtige Informationen über den Einfluss der Erkrankung auf das tägliche Leben der Patientin und

ermöglichen eine Abschätzung des Therapieerfolges. Im weiteren Sinne gehört zu diesen Methoden auch die Lebensqualität (Quality of Life), die nicht nur den körperlichen sondern auch den psychischen, emotionalen und sozialen Zustand der Patientinnen widerspiegelt.

In dieser Studie wurden die Abhängigkeiten zwischen dem Allgemeinzustand nach ECOG und dem Gesamtüberleben untersucht. Das Gesamtüberleben von Patientinnen mit normaler körperlicher Aktivität (ECOG 0) bzw. mit mäßig eingeschränkter körperlicher Aktivität (ECOG 1) wurde durch das Ovarialkarzinom mit Fünfjahresüberlebenszeiten von 100 % bzw. 79 % nicht bzw. kaum beeinträchtigt. Mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG 2 und 3) wurden kürzere Überlebenszeiten beobachtet: Die Fünfjahresüberlebensrate bei ECOG 2 betrug 44 %, alle Patientinnen mit ECOG 3 waren nach fünf Jahren verstorben. Für die ECOG 3-Gruppe lag der Median bei 22,9 Monaten. Die körperliche Aktivität der Patientinnen in Anfangsstadien (FIGO I und II) war entweder normal (ECOG 0) oder mäßig eingeschränkt (ECOG 1). In fortgeschrittenen Stadien (FIGO III und IV) hingegen wiesen die Patientinnen häufiger einen schlechteren Allgemeinzustand auf (ECOG 2 oder 3). Der Aktivitätsindex ECOG 3 war im fortgeschrittenen Alter zunehmend vertreten (bis 52 Jahre 0 %, zwischen 52 und 65 Jahren 11,1 % und über 65 Jahre 30,8 %). Man kann annehmen, dass die Karzinomtherapie mit zunehmendem Alter durch geringere Gesamtleistungsfähigkeit bei Begleiterkrankungen belastender ist. Anders gestaltete sich die Verteilung bei Aktivitätsindex ECOG 0 (bis 52 Jahre 22,2 %, zwischen 52 und 65 Jahren 14,8 % und über 65 Jahre 7,7 %). Eine makroskopische Tumorfreiheit konnte signifikant häufiger bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) und leicht reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 1) erreicht werden.

Verschiedene Autoren ([Omura`91], [Akahira`01], [Schmalfeldt`01]) sind der Meinung, dass der Allgemeinzustand ein wichtiger Prognosefaktor ist und dass ein reduzierter Allgemeinzustand mit geringerer Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert. [Gronlund`02] berichtet, dass Patientinnen unter 65 Jahren einen besseren Allgemeinzustand aufweisen als ältere Patientinnen (über 65 Jahre).

Zunehmende Bedeutung hat der neue Prognosefaktor Lebensqualität (QoL), dessen Rolle aber noch ungeklärt ist. Zu den wichtigsten Parametern soll aber körperliche Aktivität gehören ([Koensgen`02]). Gegenwärtig wird die Lebensqualität und deren Beeinflussung durch eine Therapie im Rahmen einer Studie der Berliner Arbeitsgruppe „Quality of Life“ an der Charité untersucht. Hierfür wird für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der Fragebogen „Berliner-Symptom-Check-Liste-Ovar“ als Messinstrument verwendet ([Sehouli`03-1]).

Die deutschen Leitlinien weisen den Allgemeinzustand als unabhängigen Prognosefaktor aus ([Deutsche Krebsgesellschaft`01]).

Grundsätzlich besitzt der Allgemeinzustand eine prognostische Bedeutung. Der Aktivitätsindex ist ein wichtiges Element für die Beurteilung der Lebensqualität. Ein reduzierter Allgemeinzustand korreliert mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit.

## 5.6 Primäre operative Therapie des Ovarialkarzinoms

Da die Prognose des Ovarialkarzinoms von der Radikalität des Primäreingriffes abhängt, wird eine makroskopische Tumorfreiheit angestrebt. Laut [Hoskins`94] soll der Primäreingriff mit folgenden drei Zielen durchgeführt werden:

- Diagnosestellung
- Exaktes Staging
- Primäre zytoreduktive Therapie mit prognostischer Bedeutung

Die histologische Diagnosesicherung erfolgte in der vorliegenden Studie in allen Fällen, wobei es sich in drei Fällen nur um eine explorative Laparotomie/Laparoskopie handelte. Innerhalb des Patientengutes wurde eine radikale Standardoperation nicht häufig vorgenommen. Bei 31 % (n = 26) des Gesamtkollektives wurden eine Hysterektomie, Adnektomie, Omentektomie, pelvine Lymphonodektomie und ggf. eine Appendektomie vorgenommen. Eine paraaortale Lymphonodektomie wurde während des Primäreingriffes nicht durchgeführt. Innerhalb verschiedener FIGO-Stadien wurde eine Standardoperation am häufigsten im Stadium FIGO I mit 42,4 % und im Stadium FIGO II mit 57,1 % durchgeführt. Dieses impliziert das Bemühen um ein exaktes Staging in weniger fortgeschrittenen Stadien. Jedoch bleibt unbekannt, in wie vielen Fällen die Klassifikationsänderung von FIGO I und II auf FIGO III erfolgen müsste, wenn man eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie vorgenommen hätte. 45 % der 72 Patientinnen mit Aussage zum Tumorrest wurden tumorfrei operiert. Eine R0-Resektion wurde bei 6,9 % von 29 Patientinnen mit bekanntem Tumorrest im Stadium FIGO III nur sehr selten vorgenommen. Eine optimale Tumorreduktion ( $\leq 1$  cm) erfolgte in dieser Gruppe bei 17,2 %, eine suboptimale Tumorreduktion ( $> 1$  und  $\leq 2$  cm) bei 31,0 % und eine nicht optimale Tumorreduktion ( $> 2$  cm) bei 44,8 %. Anders sahen die Ergebnisse bei elf Patientinnen mit bekanntem Tumorrest im Stadium FIGO IV aus. Dort war eine R0-Resektion oder eine optimale Tumorreduktion nicht möglich. 9,1 % der Patientinnen wiesen einen Tumorrest bis 2 cm und 90,9 %  $> 2$  cm auf. Trotzdem lag das Gesamtüberleben aller Patientinnen um 4,6 % höher als in der Literatur angegeben.

Aus folgenden Gründen war eine optimale Tumorreduktion häufig nicht möglich:

- Hohes Alter und damit verbundener reduzierter Allgemeinzustand oder kardiale/internistische Begleiterkrankungen
- Reduzierter Allgemeinzustand unabhängig vom Alter
- Fortgeschrittenes Tumorstadium mit Befall von Lokalisationen, die eine optimale Resektion nicht zuließen
- Kardiale/internistische Begleiterkrankungen unabhängig vom Alter verbunden mit erhöhtem Narkoserisiko
- Falsche Diagnose im Schnellschnitt (z.B. Tumor mit niedrigmaligner Potenz, Tumor des Gastrointestinaltraktes)
- Anderes Bild intraoperativ (z.B. Endometriose, akuter Eingriff bei eitriger Peritonitis infolge einer Zystenruptur)
- Wunsch der Patientin (Ablehnung eines Anus praeters oder von Bluttransfusionen)
- Kein interdisziplinäres Vorgehen möglich

Zum Stellenwert einer pelvinen Lymphonodektomie erbrachte diese Studie signifikante Ergebnisse, welche die Aussage stützen, dass die Lymphonodektomie mit längerer Überlebensdauer einhergeht. Der therapeutische Stellenwert der Lymphonodektomie wird in weiteren Abschnitten dieses Kapitels diskutiert.

Nach [Lichtenegger`01] ist die Operation im Falle eines Ovarialkarzinoms die erste Säule der Therapie. Die Längsschnittlaparotomie soll eine Hysterektomie, bilaterale Salpingo-ovarektomie, infragastrale Omentektomie sowie systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie umfassen. Seiner Meinung nach kann auf eine paraaortale Lymphonodektomie verzichtet werden, wenn mit einem postoperativen Tumorrest von > 2 cm bei palpatorisch unauffälligen Lymphknoten zu rechnen ist. In fortgeschrittenem Stadium ist stets eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich.

In der Konsensuserklärung von 1998 ([Berek`98]) wurde als wichtigstes Ziel der operativen Therapie die Entfernung möglichst aller Tumormassen bzw. die Belassung nur minimaler Tumorreste genannt. Ferner gehört ein maximales Tumordebulking zur Standardtherapie auch im Stadium FIGO III. Die Radikalität des Primäreingriffes im Stadium FIGO IV wird kontrovers diskutiert. Patientinnen mit diffuser Leber- oder Lungenmetastasierung können alternativ mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt werden. Hingegen soll bei Patientinnen mit malignem Pleuraerguss, supraklavikulärer Metastasierung oder einzelnen Hautmetastasen

möglichst Tumorfreiheit oder Tumorreduktion bis auf 1 cm angestrebt werden. Bei mittels bildgebenden Verfahren nachgewiesenen Lebermetastasen von > 2 cm empfiehlt [Curtin '97] ein individuelles Management.

[Eisenkop`98] hat in seiner prospektiven Studie zeigen können, dass eine komplette Tumorfreiheit (R0 - Resektion) in fortgeschrittenem Tumorstadium (FIGO IIIc und FIGO IV) sehr häufig möglich ist und die Überlebensrate deutlicher als eine optimale Tumorreduktion bis auf  $\leq 1$  cm verbessert. 85,3 % seiner Patientinnen hatte anschließend keine Tumorlast (R0-Resektion). Betrachtet man zusätzlich sein Patientengut mit optimaler Tumorreduktion ( $\leq 1$  cm), steigt die Zahl auf 98,8 % des Gesamtkollektives. Zu den Faktoren, die die Möglichkeit einer kompletten Tumorreduktion limitieren, gehören schlechter Allgemeinzustand, Stadium FIGO III, eine große Anzahl von Metastasen am Mesenterium und an der Darmserosa (> 75 Stellen) und eine Aszitesmenge > 1000 ml. Die ärzteumfrage in [Eisenkop'01] hat die Ursachen für die nicht optimale Tumorreduktion aufgezeigt. Am häufigsten wurden nicht resezierbare Oberbauchmetastasen oder fortgeschrittenes Alter aufgelistet. Befall der Mesenteriumwurzel sowie im Bereich der hepatischen Triade und umfangreicher Zwerchfellbefall verhinderten ebenfalls die optimale Tumorreduktion. Die Arbeit von [Bruchim`01] berichtet, dass bei der Behandlung älterer Frauen (> 70 Jahre) die Tendenz besteht sie seltener primär zu operieren (nur 54,3 %) als jüngere Frauen (< 70 Jahre, 84,5 %). Wenn aber ein primäres Tumordebülking vorgenommen wurde, war das Alter kein limitierender Faktor bei der Ausführung einer optimalen Tumorreduktion.

