

Aus der Frauenklinik im Marienkrankenhaus in Hamburg

Vorstand Prof. Dr. P. Scheidel

**Kritische Betrachtung und Auswertung von 164 Akten von Patientinnen, die sich
von 1989 bis Juni 1997 im Marienkrankenhaus an einer bösartigen Erkrankung der
Eierstöcke haben behandeln lassen.**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität vorgelegt von**

Dirk Alter

aus Schweinfurt

Hamburg, 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
am: 18. Dezember 2001
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
Hamburg.
Dekan: Prof. Dr. C. Wagener
Referent: Prof. Dr. P. Scheidel
Koreferent: Prof. Dr. F. Jähnicke

I. Einleitung	(Seite 3)
II. Problemendarstellung	(Seite 6)
III. Darstellung des Kollektivs und der Methodik	(Seite 7)
III.1. Krankengut	(Seite 12)
III.2. Erfassung und Auswertung	(Seite 12)
IV. Ergebnisse	(Seite 15)
IV.1. Altersverteilung	(Seite 15)
IV.2. Histologie	(Seite 17)
IV.3. Lymphknotenbefall	(Seite 18)
IV.4. Metastasierung	(Seite 20)
IV.5. Tumorrest	(Seite 22)
IV.5.1. - und negativer Lymphknotenstatus	(Seite 24)
IV.5.2. - und positiver Lymphknotenstatus	(Seite 25)
IV.5.3. - und unklarer Lymphknotenstatus	(Seite 26)
IV.6. FIGO-Gruppen	(Seite 28)
IV.6.1. - und auffällige Familienanamnese	(Seite 30)
IV.6.2. - und unauffällige Familienanamnese	(Seite 31)
IV.6.3. - und postoperativ fehlender Tumorrest	(Seite 32)
IV.6.4. - und postoperativ makroskopischer Tumorrest	(Seite 33)
IV.7. Abfall des Tumormarkers CA 125	(Seite 35)
IV.7.1. - unter operativer Behandlung und Chemotherapie	(Seite 35)
IV.7.2. - unter Chemotherapie	(Seite 38)
IV.8. Unterschiedliche Anzahl von Chemotherapiezyklen	(Seite 41)
IV.8.1. - bei Carboplatin	(Seite 41)
IV.8.2. - bei Cisplatin/Endoxan	(Seite 42)
IV.8.3. - bei Carboplatin/Endoxan	(Seite 43)
V. Diskussion	(Seite 45)
VI. Zusammenfassung	(Seite 58)
VII. Literaturverzeichnis	(Seite 59)
VIII. Danksagung	(Seite 67)
IX. Lebenslauf des Autors	(Seite 68)

I. Einleitung

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Endometriumkarzinom das zweithäufigste Malignom des weiblichen Genitale und in etwa einem Drittel aller malignen Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes nachzuweisen [19]. In dieser Gruppe hat es die ungünstigste Prognose mit der höchsten Mortalitätsrate und mit einer 5-Jahres-Überlebensrate, die in der Literatur mit etwa 30 % angegeben wird [3, 5, 9, 12, 19]. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen wird für Europa mit etwa 10 Fällen pro 100.000 Frauen angegeben. Dabei ist ein deutliches Nord-Süd-Gefälle zu vermerken. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 8000 Frauen an einem Ovarialkarzinom [20], 6100 Frauen verstarben 1995 in Deutschland an dieser Erkrankung. Das Risiko einer Frau während ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom zu erkranken liegt zwischen 1 und 2 Prozent [3, 5, 11, 15, 19, 23, 34]. Weltweit findet man die höchste Erkrankungsrate in westlichen Industrieländern, wobei sich in den letzten Jahrzehnten in diesen Gebieten eine Stabilisierung der Erkrankungsrate zeigt [3, 11, 23, 47]. Diese nicht zufriedenstellenden Zahlen sind zu einem großen Teil darauf zurückzuführen, daß die Früherkennung nach wie vor ein Problem darstellt.

Bis heute bleibt die Ätiologie des Ovarialkarzinoms unklar, wobei jedoch einige Risikofaktoren bekannt sind. Die heute führende Theorie der Krebsentstehung geht davon aus, daß die Regulation von Genen, die das normale Zellwachstum und die Zelldifferenzierung kontrollieren, durch Mutationen gestört ist [27].

Wie bei vielen Malignomen ist das Lebensalter ein Risikofaktor: Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms steigt mit zunehmendem Alter an. Infertilität, Nulliparität, dauerhaft ovulatorische Zyklen und eine medikamentöse

Ovulations-auslösung werden mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht. Im Gegensatz hierzu scheinen die Zahl der Schwangerschaften und die Dauer der Einnahme von Ovulationshemmern protektive Faktoren darzustellen [5, 11, 16, 23, 34].

Über 90 % der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, etwa 5-10 % scheinen dagegen genetisch bedingt zu sein. Bei Erkrankung einer Verwandten ersten Grades beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ovarial-karzinoms ca. 5 %, bei Frauen mit zwei erkrankten nahen Verwandten liegt die Wahrscheinlichkeit bereits bei ca. 7 % [3, 5, 12, 23].

Das Ovarialkarzinom ist zwar nicht das häufigste Genitalmalignom der Frau, aber das mit der höchsten Letalität. Als „stummes“ Karzinom, also als Karzinom, welches in der Regel lange Zeit einen symptomarmen Verlauf nimmt - 75 % werden erst in fortgeschrittenen Stadien (Stadium II und höher) entdeckt - ist die Prognose schlecht [3, 5, 9, 12, 14]. Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 30 %; im Stadium I entdeckt werden dagegen 80-90 % erreicht [3, 5, 9, 19, 40].

Die beiden Grundpfeiler in der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms sind die primäre Operation und die meist daran anschließende Chemotherapie. Die Operation zielt in den Anfangsstadien auf eine möglichst radikale Tumor-entfernung ab, um ein korrektes Staging durchführen zu können. Im späteren Stadium strebt man vor allem eine größtmögliche Tumorreduktion an, da Patientinnen mit kleineren Resttumoren eindeutig bessere Überlebenschancen haben [3, 4, 6, 11, 14, 15, 16, 19, 20, 29, 31, 34, 36, 40, 51].

Die Chemotherapie ist der zweite wichtige Behandlungsschritt. In den Anfängen behandelte man mit alkylierenden Substanzen, dann folgte die Polychemotherapie als Standardtherapie, die höhere Responseraten erzielte als die Monotherapie. Zu Beginn der Achtziger Jahre gelang der Nachweis der Wirksamkeit von Platinverbindungen und auch heute sind sie noch mit die wichtigsten Chemotherapeutika neben den Taxanen.

II. Problemdarstellung

Zur Qualitätssicherung in der operativen Onkologie ist es erforderlich das operative Vorgehen und die Ergebnisse zu bewerten und mit nationalen und internationalen Daten zu vergleichen.

Dazu wurden die Daten von 164 Patientinnen, die von 1989 bis Juni 1997 aufgrund eines Ovarialkarzinoms operiert wurden ausgewertet. Nach 1997 wurden die Patientinnen mit einer Polychemotherapie mit Taxanen behandelt, sodaß es sich um einen abgeschlossenen Zeitraum handelt.

Das Ziel der Arbeit, neben der Überprüfung der eigenen Ergebnisse, ist es durch eine Differenzierung der Fragestellung zum Erkenntnisfortschritt beizutragen, da viele Grundlagen der Therapie weiterhin gültig sind.

III. Darstellung des Kollektivs und der Methodik

Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms [22] (Tabelle 1)

<u>TNM</u>	<u>FIGO</u>	<u>Befundsituation</u>
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	Ia	Tumor auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
T1b	Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
T1c	Ic	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Ascites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIa	Ausbreitung auf und/oder Implan- tate an Uterus und/oder Tuben
T2b	IIb	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T2c	IIc	Ausbreitung im Becken und maligne Zellen im Ascites oder bei Peritonealspülung

T3	und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit histologisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
T3a		IIIa	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b		IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung ≤ 2cm
T3c	und/oder N1	IIIc	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1		IV	Fernmetastasen (ausgeschl. Peritonealmetastasen)
	NX	-	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	-	keine regionären Lymphknoten-Metastasen
	N1	-	regionäre Lymphknotenmetastasen

(Anmerkung: Metastasen der Leberkapsel entsprechen T3 bzw. Stadium III, Metastasen des Leberparenchyms dagegen M1 bzw. Stadium IV. Ein Pleuraerguß wird erst mit positiver Zytologie zu M1 bzw. Stadium IV [46])

Klassifizierung der häufigsten Ovarialtumoren nach WHO [45] (Tabelle 2)

I. Epitheliale Ovarialtumoren

Dazu gehören unter anderem:

- seröse (Zyst-) Adenokarzinome,
- muzinöse (Zyst-) Adenokarzinome,
- endometroide Adenokarzinome,
- klarzellige (mesonephroide) Adenokarzinome,
- Plattenepithelkarzinome,
- maligne Brennertumoren,
- gemischte Tumoren, die Elemente mehrerer der vorgenannten Karzinome enthalten
- undifferenzierte Karzinome.

Die serösen, muzinösen und endometroiden Tumoren werden in drei Gruppen unterteilt:

1. Gutartige Tumoren ohne Zellatypien (Kystome);
2. Tumoren mit niedrigem malignen Potential (sog. Borderline-Tumoren), die eindeutig gesteigerte Proliferationen und Zellatypien aufweisen, jedoch kein infiltratives Wachstum;
3. Invasive Karzinome (wie oben angegeben).

Sonderform:

Das primär papillär-seröse Karzinom des Peritoneums (PSCP) ist ein primärer Tumor des Peritoneums bei Frauen. Histologisch ähnelt dieser Tumor dem papillären, serösen Karzinom des Ovars.

Differentialdiagnostisch müssen metastatische, papilläre Herde eines okkulten Karzinoms bzw. das maligne Mesotheliom immunhistochemisch ausgeschlossen werden.

Da das primär-seröse Karzinom des Peritoneums nicht so selten ist und im klinischen Verlauf dem Ovarialkarzinom sehr ähnelt, soll es an dieser Stelle aufgeführt werden. Kennzeichnend ist der diffuse Befall des Peritoneums mit geringer oder fehlender Beteiligung des Ovars.

II. Keimstrang-Stromatumoren

- maligne Granulosa- und Thekazelltumoren
- Androblastome (Arrhenoblastome)
- maligne Sertoli-Leydigzelltumoren

III. Keimzelltumoren

- maligne Dysgerminome,
- endodermale Sinustumoren (Dottersackkarzinom)
- embryonale Karzinome,
- Chorionkarzinome,
- Teratokarzinome,
- Gemischte Formen.

IV. Sarkome

Histopathologisches Grading

Gx - Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

G1 - hoch differenziert

G2 - mittelgradig differenziert

G3 - gering differenziert

und undifferenziert

III.1. Krankengut

Im Zeitraum von Januar 1989 bis zum 30.06.1997 ließen sich in der Frauenklinik des Marien-Krankenhauses in Hamburg 164 Patientinnen (davon 142, also 87 %, primär) behandeln, die an einer bösartigen Erkrankung der Eierstöcke litten.

Ziel dieser Untersuchung ist es, mit Hilfe einer retrospektiven Analyse der oben genannten Patientinnengruppe die folgenden Fragen anhand der erhobenen Daten zu beantworten:

- Welche Altersverteilung findet sich in unserem Kollektiv ?
- Wie ist die Verteilung in Bezug auf die histologischen Gruppen ?
- Wie wirkt sich der Befall von Lymphknoten, wie die Metastasierung und wie der postoperative Tumorrest auf das Überleben aus ?
- Welchen Einfluß, bezogen auf die FIGO-Gruppen, hat die Familienanamnese, bzw. der postoperative Tumorrest ?
- Wie beeinflußt der Lymphknotenstatus in Verbindung mit dem postoperativen Tumorrest das Überleben ?
- Wie wirkt sich ein signifikanter Abfall des Tumormarkers nach OP und Chemotherapie bzw. nur nach Chemotherapie auf das Überleben aus ?
- Welche Auswirkung hat die Gabe einer unterschiedlichen Zyklenanzahl einer bestimmten Chemotherapieform auf das Überleben ?

III.2. Erfassung und Auswertung

Die Akten der 164 Patientinnen wurden ausgewertet und die tumorrelevanten Daten auf einen eigens für diesen Zweck konzipierten standardisierten Erhebungsbogen übertragen.

Die statistische Auswertung wurde unterstützt vom Institut für Mathematik und Statistik an der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg. Verwendet wurde dafür das Software-System SPSS für Windows, Release 10. In der statistischen Auswertung wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Methode nach Kaplan und Meyer dargestellt und die Daten mit dem Log-Rank-Test verglichen. Der Grenzwert für die statistische Relevanz lag bei 0,05.

In die Auswertung flossen ein das Alter der Patientin bei Diagnosestellung, die klinischen Symptome, die histologischen Schnellschnitt-Ergebnisse, die endgültige Histologie, die Art der operativen Versorgung, der verbliebene postoperative Tumorrest, die Form und die Anzahl der durchgeführten Chemotherapien, der Verlauf des Tumormarkers CA 125, eventuelle Zweit-Karzinome, die eigene, sowie die familiäre Karzinom-Anamnese.

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) (Tabelle 1), die histologische Einteilung nach den WHO-Richtlinien (World Health Organisation) (Tabelle 2).

Die Überlebenszeit (in Monaten) wurde errechnet mittels dem Zeitpunkt der ersten Operation in unserer Klinik und dem Datum des Ablebens der Patientin, bzw. dem Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.1999), wobei bei 3 Patientinnen der Kontakt Ende 1998 abbrach. Zu diesem Zeitpunkt lebten sie noch.

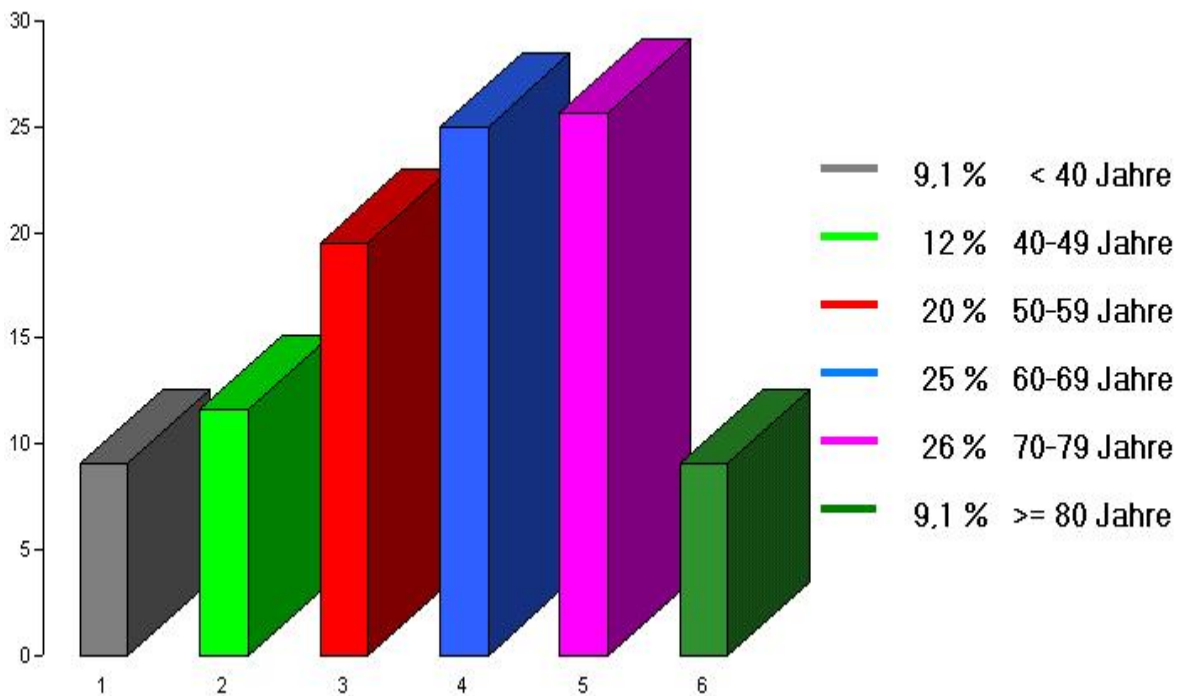
Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 43 Monaten (1-120 Monate). 64 der 164 Patientinnen, also 39 %, lebten am 31.12.1999, dem Ende des Beobachtungszeitraumes.