Nach [Hoskins`94] ist ein intraoperatives Staging auch in weniger fortgeschrittenen Stadien (FIGO I und II) von besonderer Bedeutung. Ein Drittel der Patientinnen wird bei einer genauen intraoperativen Exploration vom Stadium FIGO I bzw. II zum Stadium FIGO III umklassifiziert („Upstaging“). Im Rahmen des Stagings empfiehlt er ein selektives pelvines und paraaortales Lymphknotensampling. Auch [Cass`01] hält für ein exaktes Staging ein bilaterales pelvines und paraaortales Lymphknotensampling für wichtig. Die Arbeit von [Sakurai`02] belegt die Relevanz nicht nur einer pelvinen sondern auch einer paraaortalen Lymphonodektomie im Frühstadium des Ovarialkarzinoms. In seiner Studie wurden durchschnittlich 61 Lymphknoten entfernt. Ein paraaortaler Lymphknotenbefall wurde bei 17 % des untersuchten Kollektives nachgewiesen. Hiervon wurde nur in 2,8 % der Fälle ein pelviner Befall festgestellt. Bei Lymphknotenbeteiligung handelt es sich laut dieser Veröffentlichung in erster Linie um paraaortale Lymphknoten mit Lokalisation oberhalb der Arteria mesenterica inferior. Keine Patientin wies einen ausschließlich pelvinen Lymphknotenbefall auf. Bei [Eisenkop`01-2] lag die Verteilung des paraaortalen und pelvinen Lymphknotenbefalls gleich hoch, wobei in 73 % der Fälle beide Gruppen befallen waren. Bei 42,6 % des Kollektives mit makroskopisch positiven Lymphknoten wurde der Befall bei einer Lymphknotendissektion histologisch bestätigt. Deswegen ist die Durchführung der Lymphonodektomie für die optimale Tumorreduktion entscheidend. Sowohl bei der Palpation der Lymphknoten durch das Peritoneum als

auch bei Tastung vom retroperitonealen Zugang kann der Befall der Lymphknoten nicht immer eindeutig eingeschätzt werden.

[Carnino`97] unterstreicht die Unzuverlässigkeit des Lymphknotensamplings als Auswertungsmethode des Lymphknotenbefalls und weist auf die Bedeutung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie hin.

Der therapeutische Wert der Lymphonodektomie wird in der Literatur kontrovers beurteilt ([Panici`02]). Autoren wie [Allen`99], [di Re`96] und [Scarabelli`95] berichten auch über bessere Überlebensraten nach durchgeführter Lymphonodektomie in fortgeschrittenen Stadien. [Eisenkop`01-2] hat keinen signifikanten Unterschied zwischen negativen oder mikroskopisch positiven und makroskopisch positiven Lymphknoten in Bezug auf das Gesamtüberleben beobachtet. Seine Studie [Eisenkop`01-1] konnte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in Bezug auf eine retroperitoneale Lymphonodektomie in einem fortgeschrittenen Stadium bei einem Kollektiv ohne makroskopischen Tumorrest bestätigen. Die deutschen Leitlinien empfehlen eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie in fortgeschrittenen Stadien, wenn bei einem Primäreingriff das Erreichen der Tumorfreiheit möglich ist. Ansonsten hat die retroperitoneale Lymphonodektomie einen diagnostischen und prognostischen Stellenwert, die therapeutische Bedeutung ist aber noch nicht geklärt ([Deutsche Krebsgesellschaft`01]).

Zusammenfassend kann man eine bessere Prognose durch optimales Tumordebulking erzielen. Deshalb soll eine maximale Zytoreduktion in jedem FIGO-Stadium angestrebt werden.

## **5.7 Chemotherapie**

Die Chemotherapie ist die zweite Säule der Behandlung des Ovarialkarzinoms nach der Primäroperation ([Lichtenegger`01]). In dieser Studie wurde bei 84,5 % des Kollektives (n = 71) eine Chemotherapie appliziert. Hiervon erhielten 78,9 % eine platinhaltige Chemotherapie. Am häufigsten wurde eine platinhaltige Kombinationstherapie mit Cisplatin/Cyclophosphamid (29,6 %) und Carboplatin/Cyclophosphamid (21,1 %) angewandt (Standardtherapie bis 1996). Erst an dritter Stelle stand die Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel (12,7 %). Die Patientinnen dieser Studie haben noch relativ selten diese Kombinationstherapie erhalten, weil diese erst im Jahr 2000 durch die Deutsche Krebsgesellschaft zum neuen Standard deklariert wurde. In den übrigen Fällen wurde überwiegend eine nicht platinhaltige Chemotherapie mit Treosulfan sowie vereinzelt mit Gemcitabine und Paclitaxel eingesetzt. Eine Komplettremission ist bei 66,2 % der Patientinnen nach einer First-line-Chemotherapie und eine Partialremission bei 9,9 % erzielt worden. Hierbei lag die Ansprechrate bei platinhaltiger Chemotherapie (Komplettremission) bei 71,4 % und bei nicht platinhaltiger Chemotherapie bei 46,7 %. In der vorliegenden Studie ließ sich somit eine gute Ansprechrate auf Chemotherapien nachweisen.

Dies kann dadurch erklärt werden, dass alle FIGO-Stadien zusammen beurteilt wurden, die weniger fortgeschrittenen Stadien FIGO I und II (47,6 %) haben zur Verbesserung der Ansprechrate beigetragen. Ein Progress unter einer First-line-Chemotherapie wurde bei 12,7 % (n = 9) und eine „stable disease“ bei 2,8 % (n = 2) der Patientinnen beobachtet. In einigen Fällen führten toxische Reaktionen sowie der Progress der Erkrankung zum Therapieabbruch. In dieser Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Art der Chemotherapie (platinhaltig vs. nicht platinhaltig) erkennen, obwohl die mit platinhaltiger Chemotherapie behandelten Patientinnen länger lebten. Das mediane Überleben in dieser Gruppe wurde nicht erreicht, die Fünfjahresüberlebensrate betrug 56 %. Im Kollektiv ohne platinhaltige Chemotherapie lag der Median bei 47,5 Monaten, die Fünfjahresüberlebensrate bei 49 %. Es bleibt ungeklärt, welche Kofaktoren die mögliche „Verzerrung“ der Ergebnisse verursachten. Möglicherweise waren die beiden Gruppen sehr heterogen mit fortgeschrittenem Tumorstadium und anderen ungünstigen Prognosefaktoren, die die Effektivität der Chemotherapie senkten. Als Kritikpunkt muss ferner eine fehlende Stratifikation angegeben werden, die die Datenlage und die kleine Patientenzahl aber nicht zuließ.

Die Wirksamkeit der Chemotherapie hängt von drei Faktoren ab ([Lutz`01] und [Hoskins`94]):

- Tumorbilogie mit Differenzierungsgrad und histologischem Tumortyp
- Postoperative Tumorgöße verbunden mit Entfernung großer nekrotischer Tumoranteile oder der sich in langsamer Wachstumsphase befindenden Tumoranteile, die auf Chemotherapeutika weniger sensibel sind
- Art der First-line-Chemotherapie und das Zeitintervall bis zur Second-line-Therapie

Verschiedene Studien (GOG 111`96 und Intergroup`00) konnten zeigen, dass die platinhaltige Kombinationstherapie Cisplatin/Paclitaxel für die Patientinnen hinsichtlich des Überlebens vorteilhafter ist als Cisplatin/Cyclophosphamid ([McGuire`96], [McGuire`97] und [Covens`02]). In der Literatur lag die Ansprechrate bezüglich klinischer Komplettremission für Paclitaxel/Cisplatin im Bereich von 51 bis 54 % und für Cisplatin/Cyclophosphamid von 31 bis 33 % für ein Kollektiv im fortgeschrittenen Stadium ([Dittrich`96]). Bei [Wagner`01] lag die pathologische Komplettremissionsrate für die Platin/Paclitaxel-Kombination bei 20 bis 30 %. Die klinische Komplettremissionsrate mit 40 bis 50 % war deutlich höher. Bei einer Kombinationstherapie mit Carboplatin vs. Cisplatin ergaben sich in den Studien (AGO OVAR-3`99 und Dutch/Danisch`00) keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben ([Covens`02] und [du Bois`97]). Die Unterschiede zwischen den beiden Präparaten liegen in den unterschiedlichen toxischen Profilen. Hämatologische Nebenwirkungen verursacht durch Carboplatin sind geringer ausgeprägt als nicht hämatologische (gastrointestinale,

neurotoxische, nephrotoxische) Nebenwirkungen durch Cisplatin (Dutch/Danisch`02, AGO-OVAR 3`99 und GOG 158`99). In der kontrovers diskutierten ICON 3`00 Studie kamen die Autoren zum Ergebnis, dass eine Monotherapie mit Carboplatin genauso wirksam sei wie die Kombinationstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel in der First-line-Chemotherapie ([The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group`02]). Laut der ICON 3`00 Studie ist eine Monotherapie mit Carboplatin verträglicher als eine Kombinationstherapie Paclitaxel/Carboplatin ([Tattersall`02]). Deshalb konnte zur Minimierung der toxischen Nebenwirkungen eine Monotherapie mit Carboplatin bei älteren Patientinnen in reduziertem Allgemeinzustand oder bei Paclitaxel-Kontraindikationen in Erwägung gezogen werden ([Covens`02]). [Sehouli`03-3] hat in seinem Kommentar zur oben genannten Studie darauf hingewiesen, dass bei der Nachtherapie 34 % der Patientinnen im Carboplatin-Mono-Arm auch Paclitaxel als Anschlusskonzept erhalten haben. In der kommentierten Studie fehlten außerdem detaillierte Angaben zur operativen Therapie. Ferner hat [Sehouli`03-3] bemerkt, dass bei der Auswertung der Nebenwirkungen der Chemotherapie 815 von 2074 Patientinnen ausgeschlossen wurden und somit eine Selektion in der Studie stattgefunden hat.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit hat sich ebenfalls gezeigt, dass in fortgeschrittenem Alter eine häufigere Anwendung nicht platinhaltiger Chemotherapien stattgefunden hat. Das ließ sich unter anderem durch reduzierten Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen erklären. Um die Therapie älterer Patientinnen zu optimieren und individuell einschätzen zu können, empfahl [Lambrou`03] die enge Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Geriatern. Leider ist oft die Therapie älterer Patientinnen weniger aggressiv und deshalb inadäquat. Seiner Meinung nach können viele ältere Patientinnen sowohl eine radikale operative Therapie als auch eine Standardchemotherapie mit Platin/Paclitaxel erhalten. Dieses konnte auch [Higgins`99] in seiner Studie bestätigen. Hier wurde gezeigt, dass bei Anwendung einer Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel keine Unterschiede hinsichtlich hämatologischer Nebenwirkungen in beiden Altersgruppen bestanden. Auch die klinische Ansprechrate in beiden Altersgruppen < 60 und ≥ 60 Jahre war mit 74 % und 68 % vergleichbar.