44 Patientinnen konnten wir 5 Jahre lang oder länger beobachten. Deren durchschnittliche Lebensdauer lag bei 90 Monaten (61-120 Monate) nachdem die Diagnose gestellt worden war, 41 von diesen 44 Patientinnen lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes noch.

IV. Ergebnisse

IV.1. Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter lag bei 61,7 Jahren, die jüngste Patientin wurde mit 18 Jahren behandelt, die älteste Patientin war bei Diagnosestellung 94 Jahre alt. Wir unterteilten die Patientinnen in 6 Altersgruppen:

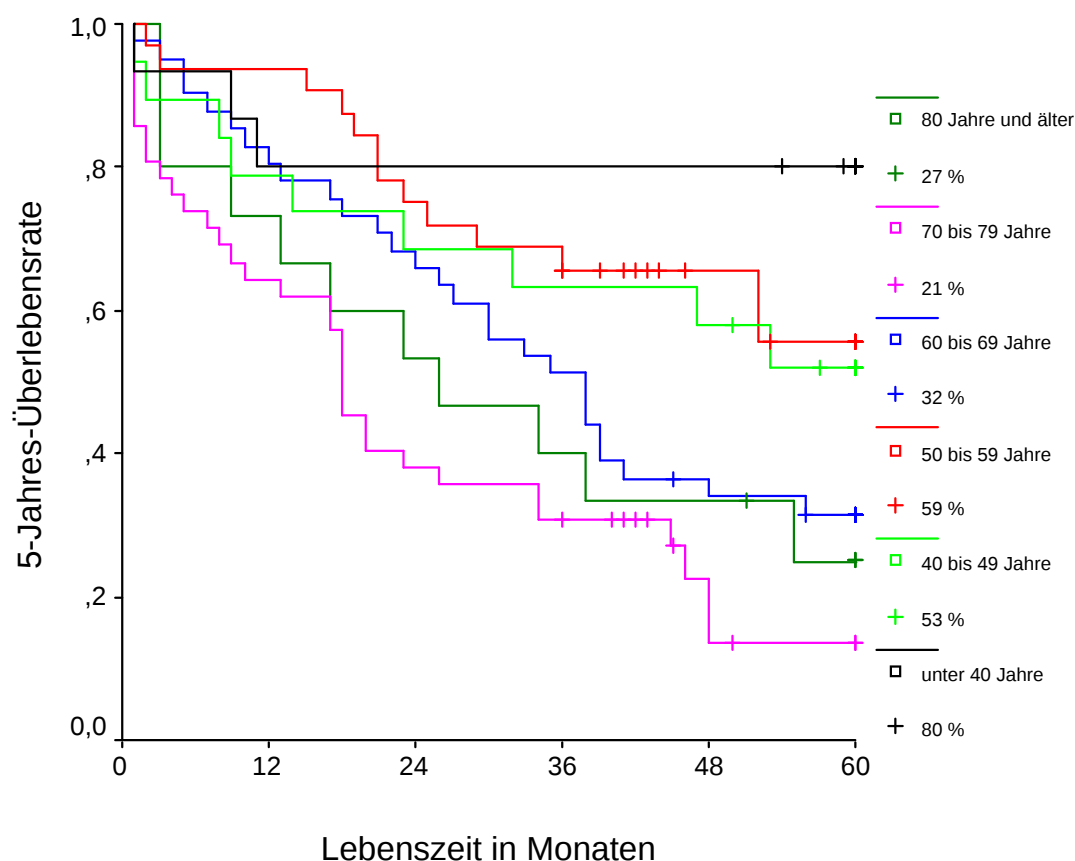


In Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate wurde der signifikante Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen deutlich sichtbar:

Sie lag bei den 15 Patientinnen, die jünger als 40 Jahre waren bei 80 %, im Durchschnitt lebten sie 49 Monate lang. Bei den 19 Patientinnen zwischen

40 und 50 Jahre sank die 5-Jahres-Überlebensrate auf 53 %, die durchschnittliche Lebensdauer lag hier bei 41 Monaten. Bei den 32 Frauen zwischen 50 und 60 Jahre lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 59 % und diese Frauen lebten noch knapp 45 Monate im Schnitt. 41 Patientinnen waren zwischen 60 und 70 Jahre alt. Hier sank die 5-Jahres-Überlebensrate weiter auf 32 %, die durchschnittliche Lebensdauer betrug in dieser Gruppe knapp 36 Monate.

Altersgruppen

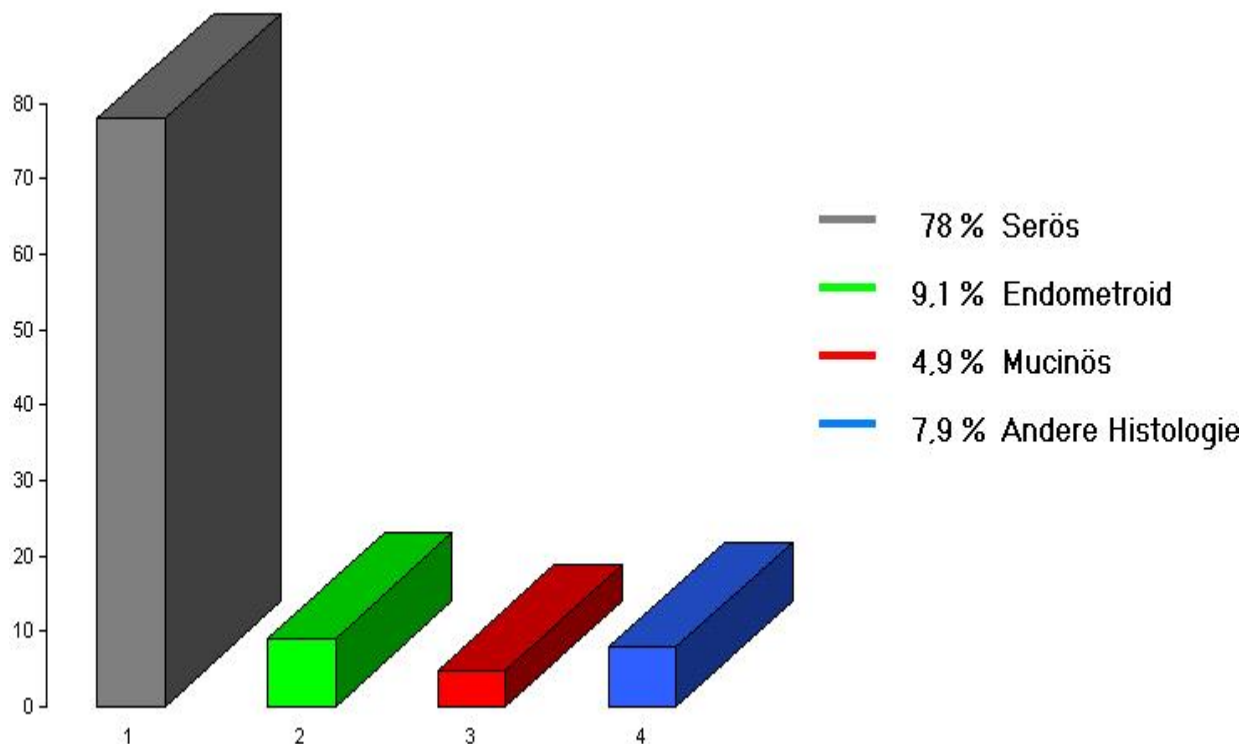


Die 42 Frauen zwischen 70 und 80 Jahre hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 21 %, lebten im Schnitt 25 Monate und 15 Frauen, die

älter als 80 Jahre waren lebten durchschnittlich 31 Monate und hatten eine 5-Jahres-Über-lebensrate von 27 %.

IV.2. Histologie

Histologisch betrachtet unterschieden wir seröse, endometroide, mucinöse, sowie andersartige Tumoren.



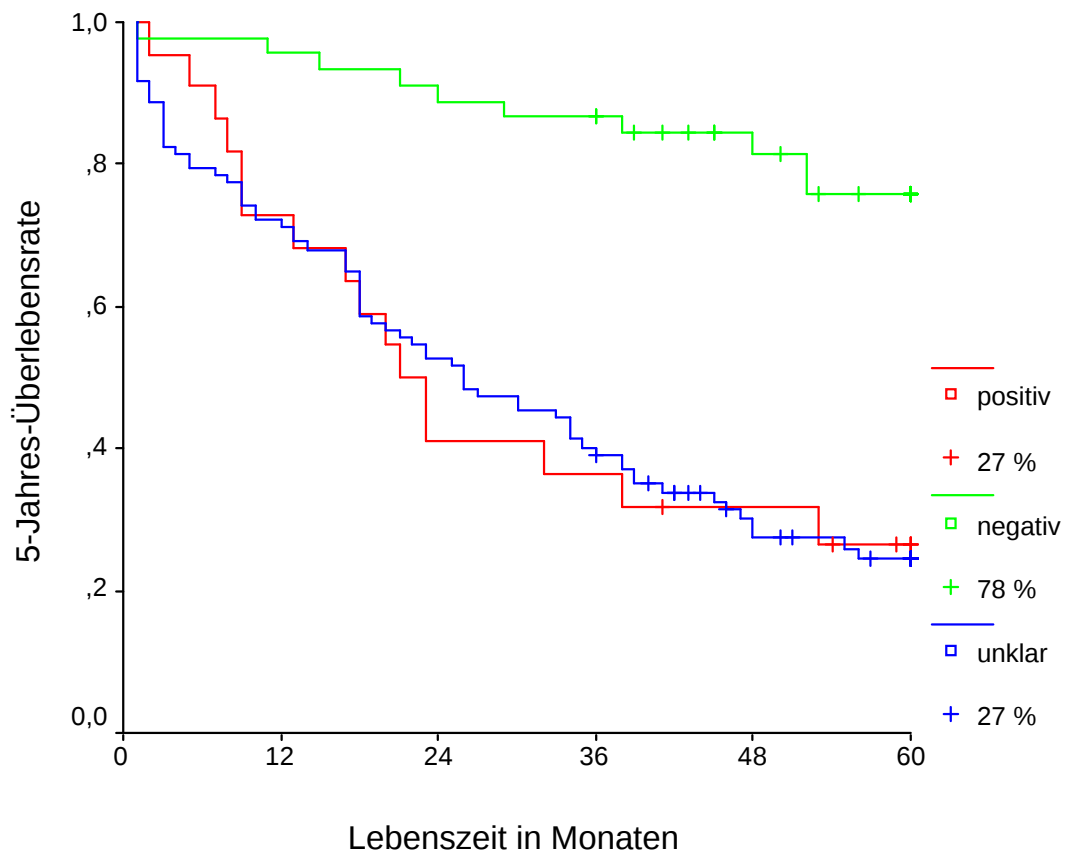
Bei 128 Patientinnen (78 %) fanden wir seröse Tumoren, bei 15 (9 %) mucinöse Tumoren, bei 8 (5 %) endometroide Tumoren und in 13 Fällen, also bei 8 % der Patientinnen zeigten sich andersartige histologische Typen;

hierunter mehrere klarzellige Tumoren, mehrere Metastasen von Colon-Karzinomen, ein Stromasarkom, ein Krukenberg-Tumor, um nur einige zu nennen.

IV.3. Lymphknotenbefall

Von den insgesamt 164 behandelten Patientinnen wurde bei 67 Frauen (41 %) ein Lymphknoten-Sampling durchgeführt. Indikation für die Lymphonodektomie war einerseits eine Erkrankung im frühen Stadium ohne postoperativen Tumorrest, des weiteren das Vorhandensein makroskopisch auffälliger Lymphknoten bei postoperativ verbleibendem Tumorrest.

Bei den restlichen 97 (von 164) Frauen blieb der Lymphknotenstatus unklar. In 45 von 67 Fällen, bei denen eine Lymphonodektomie durchgeführt worden war, fanden sich tumorfreie Lymphknoten, bei 22 Patientinnen waren die Lymphknoten befallen.

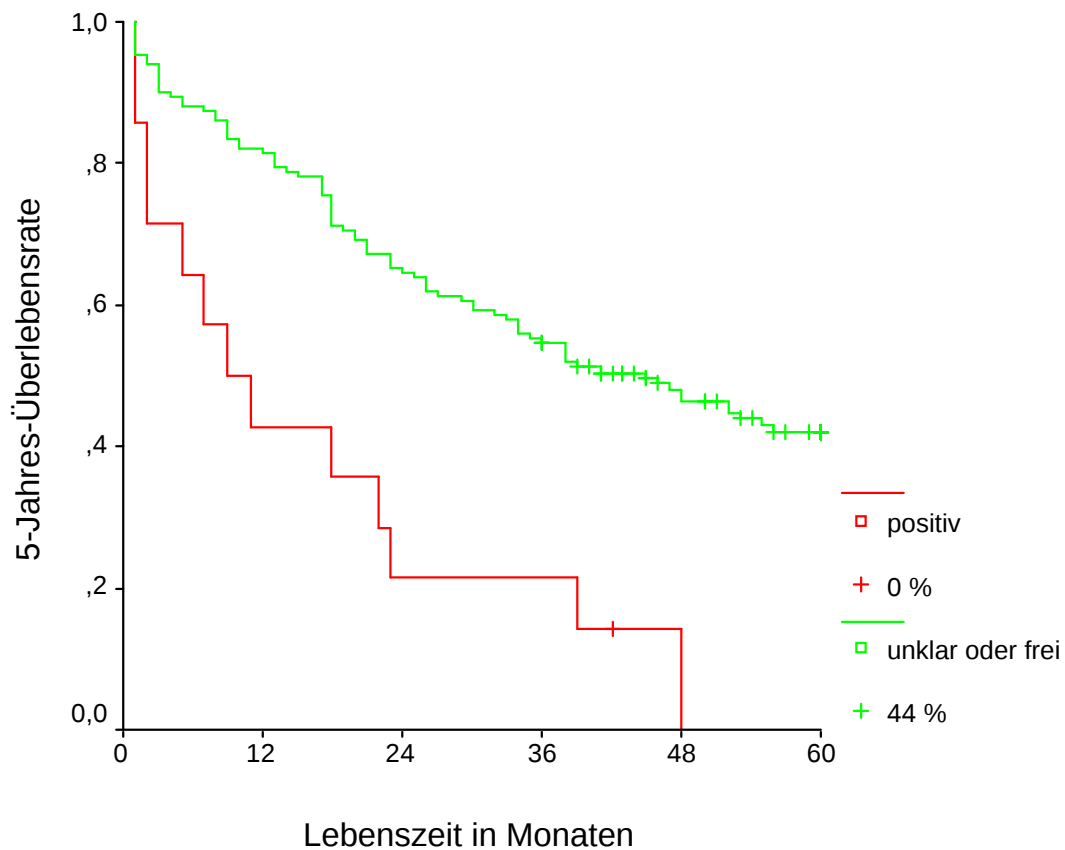


Das durchschnittliche Überleben der Frauen mit tumorfreien Lymphknoten betrug 53 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 78 %. Frauen mit befallenen Lymphknoten lebten hingegen im Schnitt nur 30 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 27 %.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß die 96 Frauen mit unklarem Lymphknotenstatus durchschnittlich 30 Monate überlebten, vergleichbar also der Gruppe der Patientinnen mit nachweislich befallenen Lymphknoten, was sich auch in der 5-Jahres-Überlebensrate von 27 % widerspiegelt.

IV.4. Metastasierung

Metastasenstatus



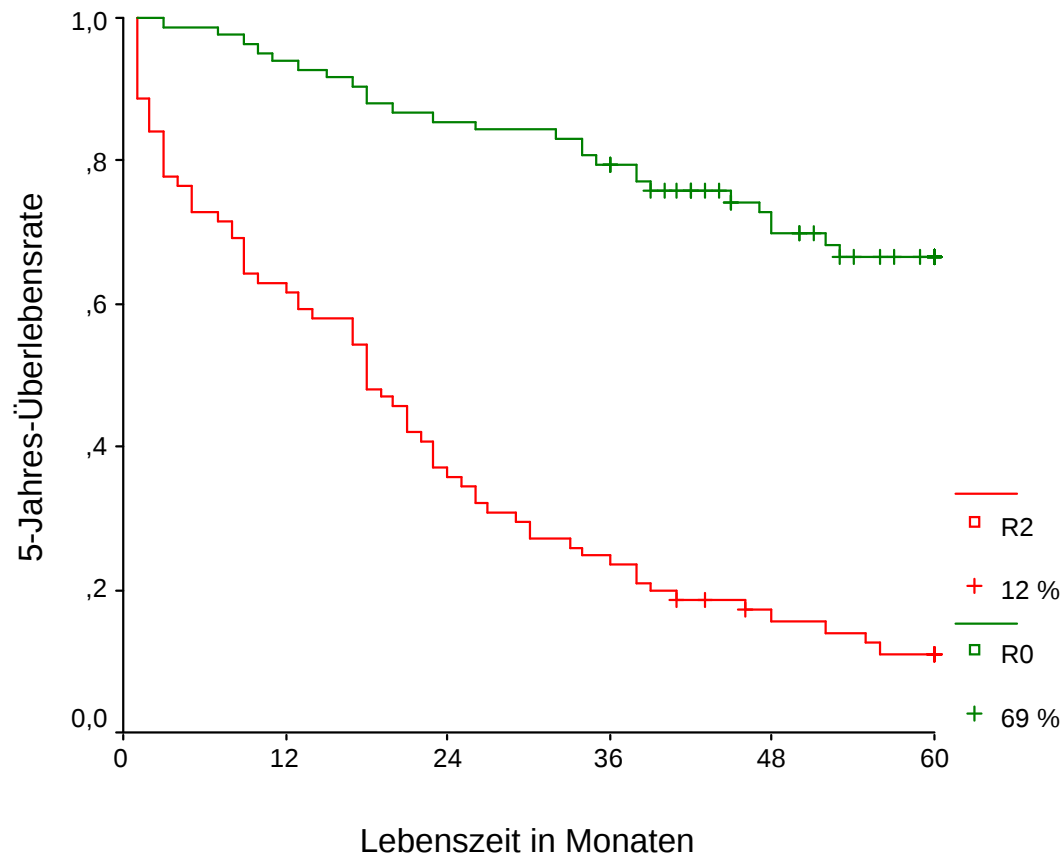
Bei 150 Patientinnen, also mehr als 91 % fanden sich keine Fernmetastasen bzw. blieb der Metastasenstatus unklar. Sie überlebten im Schnitt 38 Monate und 44 % überlebten 5 Jahre. In 14 Fällen, also bei 9 % fanden sich Fernmetastasen, davon u.a. in der Pleura, in der Leber, in der Axilla, im Uterus, im Magen und in der Milz. Diese Frauen lebten im Durchschnitt 17 Monate nach Diagnosestellung, das Maximum lag bei 48 Monaten. Eine Patientin aus dieser Gruppe überlebte den Beobachtungszeitraum. Es handelt sich hierbei um eine 76-jährige Patientin mit einem mittelgradig differenzierten primären serös-papillären Ovarialkarzinom mit Kapselinfiltration und einem mittelgradig differenzierten Adeno-Karzinom des Endometriums mit Infiltration der Cervix uteri (G2, pT1c, Nx, M1(uterus)), wobei nicht eindeutig zu klären ist, ob es sich dabei nicht um ein Doppelkarzinom handelte.

IV.5. Tumorrest

Es ist heute unbestritten, daß der initial verbliebene postoperative Tumorrest einer der wesentlichen prognostischen Faktoren für das Überleben darstellt

[4, 6, 11, 14, 16, 19, 27, 31, 40]. Diese Daten bestätigten sich auch in unserer Auswertung:

Ausgehend von den insgesamt 164 Patientinnen verblieb bei 83 Patientinnen nach der Operation kein makroskopisch sichtbarer Tumorrest (R0).



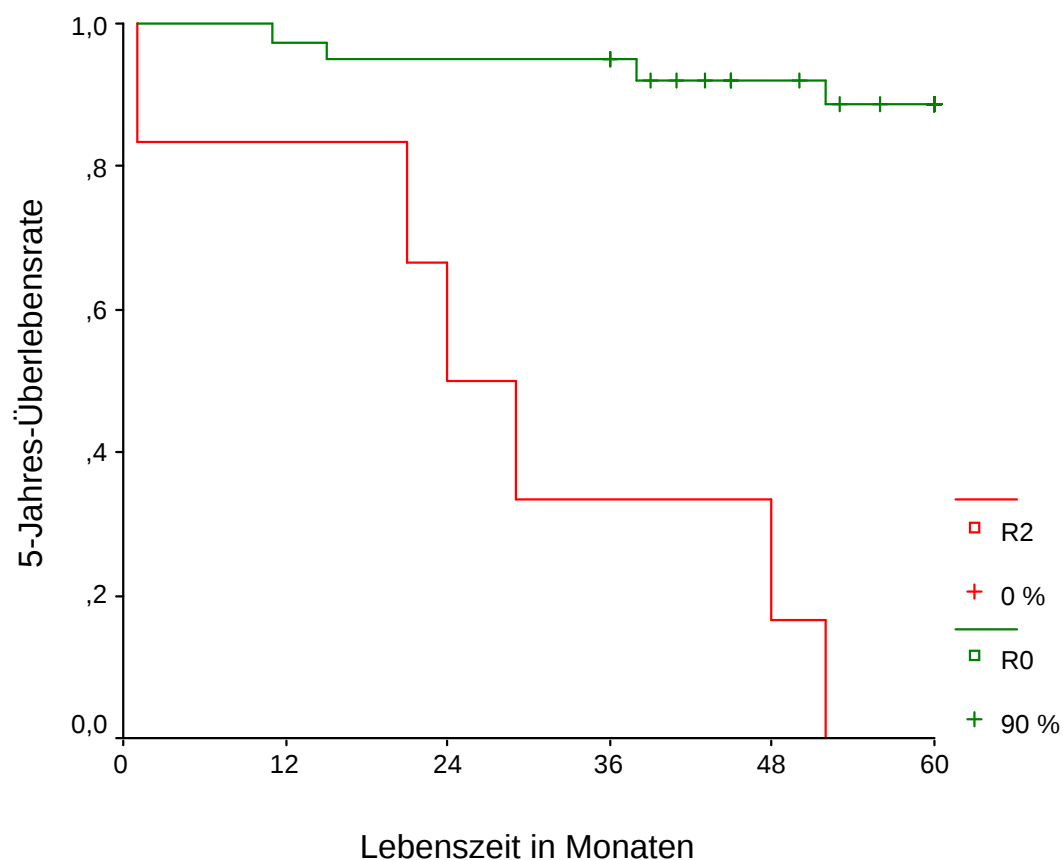
In dieser Gruppe überlebten die Patientinnen durchschnittlich 50 Monate. Mehr als 2/3 (69 %) überlebten mehr als 5 Jahre.

In der anderen Gruppe, in der postoperativ makroskopischer Tumorrest verbleiben mußte (R2) lebten die Frauen im Durchschnitt nur weniger als halb so lange, nämlich 23 Monate. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag mit 12 % deutlich niedriger.

Vor dem Hintergrund der Problematik der prognostischen sowie der therapeutischen Wertigkeit der Lymphonodektomie stellten wir uns die Frage inwieweit sich das Überleben in der Gruppe der Frauen mit Lymphknotenbefall vom Überleben der Frauen ohne Lymphknotenbefall in Bezug zum postoperativen Tumorrest unterscheidet.

IV.5.1. Tumorrest und negativer Lymphknotenstatus

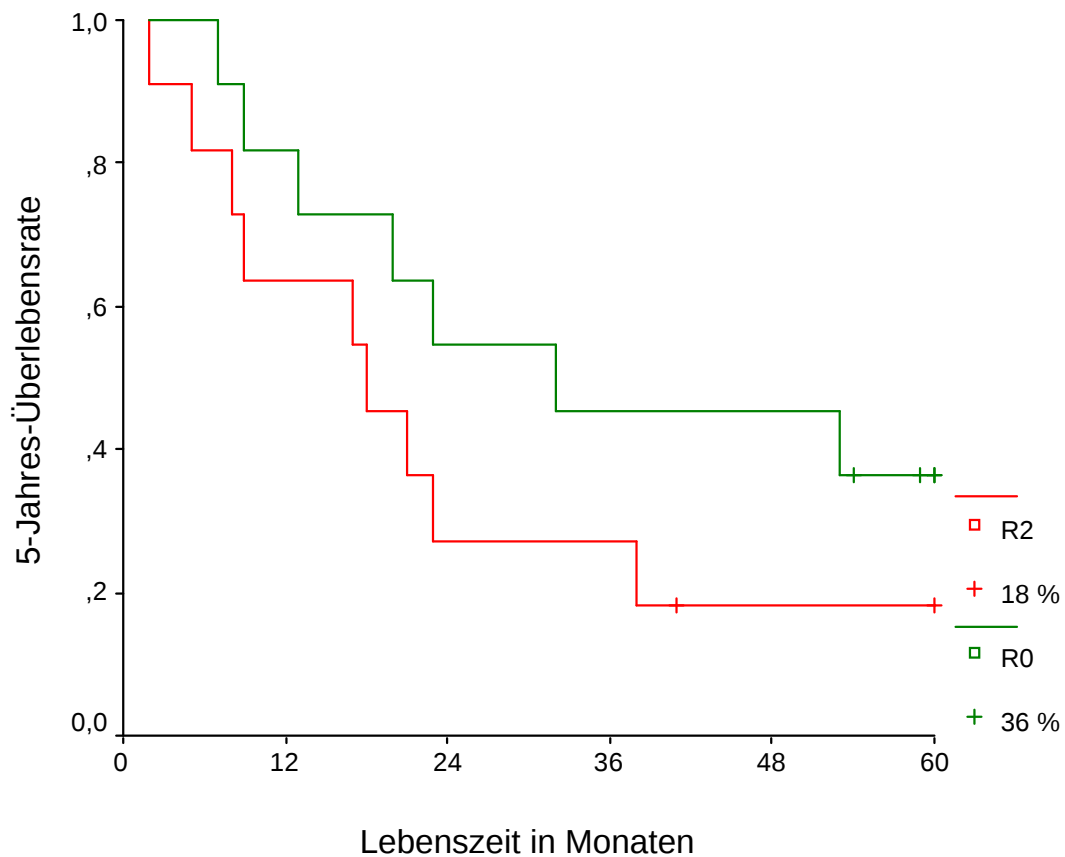
Insgesamt 45 Frauen mit unauffälligem Lymphknotenstatus fanden wir in dieser Gruppe, wobei bei 39 Frauen postoperativ kein Tumorrest verblieb, jedoch bei 6 Frauen noch Tumorrest nach der Operation verbleiben mußte.



In der Gruppe ohne makroskopischen Tumorrest lag das mittlere Überleben der 39 Frauen bei 57 Monaten, 90 % der Frauen überlebten mehr als 5 Jahre. Mit makroskopischem Tumorrest lebten die 6 Frauen im Schnitt 29 Monate, maximal 52 Monate.

IV.5.2. Tumorrest und positiver Lymphknotenstatus

22 Frauen mit befallenen Lymphknoten erfüllten diese Kriterien. Bei der Hälfte, also 11 Frauen verblieb postoperativ Tumorrest, ebenso viele konnten ohne makroskopischen Tumorrest operiert werden.

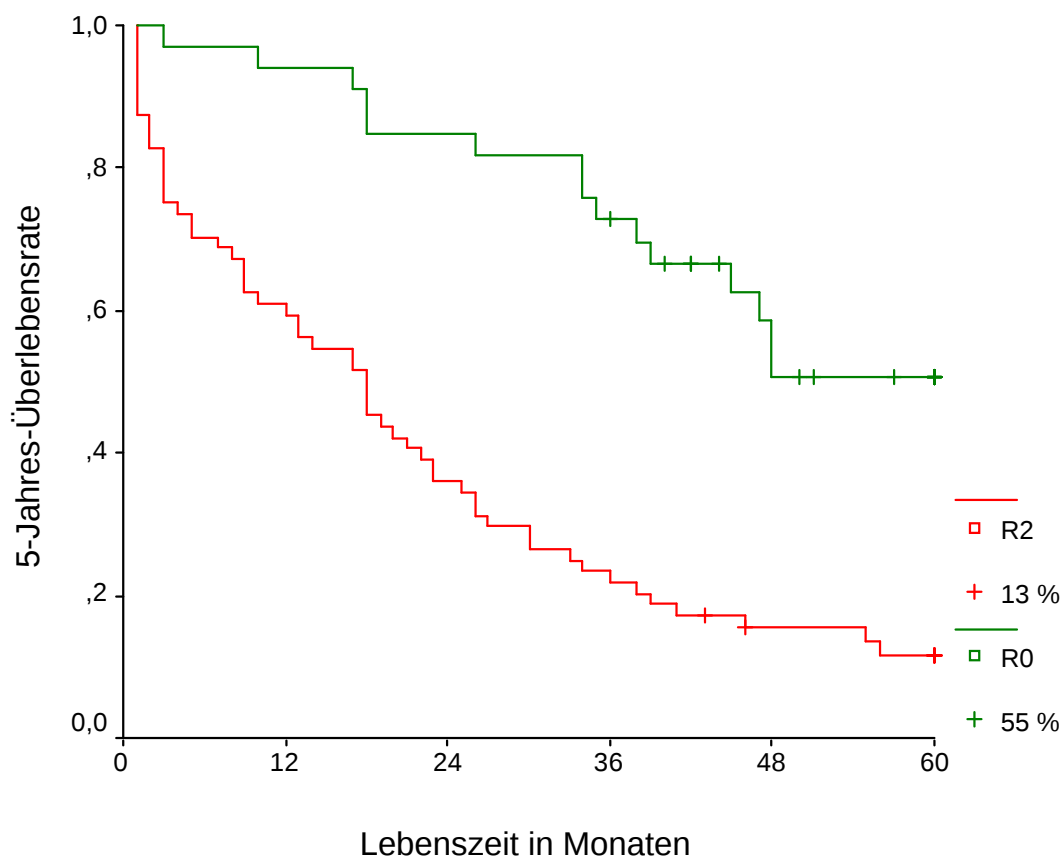


Die 11 Frauen ohne Tumorrest lebten im Durchschnitt 36 Monate, ihre

5-Jahres-Überlebensrate lag bei 36 %. 11 Frauen mit makroskopischem Tumorrest lebten durchschnittlich 24 Monate und ihre 5-Jahres-Überlebensrate halbierte sich im direkten Vergleich auf 18 %.

IV.5.3. Tumorrest und unklarer Lymphknotenstatus

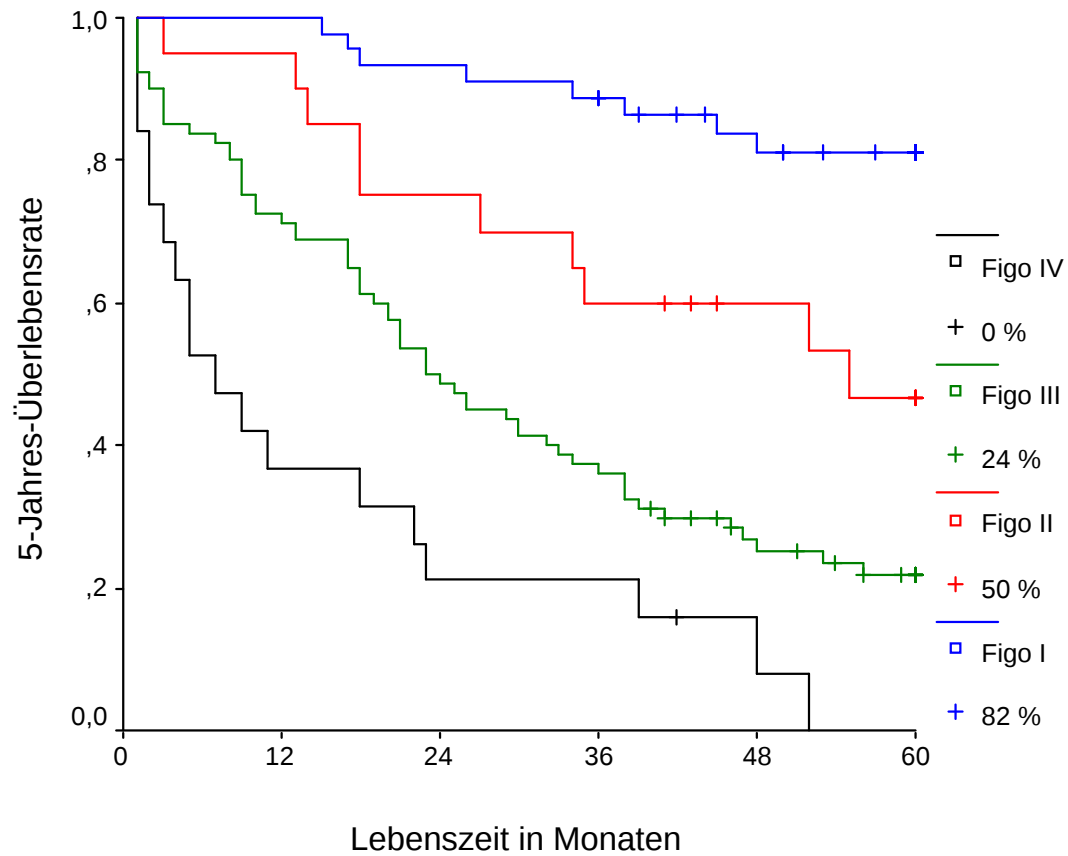
Bei 97 Frauen blieb der Lymphknotenstatus aus anfänglich genannten Gründen unklar, wobei davon 33 Frauen ohne Tumorrest operiert wurden, bei 64 Frauen verblieb postoperativ noch Resttumor.