Experimentelle Therapieregime in der First-line-Therapie mit Einsatz weiterer Substanzen in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel mit Epirubicin, Topotecan, Gemcitabine, Doxorubicin (Triplets) oder sequenziell mit molekularbiologischen Substanzen, intraperitonealen Chemotherapien, Austausch von Paclitaxel durch Docetaxel, Hochdosistherapien mit Stammzellen, Dosisintensivierung werden im Rahmen prospektiver Studien analysiert ([du Bois`03], [Meerpohl`02] und [Sehouli`01]). [Sehouli`02] hat im Rahmen der Phase I-Studie mit Dosisintensivierung/Intervallverkürzung Paclitaxel und Carboplatin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wöchentlich appliziert. Hierdurch wurde eine höhere Dosierung des Taxols in kürzerer Zeit erreicht. In der Phase II-Studie konnte [Sehouli`02-1] feststellen, dass die wöchentliche Applikation der oben genannten Substanzen gut verträglich und effektiv für die Patientinnen ist. Der Vergleich zur konventionellen Therapie steht aus.

Zur Chemotherapie eines Ovarialkarzinoms liegen deutsche, europäische und internationale Empfehlungen vor, die als Standardtherapie Paclitaxel/Carboplatin deklarieren ([Berek`99], [Piccart`00] und [Deutsche Krebsgesellschaft`01]). Die auf dem ASCO Kongress 2002 präsentierten Studien haben den internationalen „Golden Standard“ nicht verändert ([Meerpohl`02]).

Vergleicht man die genannten Richtlinien mit den im Krankenhaus im Friedrichshain durchgeführten Chemotherapien, lässt sich bestätigen, dass die Patientinnen der vorliegenden Studie standardgemäß überwiegend eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben. 63,4 % des Kollektives haben eine Standardtherapie für ein Ovarialkarzinom erhalten. Bei Anwendung platinhaltiger Chemotherapien wurde eine sehr gute Ansprechrate erreicht.

## 5.8 Rezidiv

In dieser Studie trat bei 35,9 % der Patientinnen, die keinen Progress erlitten haben und nicht perioperativ verstorben sind, ein Rezidiv auf. Dies entspricht 27,4 % des Gesamtkollektives. Die durchschnittliche Dauer bis zur Rezidivmanifestation betrug 15,1 Monate, der Median lag bei 11,5 Monaten. Am häufigsten wurde ein Spätrezidiv nach über zwölf Monaten nach Abschluss der Behandlung der Primärerkrankung bei 47,8 % des Rezidivkollektives diagnostiziert. Zu einem intermediären Rezidiv (zwischen sechs und zwölf Monaten) kam es in 34,8 % und zu einem Frührezidiv (bis sechs Monate) in 17,4 % des Rezidivkollektives. Ein Etagenwechsel wurde mit 21,7 % nur selten beobachtet. Hingegen wurde bei 30,4 % der Patientinnen sowohl der Befall des kleinen Beckens als auch des Oberbauchs beobachtet. 43,5 % der Patientinnen wiesen lediglich den Befall des kleinen Beckens und somit keinen Etagenwechsel auf. Bei 4,3 % trat nur ein maligner Pleuraerguss auf. Auch in der Rezidivsituation metastasierte das Ovarialkarzinom diffus intraperitoneal bei 34,8 % des Rezidivkollektives. An zweiter Stelle war eine Lebermetastasierung mit 26 % zu verzeichnen. In dieser Studie betrug die kumulierte Fünfjahresüberlebensrate nach Rezidivmanifestation 19,2 %. Durchschnittlich lebten die Patientinnen 36 und im Median 28 Monate. Die kumulierte Fünfjahresrezidivrate betrug 35,9 %. Verschiedene Faktoren beeinflussten das Auftreten eines Rezidives in dieser Studie:

- Fortgeschrittenes FIGO-Stadium (60,9 % der Rezidiv-Patientinnen wiesen bei der Erstdiagnose FIGO III auf)
- Postoperativer Tumorrest > 2 cm (44 % von 18 Fällen mit Rezidiv und bekanntem Tumorrest nach dem Primäreingriff)
- Tumorphistologie (serös-papillär mit 78,2 % häufiger als muzinös mit 17,4 %)
- Tumorgading (alle Rezidiv-Patientinnen wiesen G2 bzw. G3 auf)

87 % der Patientinnen innerhalb des Rezidivkollektives erhielten eine Chemotherapie, davon 60,9 % eine nicht platinhaltige (n = 14) und 26,1 % eine platinhaltige (n = 6). Von diesen sechs platinhaltigen Therapien wurden fünf bei Spätrezidiven nach vorausgegangener platinhaltiger First-line-Therapie und eine bei einem intermediären Rezidiv appliziert. Operiert wurden 47,8 % des Kollektives. Mit 26 % wurden die Patientinnen gleich häufig entweder nicht operiert oder nur explorativ operiert. Die Gruppe mit Rezidiveingriffen war sehr heterogen: Bei 54,5 % von elf Fällen handelte es sich um ein spätes, bei 36,4 % um ein intermediäres und bei 9,1 % um ein frühes Rezidiv. Obwohl die gestellte Indikation zum Rezidiveingriff - besonders bei frühem und intermediärem Rezidiv - aus heutiger Sicht zum Teil nicht nachvollzogen werden kann, ließ sich hinsichtlich des Überlebens dennoch nachweisen, dass die Patientinnen mit Rezidiveingriff etwa zweimal länger als die Patientinnen ohne Rezidivinterventionsoperation lebten (Median 43 Monate vs. 21 Monate).

[Pfisterer`02] wies darauf hin, dass eine Rezidivoperation nur im Falle eines Spätrezidives sinnvoll ist. Darüber hinaus müssen noch folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Makroskopische Tumorfreiheit beim Primäreingriff
- Gutes Ansprechen auf First-line-Therapie bei postoperativer Tumorlast
- Makroskopische Tumorfreiheit als operative Zielsetzung bei der Rezidivoperation

[Thomssen`02] berichtet ebenfalls, dass die Wahrscheinlichkeit eines operativen Therapieerfolges vom rezidivfreien Intervall abhängt. Bei Frührezidiven ist eine Operation - mit Ausnahme bei Ileus - nicht indiziert. Zur operativen Behandlung des Rezidives gibt es nur retrospektive Studien, deren Aussagen aufgrund einer sehr heterogenen Datenlage ein uneinheitliches Bild zeichnen. Weitere prospektive Studien sind laut [Thomssen`02] und [Meier`01] erforderlich.

Laut der beiden parallel laufenden Studien ICON 4 und Ovar 2.2 erzielt man bei Rezidiven, die später als sechs Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Chemotherapie auftreten, ein besseres therapeutisches Ergebnis beim Einsatz einer Kombinationstherapie von Paclitaxel und Platin im Vergleich zur Platinmonotherapie ([Ledermann`03]). Durch die Verbesserung des Gesamtüberlebens um 9 % haben diese beiden Studien bewiesen, dass die Kombinationstherapie einer Monotherapie in einer Rezidivsituation (ab sechs Monaten) überlegen ist.

[Lichtenegger`01] hat häufig bei Rezidiven einen Etagenwechsel des Tumorbefalls in den Oberbauch beobachtet. In dieser Studie wurde eher ein Befall beider Etagen festgestellt (30,4 %). In [Lichtenegger`01] lag die Rezidivrate innerhalb der ersten zwei Jahre bei 35 % im Vergleich zu 35,9 % in dieser Studie bezogen auf alle postoperativen Jahre. Das mediane Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest betrug dort zwischen fünf und 26 Monaten. In

dieser Studie ließ die Datenlage eine weitere Differenzierung nicht zu, so dass sich nur ein Medianwert von 28 Monate ergab.

[Pfisterer`02] berichtete, dass die Peritonealkarzinose die häufigste Rezidivmanifestation sei. Fernmetastasen in einer Rezidivsituation waren in Leber, Lunge, Gehirn und Pleura zu finden. Das konnte durch diese Studie bestätigt werden. Auf das kleine Becken beschränkte Lokalrezidive traten selten auf. Bei der Mehrzahl der Patientinnen der vorliegenden Studie konnte hingegen kein Etagenwechsel beobachtet werden (43,5 %). Laut [Thomssen`02] trat ein Rezidiv in über 80 % der Fälle im Bauchraum auf. Auch [Lichtenegger`01] hat eine diffuse Peritonealkarzinose sowohl bei Erstdiagnose (92 %) aber auch bei einem Rezidiv in 80 % der Fälle beobachtet.

[Eisenkop`00] hat darauf hingewiesen, dass das Überleben nach einem Rezidiv vom rezidivfreien Intervall beeinflusst wird. So ist die Prognose umso günstiger je länger das rezidivfreie Intervall beträgt. In seiner Studie lebten die Patientinnen im Median 25 Monate beim Auftreten eines intermediären Rezidives. Trat das Rezidiv erst nach 36 Monaten auf, verlängerte sich das mediane Überleben auf 56,8 Monate. Bei [Eisenkop`00] wurden die Patientinnen bereits bei Rezidiven nach einer rezidivfreien Zeit von > 6 Monaten operiert, es wurde bei 82,1 % eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht. Das mediane Überleben lag bei 35,9 Monaten. [Lichtenegger`01] konnte ebenfalls in seiner Arbeit bestätigen, dass Patientinnen mit einem Spätrezidiv eine bessere Prognose hinsichtlich des Überlebens hatten als das Kollektiv mit einem Frührezidiv.

In der Literatur wird eine Rezidivrate von 40 bis 60 % für alle Patientinnen angegeben ([Pfisterer`02], [Ozols`02] und [Wagner`01]). Diese Angabe liegt deutlich höher als die hier ermittelte mit 35,9 %. In der vorliegenden Studie wurde versucht bei der Auswertung der Akten eine strenge Unterscheidung zwischen Progression und Rezidiv zu finden. Es wurde darauf geachtet, dass es zu einem Rezidiv nur nach einer entweder histologisch oder klinisch gesicherten Vollremission kommen konnte, wodurch möglicherweise die geringere Rezidivrate erklärt werden kann. Bei [Rubin`99] blieben 90 % der Patientinnen im Stadium FIGO I unverändert rezidivfrei nach zwei, fünf und zehn Jahren. Bei FIGO II lagen diese Zahlen dementsprechend niedriger bei 78 %, 72 % und 66 % nach zwei, fünf und zehn Jahren. Ein rezidivfreies Überleben war im Stadium FIGO III und IV nach zwei, fünf und zehn Jahren bei 72 %, 44 % und 40 % zu verzeichnen.

Zur Chemotherapie beim Rezidiv wird auf die Übersichtsarbeiten von [Sehouli`02-2], [Opri`01] und [Möbus`97] verwiesen.