Die ohne Tumorrest operierten Frauen lebten im Durchschnitt 46 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55 %. Die 64 Frauen mit verbliebenem Tumorrest hatten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 22 Monaten und nur 13 % überlebten mehr als 5 Jahre.

IV.6. FIGO-Gruppen

Die durchschnittliche Überlebenszeit aller 164 Patientinnen lag bei 36 Monaten, die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate bei 41 %.



Unterteilt auf die verschiedenen FIGO-Gruppen fanden wir 45 Frauen, also etwa ein Viertel (27 %) in der FIGO-Gruppe I. Sie überlebten im Schnitt 52 Monate und 82 % lebten länger als 5 Jahre. 20 Frauen (12 %) fanden sich in der FIGO-Gruppe II. Die Überlebenszeit sank hier auf durchschnittlich 40 Monate und genau die Hälfte lebten länger als 5 Jahre. Bei 80, also knapp der Hälfte der Frauen (49 %) in der FIGO-Gruppe III lag das durchschnittliche Überleben bei 28 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate

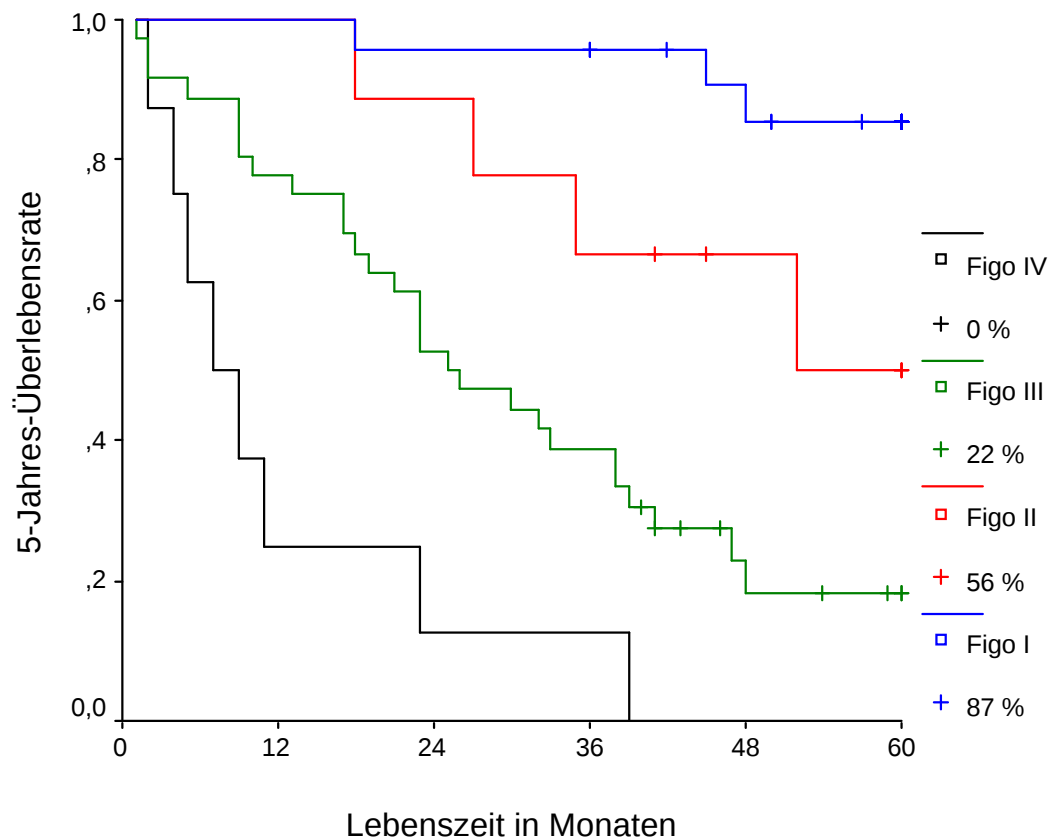
lag bei 24 %. Bei 18 Monaten lag das durchschnittliche Überleben der 19 Frauen in der FIGO-Gruppe IV (12 %), höchstens aber bei 52 Monaten.

(*Anmerkung:* Wie Sie in der Tabelle 1 unter „III. Darstellung des Kollektivs und der Methodik“ nachlesen können entspricht der Befall der Lymphknoten dem FIGO-Stadium III.)

Wir stellten uns die Frage, in welchem Maße die Karzinom-Anamnese in der Familie eine Auswirkung auf die Überlebenszeit, bezogen auf die einzelnen FIGO-Gruppen, hat:

IV.6.1. FIGO-Gruppen und auffällige Familienanamnese

Knapp die Hälfte unserer Patientinnen, genau 76, hatten eine auffällige Familienanamnese in Bezug auf bösartige Erkrankungen. Etwas weniger als die Hälfte (43 %) in dieser Gruppe überlebte mehr als 5 Jahre.

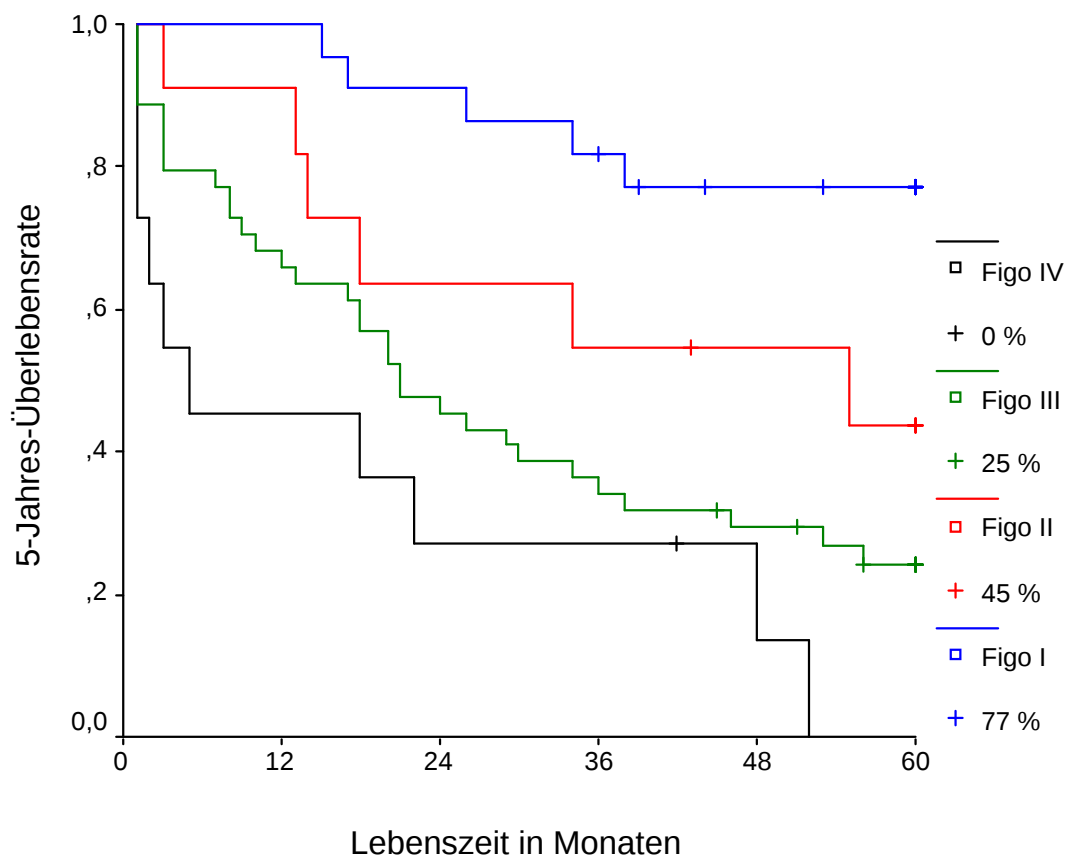


Eine deutliche Abstufung fand sich in Bezug auf die einzelnen FIGO-Gruppen: Etwa ein Drittel, 23 Frauen aus der FIGO-Gruppe I lebten im Schnitt 57 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 87 %. 9 Frauen aus

der FIGO-Gruppe II überlebten nur noch 48 Monate, deren 5-Jahres-Überlebensrate lag mit 56 % schon deutlich niedriger. 36 Frauen aus der FIGO-Gruppe III überlebten im Schnitt 30 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate sank hier auf 22 %. Etwas mehr als ein Jahr (13 Monate) lebten 8 Patientinnen in der FIGO-Gruppe IV im Durchschnitt, jedoch höchstens 39 Monate.

IV.6.2. FIGO-Gruppen und unauffällige Familienanamnese

Etwas mehr als die Hälfte der Frauen aus unserem Patientinnengut, also 88, hatten eine unauffällige Familienanamnese vorzuweisen. Im Gegensatz zu den Frauen mit auffälliger Familienanamnese lag die 5-Jahres-Überlebensrate mit 39 % etwas niedriger.

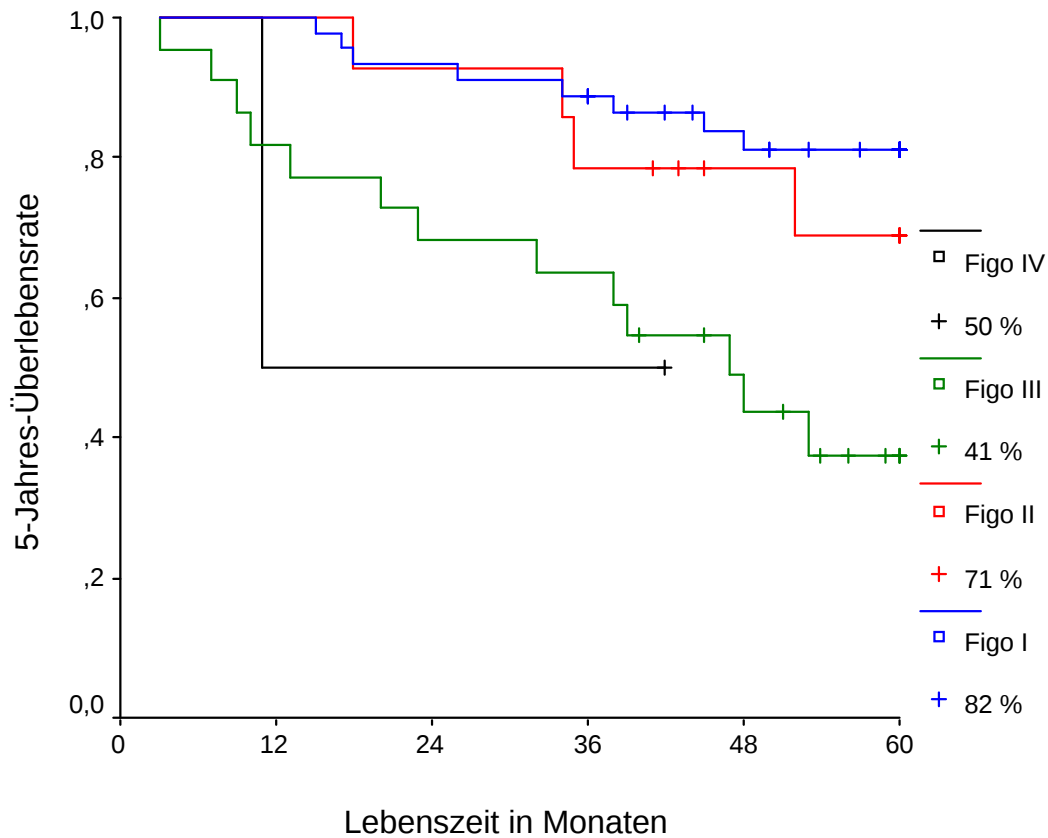


Im Einzelnen waren davon 22 Frauen, also ein Viertel, aus der FIGO-Gruppe I. Deren Überlebenszeit lag bei durchschnittlich 52 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 77 %. 11 Frauen in der FIGO-Gruppe II lebten durchschnittlich 40 Monate, knapp die Hälfte davon (45 %) lebte länger als 5 Jahre. Die Hälfte der Frauen, also 44, fanden sich in der FIGO-Gruppe III. Sie überlebten im Schnitt 28 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate sank auf 25 %. Weitere 11 der Patientinnen aus der FIGO-Gruppe IV überlebten durchschnittlich 18 Monate nachdem die Diagnose gestellt worden war. In dieser Gruppe lag die maximale Lebensdauer bei 52 Monaten.

IV.6.3. FIGO-Gruppen und postoperativ fehlender Tumorrest (R0)

Bei 83 Frauen zeigte sich postoperativ kein makroskopischer Tumorrest mehr. Die durchschnittliche Lebensdauer in dieser Gruppe lag bei 46 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 69 %.

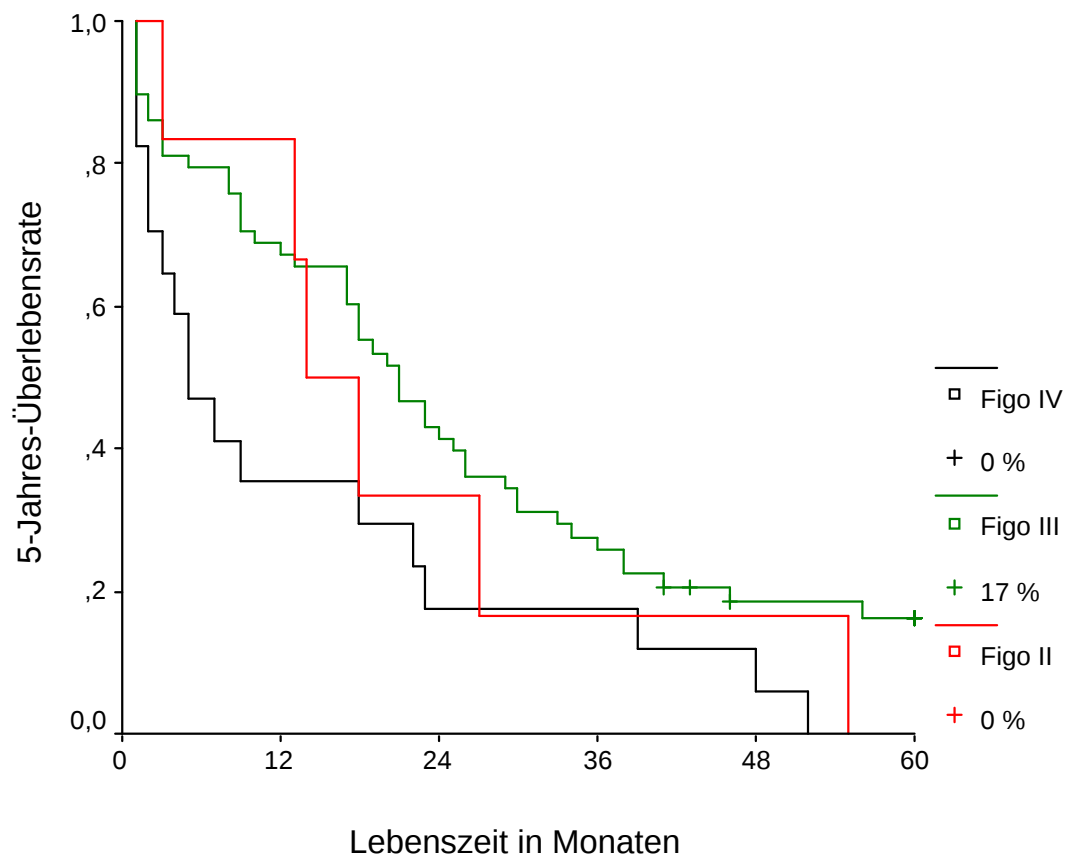
Aufgeteilt auf die einzelnen FIGO-Gruppen fanden sich 45 Frauen in der FIGO-Gruppe I. Sie überlebten im Durchschnitt 55 Monate. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 82 %. In der FIGO-Gruppe II waren 14 Frauen mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 53 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 71 %. Auf 40 Monate im Schnitt sank die Lebensdauer in der FIGO-Gruppe III mit 22 Frauen, deren 5-Jahres-Überlebensrate auf 41 %. Die 2 Frauen aus der FIGO-Gruppe IV lebten im Durchschnitt 27 Monate bei einer Überlebensrate von 50 %, wobei der maximale Beobachtungszeitraum bei 42 Monaten lag.



IV.6.4.FIGO-Gruppen und postoperativ makroskopischer Tumorrest (> R0)

(Da uns eine R1-Einteilung bei dieser retrospektiven Betrachtung als sehr problematisch erscheint (Abhängigkeit vom Ort der PE-Entnahme etc.) beschränken wir uns auf die Unterteilung in R0 bzw. R2)

In dieser Gruppe fanden wir 81 Patientinnen, wobei sich ein deutlicher Unterschied zu der Gruppe zeigte, in der sich postoperativ kein makroskopischer Tumorrest zeigte: Die durchschnittliche Lebensdauer lag mit 20 Monaten deutlich niedriger, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 12 %.



Aufgeteilt auf die FIGO-Gruppen fand sich keine Patientin aus der FIGO-Gruppe I. 6 Frauen in der FIGO-Gruppe II lebten durchschnittlich 22 Monate, maximal 55 Monate lang. Die meisten Frauen fanden wir in der FIGO-Gruppe III, nämlich 58. Sie lebten durchschnittlich 25 Monate lang und ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 17 %. Die 17 Frauen in der FIGO-Gruppe IV lebten 14 Monate im Schnitt, höchstens aber 52 Monate.

IV.7. Abfall des Tumormarkers CA 125

IV.7.1. - unter operativer Behandlung und Chemotherapie

Bezogen auf zwei Altersgruppen (jünger, bzw. älter als 50 Jahre) und bezogen auf den postoperativen Tumorrest, also R0, bzw. R2 fragten wir uns, wie sich die Behandlung in Form von Operation und anschließender Chemotherapie in einem signifikanten Abfall des Tumormarkers CA 125 widerspiegeln und wie sich das auf das Überleben der einzelnen Patientinnen auswirken würde.

Diese Ergebnisse setzten wir in Beziehung zu den Daten der Patientinnen, bei denen es unter der Behandlung zu keinem signifikanten Abfall des Tumor-markers gekommen war.

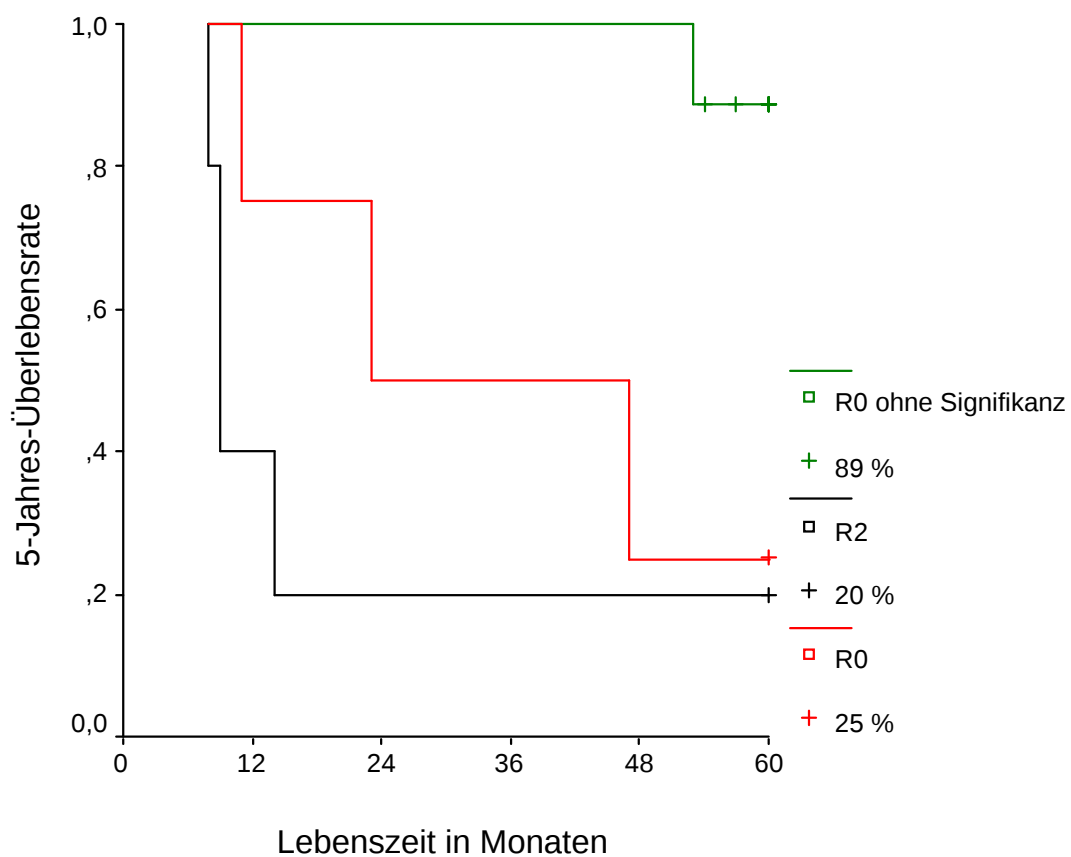
(Wir sprachen von einem signifikanten Abfall, wenn der Wert des CA 125 um mehr als 50 % nach 2 Chemotherapie-Zyklen abfiel, wobei der CA 125 vor der Behandlung ≥ 35 U/ml betragen mußte.)

Die Rationale für die gewählten Zeitpunkte der CA 125-Kontrollen ist, daß es nach radikaler Primärchirurgie zu einem vorübergehenden Anstieg des CA 125 kommen kann, der durchaus bis zu zwei Wochen andauert. Zum anderen spiegelt der Zeitraum zwischen dem präoperativen und dem CA 125 - Wert 3 Monate nach der Operation die Wirksamkeit der Behandlungsform wider.

Bei insgesamt 103 Patientinnen kam es unter OP und Chemotherapie zu einem Abfall des Tumormarkers, bei 58 Frauen war dieser Abfall signifikant.

Eine erste Gruppe von 18 Frauen war jünger als 50 Jahre. Bei der Hälfte, also 9 war der Rückgang des CA 125-Wertes signifikant, bei den anderen 9 war dies nicht der Fall.

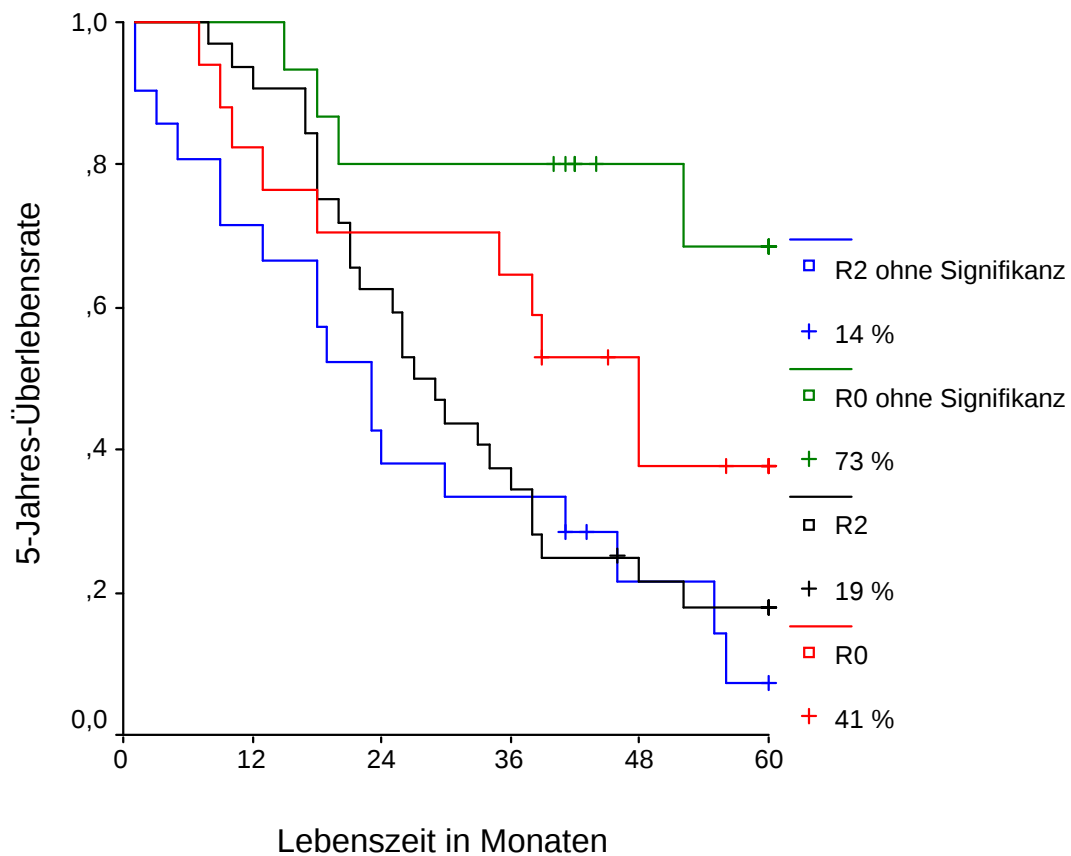
CA 125-Abfall nach OP und Chemotherapie bei Patientinnen unter 50 Jahren



4 Patientinnen aus der Gruppe mit signifikantem Tumormarkerabfall konnten ohne postoperativen Tumorrest operiert werden. Sie überlebten durchschnittlich 35 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 25 %. Die 5 Patientinnen, bei denen postoperativ Tumorrest verbleiben mußte lebten im Schnitt 20 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20 %.

Die 9 Frauen, bei denen der Wert des Tumormarkers unter der Behandlung keinen signifikanten Abfall zeigte waren sämtlich aus der Gruppe ohne postoperativen Tumorrest. Sie lebten im Schnitt 59 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89 %. Aus der Gruppe mit postoperativem Tumorrest fand sich keine Patientin.

**CA 125-Abfall nach OP und Chemotherapie
bei Patientinnen mit 50 Jahren oder älter**



Eine zweite Gruppe von 85 Patientinnen war 50 Jahre oder älter. Von diesen 85 Frauen war bei 49 der Tumormarkerabfall signifikant, bei den restlichen 36 Frauen hingegen nicht.

Aus der ersten Gruppe konnten 17 Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest operiert werden. Sie lebten durchschnittlich 40 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 41 %. 32 Frauen mit postoperativem Tumorrest lebten im Schnitt 33 Monate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 19 %.

Aus der zweiten Gruppe ohne signifikanten Tumormarkerabfall wurden 15 ohne postoperativen Tumorrest operiert. Sie lebten durchschnittlich 51 Monate bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 73 %. Die restlichen 21

Frauen mit postoperativem Tumorrest lebten im Schnitt 27 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 14 %.

IV.7.2. - unter Chemotherapie

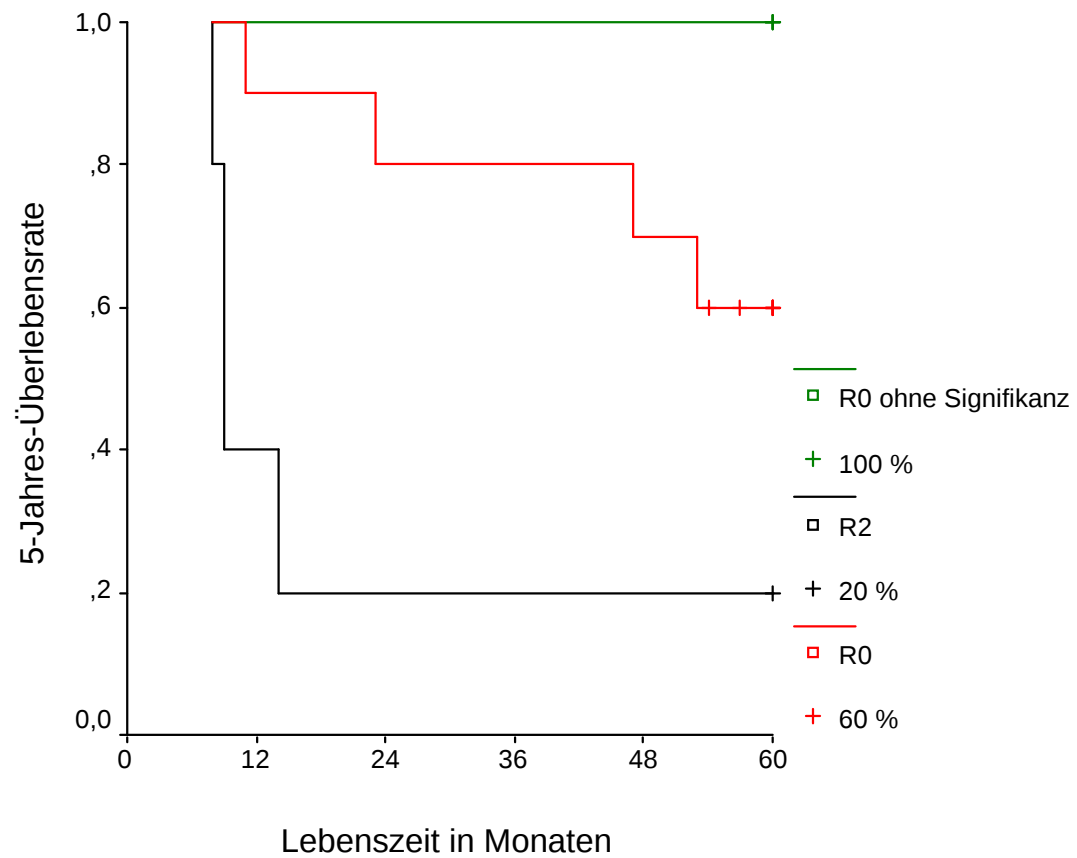
Die selbe Frage stellten wir uns bei isolierter Betrachtung der Auswirkungen durch die Chemotherapie. Hierbei stellten wir dem ersten postoperativen Tumormarkerwert den dritten postoperativen Tumormarkerwert (nach 2 Zyklen Chemotherapie, direkt vor dem 3. Zyklus untersucht) gegenüber.

Hierbei fand sich bei insgesamt 103 Frauen ein Abfall des Tumormarkers unter Chemotherapie.

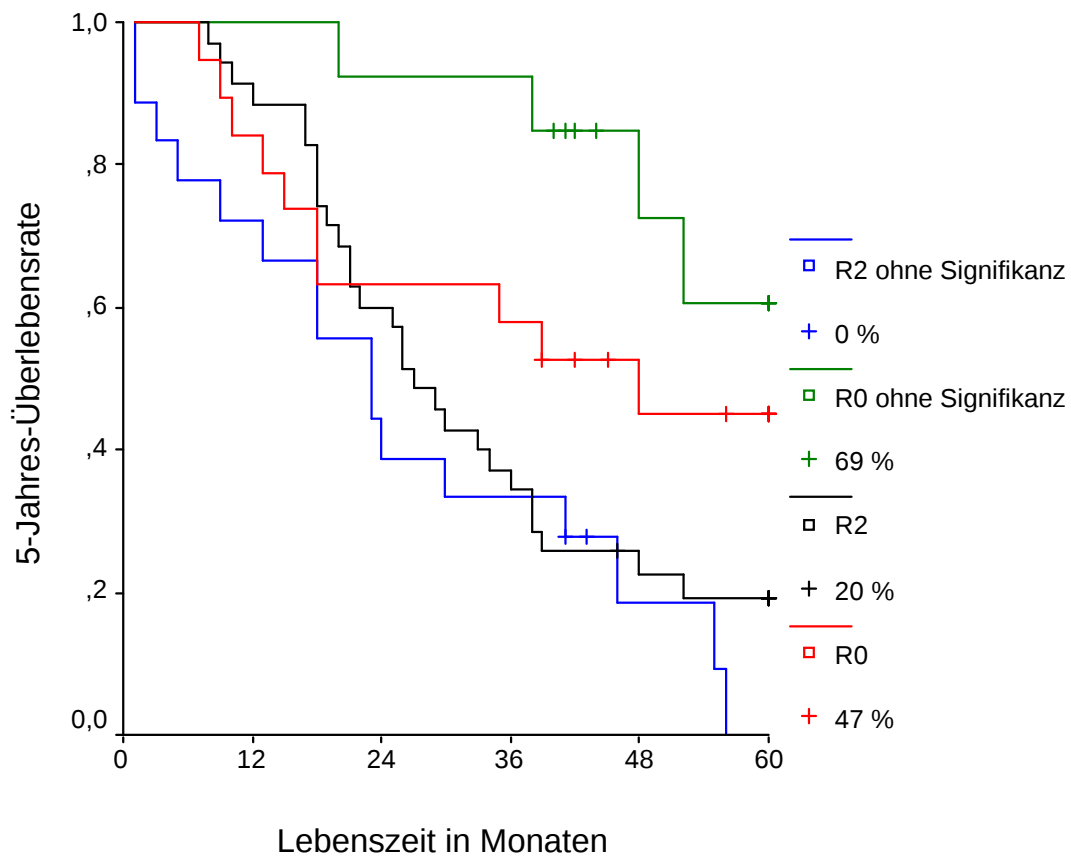
18 Frauen waren darunter jünger als 50 Jahre. Ein signifikanter Abfall des Tumormarkers fand sich bei 15 Frauen, wobei 10 ohne postoperativen Tumorrest operiert wurden. Diese 10 Frauen lebten im Durchschnitt 49 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60 %. Die 5 Frauen, bei denen postoperativ Tumorrest verblieb lebten durchschnittlich 20 Monate bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20 %.