## 5.9 Second-look-Operation

Die Notwendigkeit von Second-look-Operationen (SLO) wird nach wie vor in der Literatur kontrovers diskutiert. Das Ziel von SLO ist der histopathologische Nachweis einer klinisch, apparativ und laborchemisch diagnostizierten Komplettremission. In dieser Studie wurden SLO mit folgenden Ergebnissen bei 39,3 % des Gesamtkollektives nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie durchgeführt: 78,8 % (von 33 Fällen) erreichten eine histologische Komplettremission, 9,1 % wiesen eine makroskopische Tumorfreiheit (positive PEs) auf, bei 3 % war ein Tumorrest bis 1 cm, bei 6,1 % zwischen 1 und 2 cm und bei 3 % über 2 cm feststellbar. Bei durch SLO nachgewiesenem Tumorrest wurde eine Komplettierungsoperation durchgeführt sowie eine Verlängerung der Chemotherapie (in den meisten Fällen) oder eine Veränderung der Chemotherapie (in zwei Fällen) vorgenommen. Bei der Gegenüberstellung der Überlebenszeiten von Patientinnen mit histologisch nachgewiesener Tumorfreiheit vs. bestätigtem Tumorrest (auch mikroskopisch) zeigte sich, dass die erste Gruppe durchschnittlich 1,9-mal länger als die zweite Gruppe lebte. Das Kollektiv mit histologischer Komplettremission wies eine längere Lebenserwartung auf.

Der Stellenwert einer SLO wird in der Literatur sehr kontrovers gesehen, da es Befürworter und Gegner von SLO gibt. Für SLO sprechen folgende Argumente, Gründe gegen SLO werden weiter unten aufgelistet:

- Die SLO stellt die sensitivste Methode für die Klassifizierung des Tumorstatus und Sicherung einer präzisen Diagnose nach Abschluss der Primärtherapie im Gegensatz zu limitierten nichtinvasiven Techniken dar ([Meerpohl`97]).
- Die SLO erlaubt eine genaue Beurteilung des Therapieerfolges u.a. bei Patientinnen mit Tumormarker CA-125 im Normbereich, bei denen die Evaluierung mittels nicht invasiver Techniken falsch-negative Befunde zeigt ([Folk`95]).
- Eine SLO erlaubt exaktere Aussagen zum Befall von Netz, Mesenterium und Peritoneum sowie Darminfiltration als die CT-Diagnostik ([De Rosa`95]).
- Eine SLO führt zu einer längeren Lebenserwartung bei Patientinnen, bei denen im Rahmen einer Second-look-Laparotomie ein sekundäres Tumordebülking bis zum mikroskopischen Tumorrest erreicht werden kann ([Hoskins`89]) oder bei denen die Tumorlast unter 2 cm reduziert werden kann ([Lippman`88]).
- Es ergaben sich vergleichbar gute Prognosen bei Patientinnen mit nach sekundärem Tumordebülking erreichter makroskopischer Tumorfreiheit und bei Patientinnen mit während einer SLO nachgewiesener makroskopischer Tumorfreiheit (nur positive PEs) (51 % vs. 62 % Fünfjahresüberlebensrate) ([Hoskins`89]). Ein sekun-

däres Tumordebulking kann das Überleben bei Patientinnen mit erzielter makroskopischer Tumorfreiheit positiv beeinflussen.

- Patientinnen, bei denen bei einer SLO eine mikroskopische Tumormasse nachgewiesen wurde, wiesen bei einer anschließenden Chemotherapie eine hohe Fünfjahresüberlebensrate von 50 bis 70 % auf ([Hoskins`89], [Miller`92] und [Friedman`97]).
- Das Mortalitätsrisiko ist bei einer SLO gering (1/1000) ([Meerpohl`97]).

[Friedman`97] hat eine Verbesserung der Lebenserwartung durch eine Second-look-Laparotomie beobachtet. Seine Analysen haben gezeigt, dass eine Second-look-Laparotomie das Gesamtüberleben stärker beeinflusste als der Prognosefaktor Alter. Eine sehr hohe Anzahl an Biopsien während SLO (> 100 PEs) führte bei [Friedman`97] zu einer geringen Fehlerquote und somit zu einer geringen Rezidivrate bei nachgewiesener Tumorfreiheit. In seiner Studie waren 58,6 % der Patientinnen nach vorausgegangener R0-Resektion während einer Second-look-Laparotomie mikroskopisch tumorfrei. In der Literatur sind Werte bis 75 % zu finden. In der vorliegenden Studie lag die Anzahl der durch SLO gesicherten tumorfreen Patientinnen mit 78,8 % höher. Second-look-Laparoskopien liefern im Gegensatz zu Laparotomien weniger genaue Befunde, da die Anzahl der PEs geringer ist. In dieser Arbeit wurde die Größe des Tumorrestes nach der Primäroperation im Gegensatz zu [Friedman`97] nicht berücksichtigt. Interessanterweise hatten die Patientinnen von [Friedman`97] mit lediglich mikroskopischem Tumornachweis während einer SLO eine negative Zytologie. Die histologisch positiven Befunde bei einer SLO haben in seiner Studie signifikant mit erhöhtem Alter (> 62 Jahre) und ausgeprägter peritonealer Metastasierung während der Primäroperation korreliert. Die präzise diagnostische Aussage der SLO korreliert nach [Friedman`97] mit der Notwendigkeit der Durchführung einer Laparotomie mit mindestens 100 Biopsien. Bei einer Laparoskopie ist die Morbidität niedriger, jedoch die Beurteilung eingeschränkt (z. B. Beurteilung der Bursa omentalis, der parakolischen Rinnen). [Friedman`97] hat mit 27,9 % eine niedrige Rezidivrate bei Patientinnen mit mikroskopischer Tumorfreiheit während der Second-look-Eingriffe nachgewiesen. Nach einer negativen SLO hat sich gezeigt, dass das Risiko eines Rezidives bei den Patientinnen steigt, die zu Beginn der Primäroperation einen großen Tumor von  $\geq 10$  cm aufwiesen. Laut [Friedman`97] profitieren die Patientinnen mit mikroskopischem Tumornachweis vom Second-look-Verfahren am meisten. In diesem Kollektiv kann sofort eine Chemotherapie eingesetzt werden ohne auf ein klinisches Rezidiv zu warten.

[Husain`01] stellte die Erfordernis einer Laparotomie als SLO in Frage und befürwortete eine Laparoskopie. Für eine Laparoskopie sprechen aus seiner Sicht, dass es sich um eine im Vergleich zur Laparotomie sicherere und genauere Methode mit weniger Komplikationen, geringerer Morbidität und kürzerer Liegedauer handelt. Im Hinblick auf die Entwicklung minimal invasiver Chirurgie ist eine Laparoskopie gerechtfertigt, weil sie eine ebenso geringe Fehlerrate und die gleiche Rezidivrate wie eine Laparotomie aufweist. Die diagnostische

Aussage einer Second-look-Laparoskopie ermöglicht drei Gruppen von Patientinnen zu identifizieren: Patientinnen mit mikroskopischem Tumornachweis, Patientinnen mit einem Tumorrest, bei denen eine R0-Resektion möglich ist, sowie das Kollektiv mit großem, nicht resezierbarem Tumorrest. In seiner Veröffentlichung waren 46 % des Kollektives mikroskopisch tumorfrei. Die Rezidivrate bei mikroskopisch tumorfreien Patientinnen lag bei 40 %.

[Meerpohl` 97] postulierte eine Neuformulierung der Zielsetzung sowie Kriterien des Einsatzes von SLO. Das diagnostische sowie das daraus resultierende therapeutische Management müsse im Rahmen klinischer Studien überprüft werden. Bei SLO muss abgewogen werden zwischen dem Vorteil einer exakten diagnostischen Methode auf der einen und der z.T. angenommenen geringen Wirksamkeit von Chemotherapien gegen die diagnostizierten Tumorerde auf der anderen Seite. Auf die Etablierung einer wirksamen Chemotherapie bei im Rahmen einer SLO nachgewiesener Tumorpersistenz nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie muss noch gewartet werden. Um eine bessere Lebenserwartung erreichen zu können ist die Erforschung einer Konsolidierungstherapie für Patientinnen mit nachgewiesenem mikroskopischem Tumorrest notwendig. Hinter dem Begriff einer Konsolidierungstherapie verbergen sich gegenwärtig verschiedene Therapiestrategien: Weiterführung der primären systemischen Chemotherapie, Wechsel der Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellentransplantation, intraperitoneale Chemotherapie, Einsatz von molekularbiologischen Substanzen. Weiterhin hat eine Konsolidierungstherapie experimentellen Charakter ([Markman` 92], [Stiff` 00], [Lutz` 01] und [Pfisterer` 02]). [Rubin` 91] schlägt die Konsolidierungstherapie auch bei erhöhtem Rezidivrisiko nach negativer SLO vor. Basierend auf seinen Beobachtungen hat er eine Risikogruppe gebildet, die innerhalb von zwei bis drei Jahre nach einer per SLO nachgewiesenen Tumorfreiheit ein Rezidiv erleiden kann. Dazu gehören Patientinnen mit FIGO III (54 %) und IV (50 %), schlechtem Differenzierungsgrad 3 (56 %) sowie großer Tumorlast nach der Primäroperation. Dieses wird in seiner späterer Publikation bestätigt ([Rubin` 99]). Außerdem beobachtete er, dass Patientinnen aus dieser Risikogruppe mit negativen Ergebnissen während einer SLO ein erhöhtes Rezidivrisiko innerhalb der anschließenden fünf Jahre aufwiesen. Trat in dieser Zeit kein Rezidiv auf, bestand eine gute Lebenserwartung.

Heutzutage werden nur in Ausnahmefällen Second-look-Eingriffe durchgeführt, außer im Rahmen von prospektiven Studien. [Jänicke` 99], [Kuhn` 01], [Lichtenegger` 01] und [Pfisterer` 02] nannten fünf Gründe, warum eine SLO nicht mehr durchgeführt werden sollte:

- Die Rezidivrate innerhalb von zwei Jahren beträgt bis 50 % bei Patientinnen trotz histologischer Komplettremission.
- Bei Tumorpersistenz nach adjuvanter Chemotherapie wird keine Verlängerung des Überlebens durch ein sekundäres Tumordebulking erreicht.

- Der Effekt bei Verlängerung platin-/paclitaxelhaltiger Chemotherapien bei Tumornachweis ist fraglich.
- Eine Alternativchemotherapie kurze Zeit nach platin-/paclitaxelhaltiger Chemotherapie hat nur eine geringe Effektivität.
- Eine SLO ist wie jeder operative Eingriff mit einem Morbiditätsrisiko verbunden.