Bei 3 Frauen war der Abfall des Tumormarkers nicht signifikant. Sie waren sämtlich aus der Gruppe ohne postoperativen Tumorrest und lebten alle länger als 5 Jahre.

CA 125-Abfall nach Chemotherapie bei Patientinnen unter 50 Jahren



**CA 125-Abfall nach Chemotherapie
bei Patientinnen mit 50 Jahren oder älter**



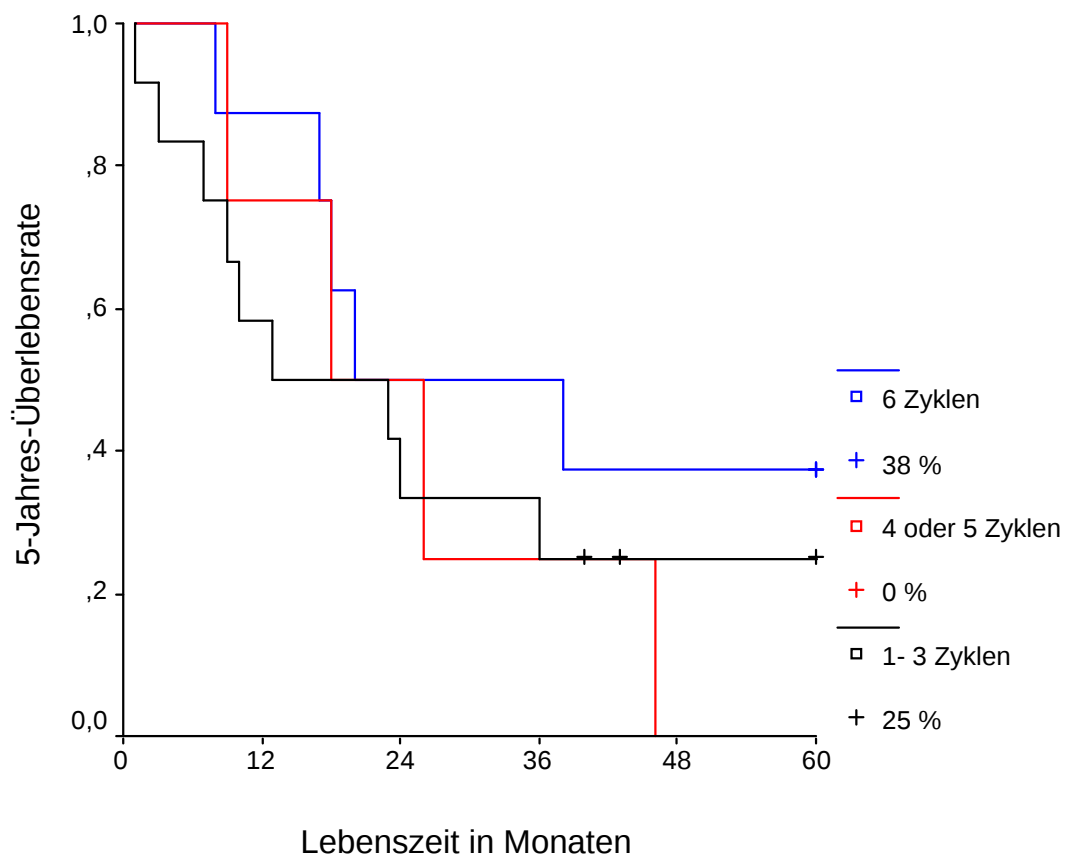
In dieser Gruppe fanden sich 85 Patientinnen, wobei bei 54 Frauen ein signifikanter Tumormarkerabfall beschrieben werden konnte. 19 Frauen aus dieser Gruppe wurden ohne postoperativen Tumorrest operiert. Sie lebten im Schnitt 39 Monate und 47 % überlebten mehr als 5 Jahre. Bei 35 Patientinnen mußte postoperativ Tumorrest verbleiben. Sie lebten im Durchschnitt 32 Monate bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20 %. Bei 31 Frauen zeigte sich kein signifikanter Abfall des Tumormarkers unter Chemotherapie. 13 davon konnten ohne Tumorrest operiert werden. Sie lebten durchschnittlich 53 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 69 %. Die 18 Frauen, mit postoperativem Tumorrest hingegen lebten im Durchschnitt 26 Monate, höchstens aber 56 Monate.

IV.8. Die unterschiedliche Anzahl von Chemotherapiezyklen

Bei dieser Fragestellung betrachteten wir ausschließlich Patientinnen aus der FIGO-Gruppe III.

Insgesamt 24 Frauen erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin-Mono, 15 mit Cisplatin-Endoxan und 32 mit Carboplatin-Endoxan. Uns interessierte hierbei, wie sich die unterschiedliche Anzahl von applizierten Chemotherapiezyklen auf das jeweilige Überleben der Patientinnen auswirken würde.

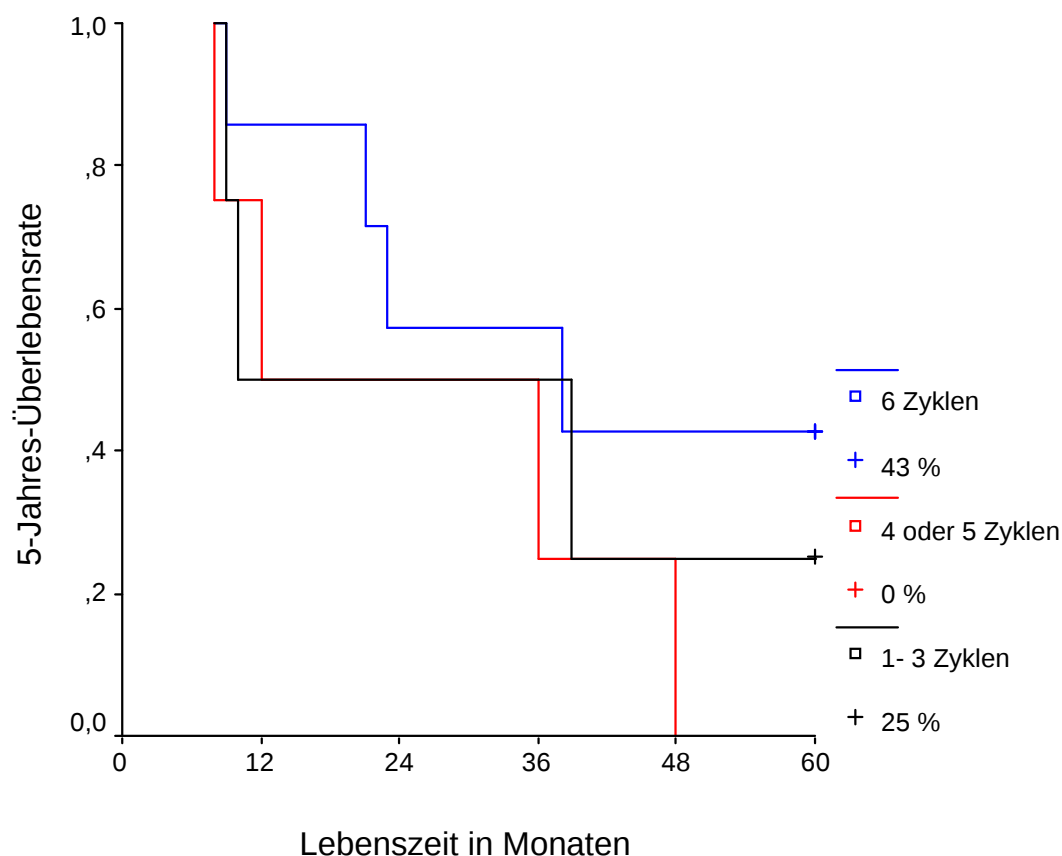
IV.8.1. - bei Carboplatin-Mono



Von den insgesamt 24 Patientinnen führten 12 weniger als 4 Zyklen Carboplatin-Mono-Chemotherapie durch und überlebten durchschnittlich 26

Monate. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 25 %. Die 4 Frauen, die vier oder fünf Zyklen erhielten überlebten maximal 46 Monate, die durchschnittliche Lebensdauer lag bei 25 Monaten. Die 8 Frauen, die die üblichen 6 Applikationen erhielten, lebten im Schnitt deutlich länger, nämlich 35 Monate nach Stellung der Diagnose. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 38 %.

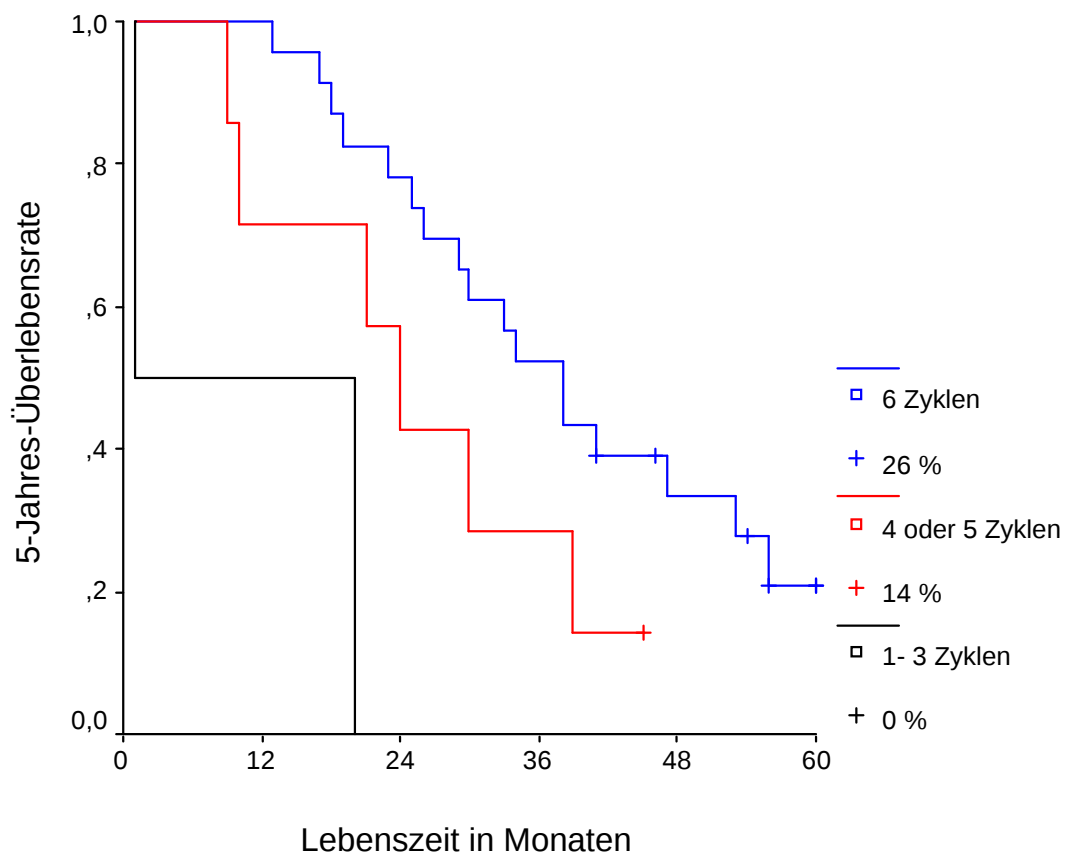
IV.8.2. - bei Cisplatin/Endoxan



Bei den 15 Frauen aus dieser Gruppe ließen sich 4 mit weniger als 4 Zyklen behandeln und lebten durchschnittlich 30 Monate. Die 5-Jahres-Überlebens-

rate lag bei 25 %. 4 Frauen, die entweder 4 oder 5 Zyklen erhielten, lebten im Schnitt 26 Monate bei einer maximalen Lebensdauer von 48 Monaten. 39 Monate lang lebten durchschnittlich die 7 Frauen, die alle 6 Zyklen erhielten. Hier fanden wir eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43 %.

IV.8.3. - bei Carboplatin/Endoxan



Von 32 Patientinnen erhielten 2 weniger als 4 Zyklen. Sie überlebten durchschnittlich 11 Monate bei einer maximalen Lebensdauer von 20 Monaten. 7 Frauen, die 4 oder 5 Zyklen erhielten überlebten 25 Monate, die Überlebensrate lag bei 14 % bei einer maximalen Beobachtungsdauer von

45 Monaten. Die 23 Frauen, denen alle 6 Zyklen appliziert wurden überlebten 39 Monate im Durchschnitt. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 26 %.

V. Diskussion

Die Daten zusammenfassend können wir feststellen, daß die zitierten und bekannten aktuellen Aussagen aus der Literatur durch unsere Untersuchung bestätigt wurden.

Als eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit erscheint die Tatsache, daß eine deutlich bessere Prognose für das Langzeit-Überleben zu erwarten ist, wenn eine Operation mit maximaler Tumorreduktion (wenn möglich R0-Resektion) [6, 11, 14, 16, 19, 27, 31, 36, 40] in Verbindung mit einer, wie auch in der Literatur empfohlen, hohen Anzahl an Chemotherapiezyklen [7] als Therapieform gewählt wurde.

Das bedeutet, daß sich der Operateur schon während der durchgeführten Operation dies bewußt machen muß, denn die operative Therapie und die meist anschließende Chemotherapie stellen heutzutage beim Ovarialkarzinom einen integralen Bestandteil der Behandlung dar.

Bei dieser Fragestellung kamen wir mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 69 % bei Patientinnen, bei denen postoperativ kein makroskopischer Tumorrest verblieben war zu einem vergleichbaren Ergebnis wie Brun et al. [14] mit 61 %, bzw. Pfeleiderer [40] mit 63 %. Im Gegensatz dazu lag die 5-Jahres-Überlebensrate der Frauen mit postoperativem Tumorrest in unserer Untersuchung bei 12 %, nahezu identisch zu den 10 % bei Brun et al [14] (Pfeleiderer [40] unterteilt seine Ergebnisse in Bezug auf den Tumorrest noch weiter in 5 Untergruppen bezüglich des Durchmessers des größten Resttumors.)

Aufgegliedert auf die FIGO-Gruppen zeigte sich noch deutlicher der Unterschied in Bezug auf den Tumorrest: Die durchschnittliche Lebenszeit der

Frauen im Stadium I lag bei 55 Monaten in der R0-Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 82 % . Im Stadium II lebten die Frauen ohne Tumorrest durchschnittlich 53 bzw. 22 Monate mit Tumorrest. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 71 % bzw. 0 %. 40 Monate bzw. 25 Monate lang lebten die Frauen im Stadium III bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 41 % bzw. 17 % und in der FIGO Gruppe IV lebten die Frauen 27 bzw. 14 Monate im Durchschnitt. In der Gruppe ohne Tumorrest lag die Überlebensrate bei 50 %, wobei die überlebende Patientin nur 42 Monate lang beobachtet werden konnte. In der Gruppe mit Tumorrest hingegen überlebten die Frauen maximal 52 Monate.

Kritisch betrachtet Ozols [35] die Wertigkeit der intraoperativen Zytoreduktion, indem er davon ausgeht, daß die Verringerung der Tumormassen nur eine geringe Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben und daß vor allem das Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie den größten prognostischen Wert hat.

Diese Argumentation hinterfragend konnten wir die These Ozols, daß das signifikante Absinken des CA 125 nach operativer Behandlung mit anschließender Chemotherapie bzw. nur unter Chemotherapie von großer prognostischer Bedeutung ist, aufgrund der von uns erhobenen Daten nicht bestätigen [11, 15, 16, 35, 39, 42]. Auch für das spätere Krankheitsverhalten ist laut Eisenhauer et al. [16] das gute Ansprechen des CA 125 ein wichtiger Prognosefaktor, wobei dieser Prognosefaktor laut Peters et al. [39] nur für ein Jahr postoperativ im Voraus Gültigkeit hat, eine diesbezügliche Aussage über das Langzeitüberleben jedoch nicht möglich ist. Diese Aussage konnten wir auch mit unseren Daten bestätigen.

Unsere Daten zeigen in Bezug auf den CA 125-Abfall nach Operation und Chemotherapie in der Gruppe der 18 Frauen jünger als 50 Jahre eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25 % bei den 4 Patientinnen, die ohne postoperativen Tumorrest operiert worden waren. Im Gegensatz dazu lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 5 Frauen mit postoperativem Tumorrest bei 20 %. Die durchschnittliche Lebensdauer betrug 35 bzw. 20 Monate. Dem gegenüber hatten die 9 Patientinnen ohne signifikanten Tumormarkerabfall, die man ohne postoperativen Tumorrest operieren konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89 % bei einer durchschnittlichen Lebensdauer von 59 Monaten. Aus der Gruppe mit postoperativem Tumorrest fanden sich bei dieser Fragestellung keine Patientinnen.

Vergleicht man dazu die 85 Frauen, die 50 Jahre alt waren oder älter zeigt sich bei den 17 Patientinnen mit signifikantem Abfall des CA 125 eine durchschnittliche Lebenszeit von 40 Monaten bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 41 %. Bei den 32 Frauen mit Tumorrest lag die Lebensdauer bei 33 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 19 %. 15 Frauen ohne Tumorrest hatten keinen signifikanten Abfall des Tumormarkers und lebten 51 Monate im Schnitt bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 73 %. Die 21 Patientinnen mit postoperativem Tumorrest hingegen lebten nur 27 Monate und 14 % lebten länger als 5 Jahre.

Was die Ursache für den jeweiligen „Ausreißer“ der Patientinnengruppe ist, die ohne Tumorrest operiert worden waren und keinen signifikanten Abfall des Tumormarkers zeigten konnten wir mit den von uns erhobenen Daten in dieser Arbeit nicht klären. Noch einmal hinzuweisen gilt es aber auf die in den einzelnen Untergruppen sehr kleinen Patientinnenkollektive, die die jeweilige statistische Aussage erschweren.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, daß überhaupt nur 20 % aller in diese Studie aufgenommenen Frauen jünger als 50 Jahre waren.

Vor dem Hintergrund der Frage nach der Auswirkung des postoperativen Tumorrestes zeigte sich, daß in der Gruppe der Frauen, in der der Tumormarkerabfall nach OP und Chemotherapie betrachtet wurde die Patientinnen über 50 von einer postoperativen R0-Situation deutlich profitierten: Für sie lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 41 %, bei den Frauen unter 50 bei nur 25 %.

Keinen signifikanten Unterschied fanden wir bei den Patientinnen mit postoperativem Tumorrest. Hier überlebten 20 % der Frauen unter 50 gegenüber 19 % der Frauen über 50 Jahre die ersten 5 Jahre.

Überraschend zeigte sich bei den Patientinnen ohne signifikanten Abfall des Tumormarkers unter der Behandlung eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate, wenn sie ohne Tumorrest operiert werden konnten. Die jüngeren Frauen hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89 %, die Frauen über 50 eine von 73 %.

Nur die Chemotherapie in Bezug auf das Überleben betrachtend sahen wir, daß die jüngeren Frauen eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate hatten als die Frauen über 50, nachdem sie ohne postoperativen Tumorrest operiert worden waren. 6 von 10 Frauen unter 50 überlebten länger als 5 Jahre, hingegen nur 47 % der älteren Frauen. Identisch war die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Patientinnen mit postoperativem Tumorrest, nämlich 20 %.

Zeigte sich kein signifikanter Abfall des CA 125 profitierten die jüngeren Frauen, die ohne Tumorrest operiert werden konnten. Sie (3 Patientinnen)

lebten alle länger als 5 Jahre, hingegen nur 69 % der 13 Frauen über 50 Jahre.

Vergleicht man die 2 Gruppen der jüngeren Patientinnen miteinander (OP und Chemotherapie versus Chemotherapie) findet sich bei den Frauen mit signifikantem Tumormarkerabfall, die nur im Hinblick auf die Auswirkungen der Chemotherapie betrachtet wurden ein signifikanter Überlebensvorteil wenn sie ohne postoperativen Tumorrest operiert worden waren. Sie überlebten zu 60 % mehr als 5 Jahre, hingegen nur 25 % nach OP und Chemo. Die Patientinnen mit Tumorrest hatten eine identische 5-Jahres-Überlebensrate von 20 %. Auch ohne signifikanten Abfall des CA 125 hatten die Patientinnen unter Chemotherapie (ohne postoperativen Tumorrest) mit einer 100 %-igen 5-Jahres-Überlebensrate einen signifikanten Überlebens-vorteil gegenüber 89 % der Frauen nach OP und Chemotherapie.

In der Gruppe der Frauen über 50 Jahre waren die Unterschiede nicht mehr ganz so deutlich:

Unter OP und Chemo (mit signifikantem CA 125-Abfall) überlebten 41 % der R0-operierten Frauen 5 Jahre gegenüber 47 % der Frauen, die wir ausschließ-lich in Bezug auf die Chemotherapie betrachteten, also signifikant weniger. Mit 19 % 5-Jahres-Überlebensrate bei den R2-operierten Frauen bzw. 20 % (OP und Chemo versus Chemotherapie) fanden wir ein fast identisches Ergebnis ohne signifikanten Unterschied. Hatten die Frauen nach OP und Chemotherapie, ohne postoperativen Tumorrest, keinen signifikanten Abfall des CA 125 profitierten sie (nicht signifikant) mit einer 73 % 5-Jahres-Über-lebensrate gegenüber 69 % der Frauen aus der „Chemotherapie-Gruppe“.

Auch hier muß abschließend noch einmal auf die Problematik der Anzahl der Patientinnen in einigen Untergruppen und den damit verbundenen Schwierigkeiten der statistischen Aussagekraft hingewiesen werden. Abgesehen von einem scheinbaren Überlebensvorteil der Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest und ohne signifikanten Abfall des Tumormarkers, der aber statistisch keine Signifikanz erreichte, zeigte sich anhand der weiteren erhobenen Daten, daß der CA 125-Abfall unbedeutend für die Langzeitprognose der Frauen ist.

Hinsichtlich der Problematik der Lymphonodektomie bleibt die prognostische Bedeutung, wie auch wir es in dieser Arbeit darstellen konnten, unbestritten, da der Befall der Lymphknoten einen biologischen Marker für das Carcinom darstellt [41]. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit tumorfreien Lymphknoten lag bei 78 %, bei den Frauen mit befallenen Lymphknoten, aber auch bei denen mit unklarem Lymphknotenstatus bei 27 %.

Unklar bleibt jedoch weiterhin die therapeutische Bedeutung und damit der Sinn der Lymphonodektomie. Auch unsere Ergebnisse können diese Frage nicht beantworten, denn gerade bei den Patientinnen, bei denen postoperativ makroskopischer Tumorrest verbleiben mußte (R2) zeigte sich in unserer Arbeit, daß die Tumorfreiheit bzw. der Befall der entfernten Lymphknoten keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit und die ohnehin schlechte Prognose der Patientinnen in dieser Gruppe hatte. Diese Aussage muß jedoch vor dem Hintergrund gesehen werden, daß bei dieser Fragestellung nur kleine Untergruppen gebildet werden konnten: Die 6 Frauen mit makroskopischem Tumorrest und negativem Lymphknoten-status lebten im Durchschnitt 29 Monate, maximal 52 Monate - die 11 Patientinnen mit befallenen Lymphknoten dagegen nur 24 Monate

bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18 %. 64 Frauen mit unklarem Lymphknoten-status lebten durchschnittlich 22 Monate nach Stellung der Diagnose. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 13 %.

Deutlicher wird der Unterschied, wenn wir die Daten der Frauen mit fehlendem postoperativem Tumorrest betrachten: 39 Frauen mit negativem Lymphknotenstatus lebten im Schnitt 57 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90 %. Die 11 Patientinnen mit befallenen Lymphknoten lebten im Durchschnitt nur 36 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 36 %. Die Gruppe der 33 Frauen mit unklarem Lymphknotenstatus lebte 46 Monate lang und bewegte sich mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 55 % zwischen den beiden erstgenannten Untergruppen.

Vergleicht man die Zahlen von Parazzini et al. [36], der auch die Meinung vertritt, daß die Patientinnen keinen Benefit durch die Lymphonodektomie für ihr Gesamtüberleben haben, mit unseren Ergebnissen, findet sich bei ihm mit einer Überlebensrate (nach 48 Monaten) von 33 % bei Lymphknoten-positiven Frauen im Gegensatz zu 40 % bei Frauen ohne Lymphknotenbefall kein so deutlicher Unterschied wie bei uns mit (hochgerechnet) 33 % bzw. 83 % nach vier Jahren.

Ganz deutlich zeigte sich, wie auch in der Literatur beschrieben [3, 9, 14, 15, 16, 33, 34, 40], bei uns die Abhängigkeit der Überlebenszeit und der 5-Jahres-Überlebensrate von dem jeweiligen FIGO-Stadium, wobei wir mit 41 % eine identische Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate finden konnten wie auch Averette et al [3]. Ebenso in Bezug auf die einzelnen FIGO-Stadien zeigte sich bei uns eine ähnliche Abstufung wie bei ihm. In seiner Studie lag

die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I bei 74 %, bei uns bei 82 %. Im Stadium II sank sie auf 58 %, bei uns auf 50 %. Auf 30 % fiel sie im Stadium III, bei uns auf 24 % und schließlich überlebten 19 % 5 Jahre im Stadium IV, wobei bei uns keine Patientin in diesem Stadium länger als 52 Monate überlebte.

Ähnliche Abstufungen innerhalb der einzelnen Stadien finden sich auch bei Brun et al. [14] und bei Pfeleiderer [40].

Vergleicht man die Verteilung der Patientinnen innerhalb der verschiedenen FIGO-Stadien bei Averette et al. [3] mit unseren Frauen finden sich bei Averette et al. nur 25-30 % in den FIGO-Gruppen I bzw. II, bei uns sind es jedoch mit 40 % deutlich mehr.

In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die Aussage von Bjorge et al. [9], der Zahlen zitiert, die ein Ansteigen der Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate von 28 % auf 36 % in der Schweiz in der Zeit von vor 1981 bis 1988 beschreiben. Vergleichbar hierzu Zahlen aus den Niederlanden, wo die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate in der Zeit bis 1980 von 28 % auf 42 % bis 1988 anstieg. Vergleichend mit unseren Zahlen lag die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate bei Bjorge et al. mit 37 % etwas niedriger.

Nicht sicher mit unseren Daten zu beantworten wird weiterhin die Frage sein, ob die Familienanamnese die Prognose der betroffenen Patientinnen beeinflusst.

In unserer Arbeit zeigte sich zwar, daß die Patientinnengruppe mit auffälliger Familienanamnese eine signifikant bessere Prognose hat als die Gruppe, in der keine Krebsfälle in der Familie beschrieben sind, doch dies nur in Bezug auf die FIGO-Gruppen I (87% vs. 77% 5-Jahres-Überlebensrate) und II (56% vs. 45%). Im Stadium III (22% vs. 25%) und

IV (13 Monate vs. 18 Monate durchschnittliche Lebensdauer) wendete sich der Überlebensvorteil zugunsten der Frauen mit unauffälliger Familienanamnese.

Ob dieses Ergebnis durch eine intensivere Betreuung mit Hilfe der uns heute zur Verfügung stehenden Screeningmethoden erreicht werden konnte bleibt weiterhin unklar.

Bei der Abschätzung der Wirksamkeit einer unterschiedlichen Anzahl von verschiedenen Chemotherapiezyklen zeigte sich in dieser Arbeit, daß die Anzahl der Zyklen mit der Prognose der behandelten Patientinnen korreliert. Die Ergebnisse unserer Arbeit beziehen sich auf die „Prä-Taxan-Aera“, deren Gültigkeit sich erst in der Zukunft zeigen wird.

Eine geringere Anzahl als die durch Konsensus-Meetings empfohlenen 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie führte zu einer schlechteren Prognose als bei Applikation der vollen Dosis [2, 6, 7].

In den Siebziger Jahren, so Bertelsen et al. [7], zeigte sich, daß 12 Zyklen einer platinhaltigen Poly-Chemotherapie keinen Benefit bezüglich des Überlebens brachten, sondern nur mit einer höheren Toxizität einhergingen. Wie in anderen Studien ergibt sich auch bei uns die Problematik, daß die 2nd-line-Therapie nicht in ihrer Wirkung auf das Überleben berücksichtigt werden konnte.

Bei genauerer Betrachtung der Kurven zeigte sich in unserer Arbeit, daß wir aufgrund der geringen Zahlen in den einzelnen Untergruppen nur einen Trend aufzeigen können, der sich jedoch an den aktuellen publizierten Daten orientiert. Dementsprechend lag die statistische Signifikanz mit 0,95 über dem kritischen Wert.

Vor diesem Hintergrund fanden wir in der mit Carboplatin-Mono behandelten Gruppe mit 24 Patientinnen folgende Abstufung der 5-Jahres-Überlebensrate: Sie lag für 12 Frauen bei 25 % für die Applikation von weniger als 4 Zyklen. Keine von 4 Frauen, die 4 oder 5 Zyklen erhielten überlebte 5 Jahre, maximal lag die Lebensdauer bei 46 Monaten. Die 8 Frauen, die alle 6 Zyklen erhielten hatten eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 38 %.

Die „Carboplatin-Mono-Gruppe“ bildete mit einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren das älteste Patientinnenkollektiv. 68 Jahre war der Durchschnitt in der ersten Untergruppe, die weniger als 4 Zyklen erhielt, 74 Jahre in der Gruppe mit 4 oder 5 Zyklen und 71 Jahre in der Gruppe mit 6 Zyklen.

In der Gruppe der 15 Frauen, die mit Cisplatin/Endoxan behandelt wurden fanden wir folgende 5-Jahres-Überlebensraten: 25% der 4 Frauen mit weniger als 4 Zyklen überlebten 5 Jahre. 4 Frauen, die 4 oder 5 Zyklen erhielten lebten höchstens 48 Monate nach Stellung der Diagnose. Mit 43 % 5-Jahres-Überlebensrate profitierten die 7 Frauen, die alle 6 empfohlenen Zyklen erhielten von der Behandlung.

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe lag mit 57 Jahren deutlich niedriger und auch die Unterschiede zwischen den 3 Untergruppen waren sehr gering: 58 Jahre bei den Frauen mit weniger als 4 Zyklen, ebenso in der Gruppe mit 4 oder 5 Zyklen. 57 Jahre im Durchschnitt in der Gruppe mit 6 Zyklen.

32 Frauen ließen sich mit Carboplatin/Endoxan therapieren. Davon lebten die 2 Frauen, die weniger als 4 Zyklen erhielten im Durchschnitt 11 Monate, maximal 20 Monate. 25 Monate lang lebten im Durchschnitt die 7 Frauen, die 4 oder 5 Zyklen erhielten. Ihre Überlebensrate betrug 14 % bei einer maximalen Beobachtungsdauer von 45 Monaten. 23 Frauen wurden mit 6

Zyklen behandelt, lebten im Schnitt 39 Monate bei einer 5-Jahres-Überlebens-rate von 26 %.

Das durchschnittliche Alter in dieser Gruppe lag bei 58 Jahren, wobei die Patientinnen in der ersten Gruppe mit durchschnittlich 73 Jahren am ältesten waren. 60 Jahre waren sie durchschnittlich in der zweiten Untergruppe mit 4 oder 5 Zyklen und schließlich 61 Jahre in der Gruppe der Frauen, die alle 6 Zyklen erhielten.

Weiterhin bestätigte sich auch in unserer Arbeit ein Phänomen, welches in der Literatur ausführlich beschrieben ist, nämlich daß jüngere Frauen eine deutlich bessere Prognose als ältere Patientinnen haben [3, 4, 9, 11, 14, 15, 16, 32, 36, 40, 53].

Der deutliche Abfall der Kurven bei den Patientinnen über 60 Jahre ist unter anderem auch damit zu erklären, daß in den beiden Altersgruppen 60 – 69 bzw. 70 – 79 Jahre der Anteil der Frauen aus den FIGO-Gruppen I und II mit 24 % bei knapp weniger als der Hälfte lag in Bezug zu den Altersgruppen unter 60 Jahren; dort war der Anteil 50 %. Der „Ausreißer“ in der Gruppe der Frauen über 80 Jahre erklärt sich dann wieder dadurch, daß bei dieser kleinen Untergruppe von 15 Patientinnen alleine 8 Frauen aus den FIGO-Gruppen I oder II waren.