Nach [Deutsche Krebsgesellschaft`01] und [Berek`98] gehören SLO nicht zum Behandlungskonzept bei Ovarialkarzinomen und sollen außerhalb klinischer Studien nicht vorgenommen werden, da die Prognose hierdurch nicht verbessert wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SLO in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Einerseits zählen SLO zu den genauesten Methoden um den Therapieerfolg und den Remissionsstatus zu beurteilen. Viele Patientinnen im Stadium klinischer Remission weisen nur mikroskopisch erkennbare Tumorherde auf, die ohne eine SLO latent bleiben und zu einem erhöhten Rezidivrisiko führen. Patientinnen mit histologisch negativen Befunden weisen in dieser Studie bessere Prognosen hinsichtlich des Überlebens auf. Andererseits ist gegenwärtig unklar, ob die Diagnose mikroskopisch positiver Tumorherde durch SLO zu einer nennenswerten Optimierung der Therapie und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt. In jedem Fall ist die Suche nach einer effektiven Konsolidierungstherapie für Patientinnen mit mikroskopisch positivem Tumorrest von großer Bedeutung. Ebenfalls sollten Subgruppen mit erhöhtem Rezidivrisiko erkannt und risikoadäquat behandelt werden.

### **5.10 Tumormarker CA-125**

Die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 in Kombination mit anderen diagnostischen Parametern ermöglicht differenzierte Aussagen in der Tumordiagnostik zu folgenden Aspekten ([Meier`97], [Schelling`01], [Chi`99], [Bridgewater`99] und [Sehouli`03]):

- Therapieverlaufskontrolle und Effektivität der Chemotherapie
- Rezidiverkennung (hohe Spezifität von 95 % und Sensitivität von 92 %)
- Prognosestellung hinsichtlich des Überlebens
- Vorhersage der Möglichkeit einer optimalen zytoreduktiven Therapie
- Differenzialdiagnostik bei Tumorpatientinnen (komplementär mit CA 72-4, CA 19-9)

In 80 % der Fälle eines Ovarialkarzinoms ist der Marker CA-125 erhöht ([NIH`94]). Im untersuchten Patientenkollektiv fand die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 nicht

konsequent statt. Präoperativ wurde der Tumormarker bei 61,9 % der Patientinnen bestimmt. Postoperativ wurde bei nicht vorhandenem präoperativen Wert die Untersuchung bei 31 % des Kollektives ergänzt. Die Verlaufskontrollen erfolgten nicht einheitlich. Deshalb gestaltete sich die Analyse des Tumormarkerverlaufes unter der Chemotherapie schwierig. Anhand der vorliegenden Daten konnte jedoch bestätigt werden, dass der präoperative Wert des Tumormarkers CA-125 eine prognostische Rolle hinsichtlich des Überlebens spielt. Die signifikante Grenze wurde in dieser Studie mit 100 U/ml ermittelt. Das mittlere Überleben betrug im Kollektiv mit präoperativ erhöhtem Wert von über 100 U/ml 58,5 Monate, das mediane 49,5 Monate. Lag der Wert < 100 U/ml hatten die Patientinnen eine bessere Prognose und lebten im Mittel 71,6 Monate, der Median wurde nicht erreicht. Bei Patientinnen mit Tumormarkern im Normbereich war die Lebenserwartung am höchsten (100 % Fünfjahresüberlebensrate). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen auch, dass ein präoperativ erhöhter Wert des Tumormarkers CA-125 mit Aszites korreliert. Aussagen zum Rezidiv anhand des Tumormarkeranstieges konnten aufgrund fehlender Daten bzw. mangelnder Vergleichsmöglichkeiten nicht getroffen werden.

Bereits [Parker`94] hat dargelegt, dass die Überlebensprognose maßgeblich vom Wert des Tumormarkers CA-125 abhängt. [Geisler`96] berichtet, dass eine geringe Überlebensrate mit der Erhöhung des präoperativen Tumormarkerwertes CA-125 korreliert. Bei Patientinnen mit einem Überleben über fünf Jahre lag der Wert im Mittel bei 900 U/ml, unter fünf Jahren hingegen bei 2000 U/ml. [Schneider`98] hat in seiner Analyse ebenfalls bestätigt, dass der präoperative CA-125-Wert Einfluss auf das Überleben hat. Hierbei lag die Grenze ebenfalls bei 100 U/ml. [Cooper`02] hat darauf hingewiesen, dass präoperativ erhöhte Werte von CA-125 ein unabhängiger Prognosefaktor sind, mit deren Erhöhung die Mortalität steigt. In seiner Studie haben erhöhte Tumormarkerwerte mit fortgeschrittenem Tumorstadium, schlechtem Differenzierungsgrad (G3), Aszites sowie serösem Tumortyp korreliert. Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen erhöhten Tumormarkern und besonderen histologischen Tumortypen nachgewiesen werden.

### **5.11 Hormonrezeptorstatus**

Die Bestimmung der Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron fand bei 37 Patientinnen statt (44 %). Davon war bei 48,6 % mindestens einer der beiden Hormonrezeptoren positiv. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der positiven Hormonrezeptoren auf das Gesamtüberleben. Zwar lebte das Kollektiv mit mindestens einem positiven Hormonrezeptor deutlich länger als die „negativen“ Patientinnen, signifikante Aussagen ließen sich aufgrund der Datenlage aber nicht ableiten.

Der Stellenwert der Steroidhormonrezeptoren ist in der Literatur ungeklärt ([Schmalfeldt`01]). Laut [Horn`95] sollen die Hormonrezeptoren beim Ovarialkarzinom eine

untergeordnete Rolle spielen. [Geisler`96-1] konnte feststellen, dass ein positiver Östrogenrezeptorstatus mit Zytosolproteinwerten  $\leq 10$  fmol/mg mit längerem Überleben im Vergleich zu Zytosolproteinwerten  $> 10$  fmol/mg einhergeht. Hingegen hatte der Progesteronrezeptorstatus in seiner Studie keinen Einfluss auf das Überleben. Widersprüchliche Ergebnisse beschreibt [Sliutz`96]. Gerade ein positiver Progesteronrezeptor soll ein prognostisch günstiger Faktor sein, auch wenn die Ergebnisse nicht signifikant waren. Hingegen soll ein positiver Östrogenrezeptor keine prognostische Bedeutung haben. Bei [Kommos`92] hat sich die bessere Überlebensrate im Kollektiv mit positivem Progesteronrezeptor als signifikant erwiesen. Es wurden 87 Patientinnen untersucht. In seiner Studie hatte der Östrogenrezeptorstatus keine signifikante prognostische Bedeutung.

Die Deutschen Leitlinien schreiben dem Steroidhormonrezeptorstatus nur eine geringe prognostische Bedeutung zu. Deswegen soll auf deren Bestimmung außerhalb klinischer Studien verzichtet werden ([Deutsche Krebsgesellschaft`01]).

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 84 Patientinnen analysiert, die in den Jahren 1992 bis 1998 an einem Ovarialkarzinom erkrankten und im Krankenhaus im Friedrichshain in Berlin behandelt wurden. Das Ziel dieser Studie war die Analyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben, die Beurteilung des Therapieerfolges und die Untersuchung verschiedener klinischer Prognosefaktoren.

Der Schwerpunkt der Analyse lag auf der Bewertung des Einflusses folgender Faktoren auf das Gesamtüberleben: FIGO-Stadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Aszites, Allgemeinzustand, Darmbefall, histologischer Tumortyp, Grading, Steroidhormonrezeptorstatus und präoperativer Wert des Tumormarkers CA-125.

Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 61 Jahre, die jüngste Patientin war 28, die älteste 85 Jahre alt. Die kumulierte Fünfjahresüberlebensrate betrug 53 %. Seitens der Histologie handelte es sich überwiegend um serös-papilläre Karzinome. Am häufigsten waren mittelgradig oder schlecht differenzierte Tumore. Die FIGO-Stadienverteilung setzte sich wie folgt zusammen: FIGO I: 39,3 %, FIGO II: 8,3 %, FIGO III: 36,9 % und FIGO IV: 15,5 %. Die kumulierten Fünfjahresüberlebensraten lagen für die Stadien FIGO I, II, III bzw. IV bei 93 %, 83 %, 20 % bzw. 11 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 49,8 Monaten. Am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes im Juli 2002 lebten 44,0 % der Patientinnen, 44,0 % waren am Ovarialkarzinom und 8,3 % aus anderen Gründen verstorben, bei 3,6 % war der Status ungeklärt. Insgesamt waren die Daten dieses Patientinnenkollektives vergleichbar mit denen anderer Veröffentlichungen.

Häufig fand keine radikale operative Primärtherapie statt. 45 % der Patientinnen mit bekannten Angaben zum Tumorrest wurden tumorfrei operiert. Bei 31 % des Gesamtkollektives wurde eine Hysterektomie, Adnektomie, Omentektomie, pelvine Lymphonodektomie und ggf. eine Appendektomie durchgeführt. Bei Stadien FIGO I und II wurde häufiger eine Radikalooperation durchgeführt als bei Stadien FIGO III und IV. Nach Möglichkeit wurde eine komplette Tumorsektion angestrebt. Die postoperative Mortalität (bis 31 Tage nach dem Eingriff) betrug 4,8 %. Zu den Frühkomplikationen zählte am häufigsten Ileus mit 7,1 %, zu den Spätkomplikationen Lymphozele mit 11,9 %.

Im Anschluss an den Primäreingriff wurde bei 84,5 % der Patientinnen eine Chemotherapie durchgeführt. Überwiegend wurden standardgemäß Platin-Kombinationstherapien appliziert. Hierbei kamen häufiger Cisplatin/Cyclophosphamid- oder Carboplatin/Cyclophosphamid-Therapien und seltener Carboplatin/Paclitaxel-Therapien zum Einsatz. Die Ansprechrate bezüglich einer Komplettremission bei platinhaltigen Chemotherapien lag bei 71,4 %. Nicht platinhaltige Chemotherapien wurden in 21,1 % der Fälle angewandt und zeigten eine

Ansprechrate bezüglich Komplettremission von 46,7 %. Eine Komplettremission war bei 66,2 % des Gesamtkollektives zu verzeichnen. Bei 39,3 % des Gesamtkollektives wurde nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie eine Second-look-Operation zur Verifizierung des Therapieerfolges durchgeführt.