Ob die Ursache des besseren Überlebens der jüngeren Patientinnen darin liegt, daß die Virulenz des Tumors mit dem Alter deutlich ansteigt [4], der Tumor häufiger in einem früheren Stadium entdeckt wird oder durch die Möglichkeit der Anwendung von aggressiveren Chemotherapieformen [3] beeinflusst wird ist noch unklar.

Überaus deutlich zeigte sich auch bei unseren Daten, daß der Metastasenstatus ein überaus wichtiger prognostischer Faktor ist [4, 11, 14, 15, 16, 29]. Eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44 % bei den 150 Frauen ohne Fernmetastasen bzw. mit unklarem Metastasenstatus steht einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0 % bei den 14 Frauen mit Metastasen gegenüber. Die durchschnittliche Lebenszeit lag bei 38 Monaten in der erstgenannten Gruppe bzw. bei 17 Monaten in der Gruppe mit Metastasen mit einem Maximum von 48 Monaten.

Neue Entwicklungen werden in Zukunft vor allem aus den Forschungsergebnissen der Molekulargenetik zu erwarten sein:

Mit der Entdeckung von prädisponierenden Genen (BRCA1 und -2) wurde für eine spezielle Hochrisikogruppe eine neue Screeningmethode und damit gleichzeitig die genetische Grundlage für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms entdeckt [5, 13, 19, 48]. Es scheint so, daß Keimbahnmutationen der Mamma- und Ovarialkarzinomgene, BRCA1 und BRCA2 für das vererbte Mammakarzinom bzw. das vererbte Mamma- bzw. Ovarialkarzinomsyndrom verantwortlich sind.

Für Patientinnen, bei denen diese Risikoerhöhung nachgewiesen werden konnte wäre eine Intervallverkürzung zwischen Ultraschalluntersuchungen mit eventueller Doppleruntersuchung zu diskutieren, wobei hier das Screening eher als Früherkennungsmaßnahme zu bewerten ist.

Wünschenswert wäre es in diesem Zusammenhang, wenn neue apparative Methoden ihren Beitrag zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms leisten könnten, um damit noch häufiger die Erkrankung im Frühstadium erkennen zu können. Bisher ist noch keine Änderung im Therapieprinzip des Ovarial-

karzinoms zu erwarten und die Früherkennungsmaßnahmen mit bimanueller rektal-vaginaler Untersuchung, Ultraschalluntersuchung und Bestimmung des CA 125 erfüllen nicht die Kriterien eines Screenings mit Verbesserung der krankheitsspezifischen Mortalität durch die Untersuchung, oder relevanter Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert.

Hoffnung verbreitet jedoch Zarcone et al.[54], der in seinem Artikel beschreibt, daß in einer Studie mittels Ultraschall in mehr als 94 % der Fälle Adnextumoren richtig identifiziert werden konnten und von diesen in etwa 90 % der Fälle Ovarialkarzinome sonographisch korrekt diagnostiziert werden konnten. Er schließt daraus, daß die Palpation des kleinen Beckens in Kombination mit dem Ultraschall bei unklaren Adnextumoren eine sehr effektive Methode zur frühen Erkennung von Ovarialkarzinomen darstellt.

VI. Zusammenfassung

1. Der Vorteil dieser Studie wird durch verschiedene Punkte deutlich:
Zum einen wurden alle behandelten Patientinnen unter dem Dach einer Klinik betreut und nachbeobachtet. Weiterhin ist die Nachbeobachtungszeit mit einem Mittelwert von 43 Monaten und einem Maximum von 120 Monaten außergewöhnlich lang. Dementsprechend aussagekräftig sind unsere Daten. Eine geringe Anzahl an Operateuren gewährleistete einen gleichbleibenden hohen Standard der operativen Versorgung. Alle histologischen Präparate wurden durch den selben Pathologen in unserem Haus beurteilt und mit einer Anzahl von 164 Patientinnen konnten wir eine große Gruppe von Frauen mit den dazugehörigen Daten auswerten.
2. Die von uns erzielten Überlebensraten entsprechen in Bezug auf Stadien, Lymphknotenstatus, postoperativen Tumorrest und Intensität der Chemotherapie nationalen und internationalen Standards.
3. Die therapeutische Wertigkeit der Lymphonodektomie beim Ovarialkarzinom wird sich nur in großen (Multicenter-) Studien untersuchen lassen.
4. Insbesondere die Ergebnisse bei Patientinnen mit postoperativem Tumorrest sind unbefriedigend und könnten zukünftig durch neue und wirksamere Chemotherapeutika beeinflusst werden.

Einschränkend zu sagen bleibt, daß es sich um eine rein retrospektiv betriebene Studie handelt, bei der im Einzelfall, je nach Fragestellung, Untergruppen gebildet wurden, deren Patientinnenanzahl keine signifikante Aussage mehr zuließ.

VII. Literaturverzeichnis

- (1) Aabo K et al. (1998) Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. British Journal of Cancer 78:1479-1487
- (2) Adams M et al. (1998) Chemotherapy for ovarian Cancer – a consensus statement on standard practice. British Journal of Cancer 78:1404-1406
- (3) Averette HE, Janicek MF, Menck HR (1995) The National Cancer Data Base Report on Ovarian Cancer
- (4) Bauknecht T (1994) Adjuvante Maßnahmen nach primär operiertem Ovarialkarzinom. Gynäkologe 27:70-75
- (5) Beckmann MW, Timmermann D (1997) Gibt es eine Populations- oder ein Risikogruppenscreening für das Ovarialkarzinom ? Der Gynäkologe 2:85-91
- (6) Berek JS et al. (1999) Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Annals of Oncology 10:87-92
- (7) Bertelsen K, Grenman S, Rustin GJS (1999) How long should first-line chemotherapy continue ? Annals of Oncology 10:17-20
- (8) Bertelsen K, Kruhoffer A (1995) What have we achieved in ovarian cancer ? A comparison of survivals and resources in two different periods. International Journal of Gynecologic Cancer 5:148-155

- (9) Bjorge T, Engeland A, Sundfor K, Trope CG (1998) Prognosis of 2,800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:777-781
- (10) Boente MP, Godwin AK, Hogan WM (1994) Screening, Imaging, and Early Diagnosis of Ovarian Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 37:377-391
- (11) Bornkessel B (1995) Ovarialkarzinom - Diagnostik und Behandlung. Consensuskonferenz der National Institutes of Health. *MMP* 10: 292-296
- (12) Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJB, Collins WP (1993) Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *British Medical Journal* 306:1025-1029
- (13) Brandt B (1995) Biochemische Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms. *Zentralblatt für Gynäkologie* 117:243-246
- (14) Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C (2000) Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology* 78:21-27.
- (15) Duska L, Chang Y, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, Nikrui N (1999) Epithelial Ovarian Carcinoma in the Reproductive Age Group. *American Cancer Society* 85:2623-2629

- (16) Eisenhauer EA, Gore M, Neijt JP (1999) Ovarian cancer: should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner ? Annals of Oncology 10:9-15
- (17) Eltabbakh GH, Natarajan N, Piver MS, Mettlin CJ (1999) Epidemiologic Differences between Women with Borderline Ovarian Tumors and Women with Epithelial Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 74:103-107
- (18) Felberbaum R (2000) Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Ovarialkarzinom. Der Gynäkologe 5:380
- (19) Jänicke F (1999) Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom. Entwicklung der operativen und systemischen Therapie. Deutsches Ärzteblatt 5:231-238
- (20) Jänicke F (Wissenschaftliche Leitung) (2000) Ovarialkarzinom – State of the Art in Diagnostik und Therapie. Beilage zu Gynäkologe 33.
- (21) Kehoe S, Herod J, Van Geene P, Shafi M, Redman C, Luesley D, Chan KK (1996) Intentional non radical surgery and survival in advanced ovarian cancer: results of a pilot study. International Journal of Gynecologic Cancer 6:448-451
- (22) Kuhn W, Meier W (1998) Maligne Ovarialtumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München
- (23) Köchli OR (1994) Ovarialkarzinom - Screening, Therapie und Follow-up. Gynäkologisch Geburtshilfliche Rundschau 34:123-129

(24) Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS (1999) Clinically Apparent Early Stage Invasive Epithelial Ovarian Carcinoma: Should All Be Treated Similarly ? Gynecologic Oncology 74:252-254

(25) McDonald N, Sibley K, Rosenthal A, Menon U, Jeyarajah A, Oram D, Jacobs I (1999) A comparison of national cancer registry and direct follow-up in the ascertainment of ovarian cancer. British Journal of Cancer 80:1826-1827

(26) McGuire WP, Brady MF, Ozols RF (1999) The Gynecologic Oncology Group experience in ovarian cancer. Annals of Oncology 10:29-34

(27) Meerpohl HG, Pfleiderer A, Profous CZ (1993) Das Ovarialkarzinom 1: Tumorbilogie, Screening, Staging. AGO: Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York

(28) Meerpohl HG, Pfleiderer A, Profous CZ (1993) Das Ovarialkarzinom 2: Therapie. AGO: Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York

(29) Meerpohl HG, Sauerbrei W, Schumacher M, Pfleiderer A (1991) Welche Parameter beeinflussen die Größe des postoperativen Tumorrestes beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom? Archives of Gynecology and Obstetrics 250:174-175

(30) Meier W, Hepp H (1995) Ovarialkarzinom – Aktuelle Aspekte. Krebs in Diagnostik und Therapie 14:12-19

(31) Menon U (2000) Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 107: 165-169

(32) Nagell van JR, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ (2000) The Efficacy of Transvaginal Sonographic Screening in Asymptomatic Women at Risk for Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology* 77:350-356

(33) Nelson L, Ekblom A, Gerdin E (1999) Ovarian Cancer in Young Women in Sweden. *Gynecologic Oncology* 74:472-276

(34) NIH Consensus Statement (1994) Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Followup

(35) Ozols RF (1997) Controversies in the management of ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 7:27-32

(36) Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G, Silvestri D (1999) Pelvic and Paraortic Lymph Nodal Status in Advanced Ovarian Cancer and Survival. *Gynecologic Oncology* 74:7-11

(37) Partridge EE, Gunter BC, Gelder MS, Alvarez RD, Soong S, Austin JM, Kilgore LC (1993) The Validity and Significance of Substages of Advanced Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology* 48:236-241

- (38) Peter A, Heintz M (1997) Secondary Cytoreductive Surgery: Who Benefits from it ? Gynecologic Oncology 66:169-170
- (39) Peters C, Obermair A, Heinzl H, Buxbaum P, Sevela P, Medl M (1999) CA 125 regression after two completed cycles of chemotherapy: lack of prediction for long-term survival in patient with advanced ovarian cancer. British Journal of Cancer 81:662-666
- (40) Pfleiderer A (1991) Tumoren des Eierstocks. In: Gynäkologische Onkologie. Hrsg. Bender HG. Thieme, Stuttgart, New York.
- (41) Pfleiderer A (1997) Welche Vorteile ergeben sich aus der Lymphonodektomie beim Ovarialkarzinom ? Der Gynäkologe 30:98-101
- (42) Rustin GJS, Nelsstrop AE, Bentzen SM, Piccart MJ, Bertelsen K (1999) Use of tumour markers in monitoring the course of ovarian cancer. Annals of Oncology 10:21-27
- (43) Sartori E, Palai N, La Face B, Pecorelli S, Bianchi UA (1994) Adjuvant Therapy in Stage-I Epithelial Ovarian Cancer: An Open Question. European Journal of Gynecologic Oncology XV:188-198
- (44) Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E (1995) Systematic Pelvic and Para-aortic Lymphadenectomy during Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Potential Benefit on Survival. Gynecologic Oncology 56:328-337

- (45) Schünemann H, Possinger K, Scheidel P, Willich N (1999) Gynäkologische Malignome. Tumorthherapie und Nachsorge bei Mamma- und Genitalmalignomen. Zuckerschwerdt, München Bern Wien New York
- (46) Sobin L, Wittekind C (1997) TNM Classification of Malignant Tumours. UICC. 5:152-156
- (47) Soper JT (1994) Management of Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer.
Clinical Obstetrics and Gynecology 37: 423- 438
- (48) Sutcliffe S, Pharoah PDP, Easton DF, Ponder BAJ (2000) Ovarian and Breast Cancer Risks to Women in Families with two ore more Cases of Ovarian Cancer. International Journal of Cancer 87:110-117
- (49) Thigpen JT, Hoskins WJ (1993) Ovarialkarzinom - Epithelkarzinome Keimzelltumoren
- (50) Thomssen C, Jänicke F (1999) Gynäkologische Tumoren. In: Therapie-Handbuch. Berger M et al (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore
- (51) Van der Burg MEL, Van Lent M, Byuse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S (1995) The Effect of Debulking Surgery after Induction Chemotherapy on the Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. The New England Journal of Medicine 332:629-634

(52) Villa A, Parazzini F, Acerboni S, Guarnerio P, Bolis G (1998) Survival and prognostic factors of early ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 77:123-124

(53) Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, Mangioni C (1998) The accuracy of staging: An important prognostic determinator in stage I ovarian carcinoma. *Annals of Oncology* 9:1097-1101

(54) Zarcone R, Bellini P, Carfora E, Monarca M, Longo M, Cardone A (1997) Role of ultrasonography in the early diagnosis of ovarian cancer. *European Journal of Gynecologic Oncology* 5:418-419

(55) Zwart J, Geisler JP, Geisler HE (1998) Five-year survival in patients with endometroid carcinoma of the ovary versus those with serous carcinoma. *European Journal of Gynecologic Oncology* 3:225-228

VIII. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Scheidel, zum einen für die Überlassung des Themas und zum anderen für die wissenschaftliche und technische Betreuung im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich weiterhin den Patientinnen, deren Angehörigen, sowie den behandelnden Ärzten für ihre Hilfe und die angenehme Zusammenarbeit;

Frau Bergmann, Frau Koschella aus unserem Klinik-Sekretariat und Herrn Timm für die teilweise sehr mühevollen Bereitstellung der Akten;

Herrn Prof. Dr. Berger vom Institut für Mathematik und Statistik am UKE in Hamburg und hierbei ganz besonders Herrn Supplieth für ihren Einsatz im Rahmen der statistischen Auswertung meiner Arbeit.

Meine Hochachtung gilt auch Herrn Levin, der es geschafft hat einerseits mir einen kleinen Einblick in die Möglichkeiten der Nutzung des Computers im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit zu ermöglichen und andererseits für seine Geduld und Offenheit gegenüber der medizinisch-datentechnischen Problematik und dem Versuch ihrer computergestützten Auswertung.

Mein ganz besonderer Dank gilt schließlich noch meiner geliebten Frau, die mich in jeder Phase der Erstellung dieser Arbeit so sehr unterstützt hat.

IX. Lebenslauf des Autors

Am 9. September 1966 wurde ich als zweites Kind des Polizeibeamten Werner Alter und dessen Ehefrau, der Hebamme und Krankenschwester Anneliese Alter, geborene Zeller, in Schweinfurt/Unterfranken geboren.

Ich besuchte die Albert-Schweitzer-Grundschule in Schweinfurt von 1971 bis 1975 und trat anschließend in das Alexander-von-Humboldt-Gymnasium in Schweinfurt über, wo mir am 28. Juni 1985 die Allgemeine Hochschulreife zugesprochen wurde.

Nach der Ableistung des 20-monatigen Zivildienstes nahm ich am 1. Oktober 1987 das Studium der Medizin an der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität in Frankfurt/Main auf. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich am 13. März 1990, das Erste Staatsexamen am 26. März 1991 und das Zweite Staatsexamen am 24. März 1993 ab.

Im Anschluß absolvierte ich im Rahmen des Praktischen Jahres u.a. mein Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe in der Schweiz.

Das Dritte Staatsexamen absolvierte ich am 29. April 1994.

Die Zeit als AiP von Juli 1994 bis Dezember 1995 verbrachte ich in der Frauenklinik des Leopoldina-Krankenhauses der Stadt Schweinfurt bei Prof. Dr. Christ, um im Anschluß daran an die Frauenklinik am Marien-Krankenhaus in Hamburg zu Prof. Dr. Scheidel zu wechseln.

Seit Januar 2001 bin ich bei Prof. Dr. Audretsch in der senologischen Abteilung der Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf – Gerresheim tätig.

Das Thema zu dieser Dissertationsarbeit erhielt ich im Sommer 1997 und beendete sie im Jahr 2001.