Die Rezidivrate lag mit 35,9 % aller Patientinnen, die keinen Progress erlitten haben und nicht perioperativ verstorben sind, etwas niedriger als in der Literatur mit 40 bis 60 %. Der Median bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 11,5 Monate. Am häufigsten kam es innerhalb der Rezidivpatientinnen zu einem Spätrezidiv (> 12 Monate) mit 47,8 %. Nach Rezidivmanifestation betrug die Fünfjahresüberlebensrate 19,2 %, im Median lebten die Frauen 28 Monate.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen folgende Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die klinische Praxis zu:

- In der multivariaten Analyse haben sich FIGO-Stadium, Alter und Grading als die drei stärksten unabhängigen Prognosefaktoren erwiesen ( $p < 0,001$ ). Die Cox-Regressionskurven ermöglichen eine einfache Ableitung der Prognose bei Kenntnis aller unabhängigen Prognosefaktoren (siehe Kapitel 4.9.11).
- Höheres Alter geht mit einer schlechteren Prognose einher. Prämenopausale Patientinnen unter 52 Jahren haben eine höhere Lebenserwartung und eine bessere Chance auf R0-Resektion als ältere Patientinnen ( $p = 0,021$ ).
- Ein guter Allgemeinzustand führt zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,0006$ ). In reduziertem Allgemeinzustand lässt sich das Belassen von Tumorrest häufig nicht vermeiden ( $p = 0,029$ ).
- Ein präoperativ erhöhter Tumormarker CA-125 (> 100 U/ml) erweist sich als ungünstiger Prognosefaktor bezüglich der Lebenserwartung. Bei normwertigem Tumormarker ist das Überleben am längsten ( $p = 0,026$ ).
- Erhöhte Werte des Tumormarkers CA-125 korrelieren häufig mit dem Auftreten von Aszites ( $p = 0,024$ ).
- Große Aszitesmengen von über 500 ml korrelieren mit einer schlechten Prognose ( $p < 0,001$ ). In diesem Fall ist die Chance auf R0-Resektion gering ( $p < 0,001$ ).
- Darmbefall wird häufig von Aszites begleitet ( $p < 0,001$ ).
- Hochdifferenzierte Tumore (G1) ermöglichen ein längeres Überleben als weniger differenzierte (G2, G3) ( $p < 0,0001$ ).

- Bei schlecht differenzierten Tumoren (G3) ist die vollständige Tumorentfernung häufig nicht möglich ( $p = 0,009$ ).
- Patientinnen mit R0-Resektion leben deutlich länger als solche mit verbliebenem Tumorrest ( $p < 0,0001$ ). Ist die vollständige Tumorentfernung nicht möglich, sollte ein Tumorrest unter 1 cm angestrebt werden.
- Eine durchgeführte Lymphonodektomie hat einen günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,014$ ).
- Ein präzises Staging beeinflusst die FIGO-Verteilung und folglich die Auswahl einer adäquaten adjuvanten Chemotherapie.
- Platinhaltige Chemotherapien weisen gute Ansprechraten auf (71,4 %).
- Eine Second-look-Operation ermöglicht die Sicherung der histologischen Komplettremission nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie. In der vorliegenden Arbeit lebten die Patientinnen mit histologisch nachgewiesener Tumorfreiheit signifikant länger ( $p = 0,0038$ ).
- Zu den häufigsten Rezidivmanifestationen gehört die Peritonealkarzinose.
- Ein signifikanter Einfluss der positiven Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron sowie des histologischen Tumortyps auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Grundlage der Therapie des Ovarialkarzinoms wird auch in der Zukunft die Operation gefolgt von einer Chemotherapie bilden. Um das therapeutische Vorgehen weiter zu optimieren sind zusätzliche prospektive Studien zu neuen Zytostatika bzw. anderen Applikationsformen bekannter Chemotherapeutika erforderlich. Im Rahmen dieser klinischen Studien sollten die Addition einer dritten Substanz bei Zytostatikatherapien, Dosisescalationen und auf Zytostatika sowie auf Immuntherapeutika basierende Erhaltungstherapien untersucht werden. Ferner muss der Einfluss der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie sowie der Stellenwert der Second-look-Operation auf das Gesamtüberleben weiter abgesichert werden. Auch tumorbiologische Prognosefaktoren und andere Einflussfaktoren wie z.B. Lebensqualität sollten intensiver erforscht werden.

## Literatur

- [ACOG`02] ACOG Committee on Gynecologic Practice: „The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer“, *Gynecol Oncol* 87, S. 237 - 239, 2002
- [Akahira`01] Akahira JI, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, Shiromizu K, Kuzuya K, Kamura T, Kikuchi Y, Kodama S, Yamamoto K, Sato S: „Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study“, *Gynecol Oncol* 81, S. 398 - 403, 2001
- [Allen`99] Allen DG, Coulter J: „Survival of patients with epithelial ovarian cancer and the effect of lymphadenectomy in those with stage 3 disease“, *Aust NZ J Obstet Gynecol* 39, S. 420 - 424, 1999
- [Berek`99] Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, Brady MF, et al.: „Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements“, *Annals of Oncology* 10 (Suppl. 1), S. 87 - 92, 1999
- [du Bois`97] du Bois A, Lück HJ, Meier W, Möbus V, Costa S, Richter B, Bauknecht T, Warm M, Schroeder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C: „Carboplatin Plus Paclitaxel as First-Line Chemotherapy in Previously Untreated Advanced Ovarian Cancer“, *Seminars in Oncology* 24 (Suppl. 11), S. 28 - 33, 1997
- [du Bois`01] du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L, Kreienberg R: „Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien?“, *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 61, S. 863 - 871, 2001
- [du Bois`03] du Bois A: „Primäre Chemotherapie des Ovarialkarzinoms“ in du Bois, Lichtenegger, von Minckwitz, Wallwiener „Taxol-Therapie in der gynäkologischen Onkologie“, W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York, S. 1 - 12, 2003
- [du Bois`03-1] du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S et al.: „A randomized clinical trial of cisplatin / paclitaxel versus carboplatin / paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer“, *J Natl Cancer Inst* 95, S. 1320 - 1329, 2003
- [Bridgewater`99] Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, Gore ME, McGuire WP, Hoskins WJ: „Comparison of Standard and CA-125 Response Criteria in Patients With Epithelial Ovarian Cancer Treated With Platinum or Paclitaxel“, *Journal of Clinical Oncology* 17, S. 501 - 508, 1999
- [Bristow`02] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: „Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta - analysis“, *J Clin Oncol* 20, S. 1248-1259, 2002
- [Bruchim`01] Bruchim I, Altaras M, Fishman A: „Age Contrasts in Clinical Characteristics and Pattern of Care in Patients with Epithelial Ovarian Cancer“, *Gynecologic Oncology* 86, S. 274 - 278, 2001
- [Bühl`99] Bühl A, Zöfel P: „SPSS Version 8 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows“, Bonn: Addison-Wesley-Longman, 1999

- [Carnino`97] Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF: „Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary“, *Gynecol Oncol* 65, S. 467 -472, 1997
- [Cass`01] Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY: „Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas“, *Gynecologic Oncology* 80, S. 56 - 61, 2001
- [Chi`99] Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ: „The Ability of Preoperative Serum CA-125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma“, *Gynecologic Oncology* 77, S. 227 - 231, 2000
- [Chi`01] Chi D, Liao J, Leon L, Venkatraman E, Hensley M, Bhaskaran D, Hoskins W: „Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma“, *Gynecologic Oncology* 82, S. 532 - 537, 2001
- [Cooper`02] Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE: „Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer“, *Obstet Gynecol* 100, S. 59 - 64, 2002
- [Covens`02] Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Kee Fung M, Johnston M: „Systematic Review of First-Line Chemotherapy for Newly Diagnosed Postoperative Patients with Stage II, III, or IV Epithelial Ovarian Cancer“, *Gynecologic Oncology* 85, S. 71 - 80, 2002
- [Cox`72] Cox DR: „Regression Models and life-tables“, *JR Stat Soc B* 34, S. 187 - 202, 1972
- [Cramer`83] Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE: „Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer“, *Am J Obstst Gynecol* 147, S. 1-6, 1983
- [Cramer`99] Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L, Welch WR, Greenberg ER, Baron JA, Harlow BL: „Genital talc exposure and risk of ovarian cancer“, *Int J Cancer* 81, S. 351 - 356, 1999
- [Curtin`97] Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat R, Hoskins WJ: „Stage IV Ovarian Cancer: Impact of Surgical Debulking“, *Gynecologic Oncology* 64, S. 9 - 12, 1997
- [Deutsche Krebsgesellschaft`01] Deutsche Krebsgesellschaft EV: „Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen, Maligne Ovarialtumoren“, W Zuckschwerdt Verlag München, S. 284 - 297, 2001
- [Dittrich`96] Dittrich C: „Die medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms“, *Wien-Med-Wochenschr.* 146, S. 23 - 33, 1996
- [Eisenkop`98] 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* 69, S. 103 - 108, 1998
- [Eisenkop`00] Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM: „The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma“, *Cancer* 88, S. 144 - 153, 2000

- [Eisenkop'01] Eisenkop SM, Spirtos NM: „What Are the Current Surgical Objectives, Strategies, and Technical Capabilities of Gynecologic Oncologists Treating Advanced Epithelial Ovarian Cancer?“, *Gynecologic Oncology* 82, S. 489 - 497, 2001
- [Eisenkop'01-1] Eisenkop SM, Spirtos NM: „Procedures Required to Accomplish Complete Cytoreduction of Ovarian Cancer: Is there a Correlation with Biological Aggressiveness and Survival?“, *Gynecologic Oncology* 82, S. 435 - 441, 2001
- [Eisenkop`01-2] Eisenkop SM, Spirtos NM: „The clinical Significance of Occult Macroscopically Positive Retroperitoneal Nodes in Patients with Epithelial Ovarian Cancer“, *Gynecologic Oncology* 82, S. 143 - 149, 2001
- [Engel`01] Engel J, Schubert-Fritschle G: „Epidemiologie“ in Kuhn: *Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*“, Tumorzentrum München, S. 1 - 9, 2001
- [Enomoto`03] Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, Sugita N et al.: „Is Clear Cell Carcinoma and Mucinous Carcinoma of the Ovary Sensitive to Combination Chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin?“, 39th ASCO Annual Meeting, Abstract: 1797, 2003
- [Fathalla`71] Fathalla MF: „Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia“, *Lancet* 2, S. 163, 1971
- [Friedman`97] Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ: „Second-look Laparotomy for Ovarian Cancr Provides Reliable Prognostic Information and Improves Survival“, *Gynecologic Oncology* 67, S. 88 - 94, 1997
- [Folk`95] Folk JJ, Botsford M, Musa AG: „Monitoring cancer antigen 125 levels in induction chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma and predicting outcome of second-look procedure“, *Gynecol Oncol* 57, S. 178 - 182, 1995
- [Geisler`96] Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM, Wiemann MC, Geisler HE: „Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma“, *J Reprod Med* 41, S. 140 - 142, 1996
- [Geisler`96-1] Geisler JP, Wiemann MC, Miller GA, Geisler HE: „Estrogen and progesterone receptor status as prognostic indicators in patients with optimally cytoreduced stage III c serous cystadenocarcinoma of the ovary“, *Gynecol Oncol* 60, S. 424 - 427, 1996
- [Green`97] Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, Ward B: „Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women`s Health Study Group“, *Int J. Cancer* 71, S. 948 - 951, 1997
- [Gronlund`02] Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA: „Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma“, *Cancer* 94, S. 1961 - 1967, 2002
- [A`Hern`95] A`Hern RP, Gore ME: „Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer“, *J Clin Oncol* 13, S. 726 - 732, 1995
- [Hess`03] Hess V, A`Hern RP; Gore ME: „Relative Platinum - Resistance of Mucinous Carcinoma of the Ovary“, 39th ASCO Annual Meeting, Abstract: 1796, 2003

- [Higgins`99] Higgins RV, Neumann RW, Gardner J, Hall JB: „Is age a barrier to the aggressive treatment of ovarian cancer with paclitaxel and carboplatin?“, *Gynecol Oncol* 75, S. 464 – 467, 1999
- [Holschneider`00] Holschneider CH, Berek JS: „Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors“, *Seminars in Surgical Oncology* 19, S. 3 – 10, 2000
- [Horn`95] Horn IC, Fricke K, Krugmann J: „Histologische Klassifikation und morphologische Prognosefaktoren bei malignen Ovarialtumoren“, *Zentralblatt für Gynäkologie* 117, S. 335 – 345, 1995
- [Hoskins`89] Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB et al.: „Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma“, *Gynecol Oncol* 34, S. 365 – 371, 1989
- [Hoskins`94] Hoskins WJ: „Epithelial Ovarian Carcinoma: Principles of Primary Surgery“, *Gynecologic Oncology* 55, S. 91 – 96, 1994
- [Hoskins`94-1] Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS: „The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma“, *Am J Obstet Gynecol* 170(4), S. 974 – 980, 1994
- [Husain`01] Husain A, Chi DS, Prasad M, Abu-Rustum N, Barakat RR, Brown CL, Poyner EA, Hoskins WJ, Curtin JP: „The Role of Laparoscopy in second-Look Evaluations for Ovarian Cancer“, *Gynecologic Oncology* 80, S. 44 – 47, 2001
- [International Collaborative Ovarian Neoplasm Group`02] International Collaborative Ovarian Neoplasm Group: „Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON 3 randomised trial“, *Lancet* 360, S. 505 – 515, 2002
- [Irwin`91] Irwin KL, Weiss NS, Lee NC, Peterson HB: „Tubal sterilisation, hysterectomy, and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer“, *Am J Epidemiol* 134, S. 362 – 369, 1991
- [Jänicke`99] Jänicke F: „Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom“, *Deutsches Ärzteblatt* 96, S. 207 – 214, 1999
- [Kaplan`58] Kaplan EL, Meier P: „Nonparametric estimation from incomplete observations“, *J Am Statist Assoc* 53, S. 457 – 481, 1958
- [Kirschbaum`01] Kirschbaum M et al.: „Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe“, Thieme Verlag Stuttgart New York, 2001
- [Kommos`92] Kommos F, Pfisterer J, Thome M, Schafer W, Sauerbrei W, Pfeiderer A: „Steroid receptors in ovarian carcinoma: immunohistochemical determination may lead to new aspects“, *Gynecol Oncol* 47, S. 317 – 322, 1992
- [Koensgen`02] Koensgen D, Sehouli J, Katsares I, Oskay G, Stengel D, Porzsolt F, Lichtenegger W: „Is quality of life (QOL) a prognostic factor in ovarian cancer?“, 38th ASCO Annual Meeting, Abstract: 2814, 2002

- [Kreienberg`98] Kreienberg R: „Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms“, *Der Onkologe* 4, S. 1123 - 1130, 1998
- [Kristensen`97] Kristensen GB, Trope C: „Epithelial ovarian carcinoma“, *Lancet* 349, S. 113 - 117, 1997
- [Kuhn`01] Kuhn W, Hamann U, Rehbock J, Schmalfeldt B, Schwoerer: „Operative Therapie“, in „Kuhn: Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Tumorzentrum München, S. 24 - 31, 2001
- [Kuhn`01-1] Kuhn W, du Bois A, Pfisterer J: „Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms“, *Der Gynäkologe* 34, S. 1050 - 1057, 2001
- [Lambrou`03] Lambrou NC, Bristow RE: „Ovarian cancer in elderly women [In Process Citation]“, *Oncology (Huntingt)* 17, discussion 1081, S. 1075- 1081, 2003
- [Ledermann`03] Ledermann JA: „Randomised Trial of Paclitaxel in Combination with Platinum Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy in the Treatment of Relapsed Ovarian Cancer (ICON 4 / Ovar 2.2)“, 39th ASCO Annual Meeting, Abstract: 1794, 2003
- [Lichtenegger`98] Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H: „Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer“, *J Obstet Gynaecol Res* 24, S. 447 - 451, 1998
- [Lichtenegger`01] Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Weidemann H: „Das fortgeschrittene Karzinom – Möglichkeiten und Grenzen der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms“, in Kindermann G, Dimpfl T: „Berichtsband des 53. Kongresses der DGGG“, Thieme, S. 94 - 98, 2001
- [Lippman`88] Lippman SM, Alberts DS, Slymen DJ, Weiner S, Aristizabal SA, Luditch A, Davis JR, Surwit EA: „Second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors associated with survival duration“, *Cancer* 61, S. 2571 - 2577, 1988
- [Lutz`01] Lutz L, Kuhn W, Späthe K: „Chemotherapie“, in Kuhn: „Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Tumorzentrum München, S. 35 - 77, 2001
- [Malkasian`84] Malkasian GD, Melton LJ, O`Brien PC, Greene MH: „Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary“, *Am J Obstet Gynecol* 149, S. 274 - 284, 1984
- [Mantel`61] Mantel N: „Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its considerations“, *Cancer Chemother Rep* 50, S. 163 - 170, 1966
- [Marchetti`02] Marchetti M, Zambon A, Lamaina V, Spadaro M, Marchioro S: „Ultrasound as a possible screening method in ovarian cancer“, *Eur J Gynaecol Oncol* 23, S. 123 - 126, 2002
- [Markman`92] Markman M, Reichman B, Hakes T, Lewis JL, Jones W, Rubin S, Barakat R, Curtin J, Almadrones L, Hoskins W: „Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer“, *J Clin Oncol* 10, S. 1479 - 1484, 1992
- [Markman`93] Markman M, Lewis JL, Saigo P, Hakes T, Rubin S, Jones W, Reichman B, Curtin J, Barakat R, Almadrones L, Morrissey T, Hoskins W: „Impact of Age

- on Survival of Patients with Ovarian Cancer“, Gynecologic Oncology 49, S. 236 - 239, 1993
- [Massi`96] Massi D, Susini T, Savino L, Boddi V, Amunni G, Colafranceschi M: „Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group“, Cancer 77, S. 1131 - 1136, 1996
- [McGuire`96] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M: „Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer“, N Engl J Med 334, S. 1 - 6, 1996
- [McGuire`97] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M: „Comparison of combination therapy with paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in patients with suboptimal stage III and stage IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study“, Semin Oncol 24 (Suppl. 2), S. 13 - 16, 1997
- [Meerpohl`97] Meerpohl HG: „Die Second-look-Operation beim Ovarialkarzinom. Ist eine Neubewertung erforderlich?“, Der Gynäkologe 30, S. 118 - 125, 1997
- [Meerpohl`02] Meerpohl HG: „Primäre Therapie des Ovarialkarzinoms“ in Sehoul J, Lichtenegger W: „Chemotherapien in der Gynäkologischen Onkologie“, Akademos, S. 97 - 107, 2002
- [Meier`97] Meier W: „Sinnvoller Einsatz der Tumormarker beim Ovarialkarzinom“, Der Gynäkologe 30, S. 133 - 140, 1997
- [Menon`00] Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR, Skates SJ, Sibley K, Oram DH, Jacobs IJ: „Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening“, BJOG 107, S. 165 - 169, 2000
- [Miller`92] Miller DS, Spirtos NM, Ballon SC, Cox RS, Soriero OM, Teng NN: „Critical reassessment of second-look exploratory laparotomy for epithelial ovarian carcinoma. Minimal diagnostic and therapeutic value in patients with persistent cancer“, Cancer 69, S. 502-510, 1992
- [Möbus`97] Möbus V, Volm T, Kreienberg R: „Welche Aussichten ergeben sich durch neuere Chemotherapeutika beim Ovarialkarzinom?“, Der Gynäkologe 30, S. 108 - 117, 1997
- [van Nagell`00] van Nagell JR, De Priest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ: „The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer“, Gynecol Oncol 77, S. 350 - 356, 2000
- [Narod`01] Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen S: „Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations: a case-control study“, Lancet 357, S. 1467 - 1470, 2001
- [NIH`94] NIH: „National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Follow-up“, Gynecologic Oncology 55, S. 4 - 12, 1994
- [Omura`91] Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC: „Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced

- ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience", J Clin Oncol 9, S. 1138 - 50, 1991
- [Opri`01] Opri F: „Second-line Therapie" in Sehouli J, Lichtenegger W: „Chemotherapien in der Gynäkologischen Onkologie", Akademos, S. 69 - 82, 2001
- [Ozols`02] Ozols RF: „Update on the management of ovarian cancer", Cancer 8, (Suppl. 1), S. 22 - 30, 2002
- [Panici`02] Panici PB, Angioli R: „Role of lymphadenectomy in ovarian cancer", Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 16, S. 529 - 551, 2002
- [Parker`94] Parker D, Bradley C, Bogle SM, Lay J, Masood M, Hancock AK, Naylor B, Price JJ: „Serum albumin and CA 125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer", Br J Obstet Gynaecol 101, S. 888 - 893, 1994
- [Parmar`03] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM et al.: „Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial", Lancet 361, S. 2099 - 2106, 2003
- [Pecorelli`01] Pecorelli S et al.: „FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer. FIGO Committee on Gynecologic Oncology", Journal of Epidemiology and Biostatistics, 2001
- [Pfisterer`02] Pfisterer J, du Bois A: „Das Ovarialkarzinom. Therapeutische Standards - klinische Empfehlungen", Thieme Verlag Stuttgart New York, 2002
- [Pfisterer`03] Pfisterer J: „Müssen wir den Stellenwert und Zeitpunkt der Operation beim Ovarialkarzinom neu definieren?", in du Bois, Lichtenegger, von Minckwitz, Wallwiener: „Taxol-Therapie in der gynäkologischen Onkologie", W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York, S. 13 - 21, 2003
- [Piccart`00] Piccart MJ, du Bois A, Gore ME, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E: „A new standard of care for treatment of ovarian cancer", European Journal of Cancer 36, S. 10 - 12, 2000
- [Piccart`00-1] Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C et al.: „Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results", J Natl Cancer Inst 92, S. 699 - 708, 2000
- [De Priest`94] De Priest, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, Shenson D, Kryscio R, Hunter JE, Andrews SJ: „The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation", Gynecol Oncol 55, S. 174 - 178, 1994
- [Pschyrembel`94] Pschyrembel W, Strauss G, Petri E: „Ginekologia praktyczna", Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1994
- [Puls`96] Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H: „The Prognostic Implication of Ascites in Advanced-Stage Ovarian Cancer", Gynecologic Oncology 61, S. 109 - 112, 1996
- [Quade`02] Quade G: „Prevention of ovarian cancer", University of Bonn, Medical Center, 2002

- [Rahaman`02] Rahaman J, Cohen C: „Impact of ascites on survival in advanced ovarian cancer” 38th ASCO Annual Meeting, Abstract: 837, 2002
- [Rakar`90] Rakar S, Kovacic J, Cavic M, Lukanovic A, Mozina A: „Prognostic factors in ovarian cancer” , Eur J Gynecol Oncol 11(3), S. 171 - 173, 1990
- [di Re`96] di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E: „Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases”, Gynecol Oncol 62, S. 360 - 365, 1996
- [Reles`97] Reles A, Wein U, Lichtenegger W: „Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses”, J Clin Ultrasound 25, S. 217 - 25, 1997
- [Ricke`03] Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hanninen EL, Lichtenegger W, Felix R: „Prospectiv evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer”, Eur Radiol 13, S. 943 - 949, 2003
- [Riman`98] Riman T, Persson I, Nilsson S: „Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence”, Clin Endocrinol 49, S. 695 - 707, 1998
- [De Rosa`95] De Rosa V, di Mangoni S, Brunetti A, Caraco C, Graziano R, Gallo MS, Maffeo A: „Computed tomography and second-look surgery in ovarian cancer patients. Correlation, actual role and limitations of CT scan”, Eur J Gynecol Oncol 16, S. 123 - 129, 1995
- [Rubin`91] Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M, Reichman B, Almadrones L, Lewis JL: „Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy”, Gynecol Oncol 42, S. 137 - 141, 1991
- [Rubin`99] Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ: „ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings”, Obstet Gynecol 93, S. 21 - 24, 1999
- [Sakurai`02] Sakurai S, Shimizu Y, Utsugi K, Umezawa S, Kato T, Fukasawa I, Inaba N, Hasumi K: „Validity of complete paraaortic and pelvic lymphadenectomy in apparent stage I (pT1) ovarian carcinoma”, 38th ASCO Annual Meeting, Abstract: 801, 2002
- [Scarabelli`95] Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E: „Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival”, Gynecol Oncol 56, S. 328 - 227, 1995
- [Scharf`02] Scharf A, Günter HH, S Sohn: „Screening auf Ovarialkarzinom”, Der Gynäkologe 35, S. 537 - 547, 2002
- [Schelling`01] Schelling M, de Waal JC: „Früherkennung”, in Kuhn: „Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Tumorzentrum München, S. 10 - 13, 2001
- [Schelling`01-1] Schelling M, de Waal JC: „Präoperative Diagnostik, Diagnosesicherung“, in Kuhn: „Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Tumorzentrum München, S. 14 - 15, 2001

- [Schildkraut`00] Schildkraut JM, Halabi S, Bastos E, Marchbanks PA, McDonald JA, Berchuck A: „Prognostic Factors in Early-Onset Epithelial Ovarian Cancer: A Population-Based Study“, *Obstet Gynecol* 95, S. 119 - 127, 2000
- [Schmalfeldt`01] Schmalfeldt B, Diebold J, Harbeck N, Kuhn W, Nathrath W: „Prognosefaktoren“, in Kuhn: „Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Tumorzentrum München, S. 21 - 23, 2001
- [Schmidt-Matthiesen`02] Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D: „Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge auf der Basis der AGO-Leitlinien“, Schattauer Stuttgart New York, S. 73 - 96, 2002
- [Schneider`98] Schneider D, Halperin R, Halperin D, Bukovsky I, Hadas E: „Prediction of the survival of patients with advanced ovarian cancer according to a risk model based on a scoring system“, *Eur J Gynaecol Oncol* 19, S. 547 - 552, 1998
- [Schwartz`95] Schwartz PE, Chambers JT, Taylor KJ: „Early detection and screening for ovarian cancer“, *J Cell Biochem Suppl* 23, S. 233 - 237, 1995
- [Scully`99] Scully RE, Sobin LH: „World Health Organisation (WHO). International histological classification of tumours. Histological typing of ovarian tumors“, Springer Berlin Heidelberg, 1999
- [Scully`00] Scully RE: „Influence of origin of ovarian cancer on efficacy of screening“, *The Lancet* 355, S. 1028 - 1029, 2002
- [Sehouli`01] Sehouli J: „Ovarialkarzinom First-line Therapie“, in Sehouli J, Lichtenegger W: „Chemotherapien in der Gynäkologischen Onkologie“, Akademos, S. 59 - 68, 2001
- [Sehouli`02] Sehouli J, Stengel D, Elling D, Ortmann O, Blohmer J, Riess H, Lichtenegger W: „First-Line Chemotherapy with Weekly Paclitaxel and Carboplatin for Advanced Ovarian Cancer: Phase I Study“, *Gynecologic Oncology* 85, S. 321 - 326, 2002
- [Sehouli`02-1] Sehouli J, Stengel D, Drzewiecki K, Beldermann F, Camara O, Dari J et al.: „Weekly Taxol and Carboplatin as first-line Therapie in advanced ovarian cancer: a phase II-study“, 38th ASCO Annual Meeting, Abstract: 811, 2002
- [Sehouli`02-2] Sehouli J, Lichtenegger W: „Neue Daten zum rezidivierten Ovarialkarzinom“, in Sehouli J, Lichtenegger W: „Chemotherapien in der Gynäkologischen Onkologie“, Akademos, S. 109 - 115, 2002
- [Sehouli`02-3] Sehouli J, Stengel D, Oskay G, Camara O, Hindenburg HJ, Klare P, Blohmer J, Heinrich G, Elling D, Ledwon P, Lichtenegger W: „A Phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy“, *Ann Oncol* 13, S. 1749 - 1755, 2002
- [Sehouli`03] Sehouli J, Akdogan Z, Heinze T, Kongsen D, Stengel D, Mustea A, Lichtenegger W: „Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study“, *Anticancer Res* 23, S. 1115-1118, 2003
- [Sehouli`03-1] Sehouli J, Könsgen D, Klapp c, Walle U, Katsares I, Oskay G, Mustea A, Bühling K, Lichtenegger W: „Lebensqualität in der gynäkologischen

- Onkologie – Ein Bericht mit den Ergebnissen des ASCO-Meetings 2002“, Geburtsh Frauenheilk 63, S. 752 – 757, 2003
- [Sehouli`03-2] Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W: „IMO – intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinom“, Zentralbl Gynäkol 125, S. 129 – 135, 2003
- [Sehouli`03-3] Sehouli J, Lichtenegger W: „Kommentar zur Publikation: International Collaborative Ovarian Neoplasm Group: Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON 3 randomised trial. Lancet 2002 Aug 17; 360(9332):505-15“, Gyn 8, S. 196 -197, 2003
- [Shimizu`98] Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG: „Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: Testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up“, Cancer 82, S. 893 – 901, 1998
- [Sliutz`96] Sliutz G: „Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom“, Wien-Med-Wochenschr. 146, S. 14 - 17, 1996
- [Stadel`75] Stadel BV: „The etiology and prevention of ovarian cancer“, American Journal of Obstetrics and Gynecology 123, S. 772 – 774, 1975
- [Stegner`96] Stegner HE: „Gynäkologie und Geburtshilfe“, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1996
- [Stiff`00] Stiff PJ, Veum-Stone J, Lazarus HM, Ayash L, Edwards JR, Keating A, Klein JP, Oblon DJ, Shea TC, Thome S, Horowitz MM: „High-dose chemotherapy and autologous stemm-cell transplantation for ovarian cancer: an autologous blood and marrow transplant registry report“, Ann Intern Med 133, S. 504 - 515, 2000
- [Tattersall`02] Tattersall M: „Ovarian cancer chemotherapy: carboplatin as standard“, Lancet 360, S. 500 - 501, 2002
- [Taylor`99] Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell C: „Observer error in grading performance status in cancer patients“, Supportive Care in Cancer 7, S. 332 - 335, 1999
- [Thigpen`93] Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S: „Age as prognostic factor in ovarian carcinoma“, Cancer 71, S. 606 - 614, 1993
- [Thomssen`02] Thomssen C, Meier W: „Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom. Indikationen und Möglichkeiten“, Der Onkologe 8, S. 1216 - 1221, 2002
- [Trimble`01] Trimble EL: „Prospects for improving staging of ovarian cancers“, Lancet357, S. 159 - 160, 2001
- [UICC`94] UICC, Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX: „Podrecznik onkologii klinicznej“, Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa Krakow, 1994
- [UICC`97] UICC, Sobin LH, Wittekind C: „TNM Classification of malignant tumors“, Wiley-Liss New York, 1997
- [Verres`92] Verres R: „Die Kunst zu leben. Krebsrisiko und Psyche“, Piper München Zürich, 1992

- [Wagner`01] Wagner U, Blohmer JU, Lück HJ: „Medikamentöse Rezidivtherapie“, Der Gynäkologe 34, S. 1020 - 1023, 2001
- [West`97] West RJ, Zweig SF: „Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide“, Eur J Gynaecol Oncol 18, S. 343 - 348, 1997

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger danke ich herzlich für die Überlassung dieses Themas und seine wissenschaftliche Unterstützung.

Mein besonders herzlicher Dank geht an Herrn Dr. med. Jalid Sehouli für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung bei allen wissenschaftlichen Fragen und für die zahlreichen interessanten fachlichen Gespräche, aus denen ich viele Anregungen erhielt. Ich danke ihm für seine Hilfe während der intensiven Phase der Erstellung des Manuskriptes, gute Korrekturvorschläge, sein Interesse und die Motivation, die er mir immer wieder gegeben hat.

Herzlich danken möchte ich Prof. Dr. med. Harry Randow für die Bereitstellung der Patientinnendaten aus dem Krankenhaus im Friedrichshain.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl. phys. Jürgen Pachaly für seine hervorragende Unterstützung bei der statistischen Auswertung und seine jederzeitige Bereitschaft Unklarheiten geduldig zu diskutieren und zu beseitigen.

Ferner möchte ich herzlich Herrn Dr. med. Peter Ledwon, Frau Dr. med. Daniela Gilch und Herrn Dr. med. Jan Janzen für ihre freundliche Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit danken.

Meinem lieben Mann möchte ich einen ganz besonderen Dank für seine Unterstützung aussprechen. Ohne seine Liebe, Kraft und Motivation, die er mir täglich gegeben hat, wäre die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Seine positive Art und Stärke hat mich inspiriert mein Bestes zu geben.

Ein ganz wesentlicher Dank gilt meiner Mutter für ihre liebevolle Zuneigung, mit der sie meinen Werdegang stets begleitet und somit auch diese Arbeit ermöglicht hat.

Meinen Schwiegereltern danke ich herzlich für ihre liebevolle Begleitung und großes Interesse an meiner Arbeit.

## **Erklärung an Eides statt**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorgelegte Dissertation ohne Hilfe Dritter von mir selbst verfasst wurde und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.