

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des
Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf

(Leiter: Prof. Dr. med. Fritz Jänicke)

**Die operative Therapie des
Ovarialkarzinoms: Ergebnisse der
Frauenklinik der Universitätsklinik
Hamburg Eppendorf von 1996 bis 2001**

Dissertation

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

von

Christian Utler

aus Vilsbiburg

Hamburg, 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2.Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3.Gutachter/in:

Disputation: 10.9.2003

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Theoretische Grundlagen	2
2.1. Epidemiologie	2
2.1.1 Epidemiologische Kenngrößen.....	2
2.1.2 Risikofaktoren	2
2.2. Diagnostik.....	3
2.3. Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms....	4
2.3.1 Histologische Klassifikation nach WHO	4
2.3.2 Histopathologisches Grading	5
2.3.3 Stadieneinteilung	5
2.4. Modell zum natürlichen Ausbreitungsmuster des epithelialen Ovarialkarzinoms	6
2.5. Operation - die erste Säule in der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms	7
2.5.1 Theoretische Grundlagen zur Begründung der operativen Therapie.....	7
2.5.2 Geschichte der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms	9
2.5.3 Operatives Vorgehen und Technik	10
2.5.3.1 Rezidivoperation	12
2.5.3.2 Palliative Operation	12
2.5.4 Geschichte der Chemotherapie	12
2.5.5 Perspektiven und weitere Ansätze der Chemotherapie	13
2.5.6 Chemotherapeutische Leitlinien.....	14
2.5.6.1 Frühe Stadien	14
2.5.6.2 Späte Stadien	15
2.5.6.2.1 Postoperative Primärtherapie.....	15
2.5.6.2.2 Frührezidiv	15
2.5.6.2.3 Spätrezidiv	16
2.6. Fragestellung.....	17
3. Patientenkollektiv und Methoden	18
3.1. Informationsquelle und Datenbasis	18
3.2. Dokumentation und Datenverarbeitung	20
3.2.1 Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren	21
3.2.2 Hinweise zur statistischen Symbolik	22

4. Ergebnisse	23
4.1. Ergebnisse zum Tumorstadium FIGO I und II	23
4.1.1 Beschreibung wichtiger Merkmale der Kollektive FIGO I/II	23
4.1.1.1 Anzahl der Patientinnen	23
4.1.1.2 Nachbeobachtungszeit	23
4.1.1.3 Alter	23
4.1.1.4 Durchgeführte OP-Prozeduren	24
4.1.1.5 Weitere Merkmale der Operation	25
4.1.1.6 Histologischer Typ	25
4.1.1.7 Histologisches Grading	26
4.1.1.8 Tumormarker CA-125 präoperativ und postoperativ	27
4.1.1.9 Die Aszitesmenge	28
4.1.1.10 Anzahl und Art der adjuvanten Chemotherapie	28
4.1.2 Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall (Kaplan-Meier- Schätzer)	29
4.2. Das Tumorstadium FIGO III und IV	32
4.2.1 Beschreibung des Kollektivs	32
4.2.1.1 Anzahl der Patientinnen	32
4.2.1.2 Nachbeobachtungszeit	32
4.2.1.3 Alter	32
4.2.2 Durchgeführte OP-Prozeduren	33
4.2.3 Weitere Merkmale der Operation	35
4.2.4 Histopathologische Merkmale	36
4.2.4.1 Histologischer Typ	36
4.2.4.2 Histologisches Grading	37
4.2.4.3 Lymphknotenstatus N0/N1	37
4.2.4.4 Lymphangiosis carcinomatosa	38
4.2.4.5 Ort der Metastasierung	38
4.2.4.6 Die Aszitesmenge	39
4.2.5 Das Operationsergebnis	39
4.2.6 Chemotherapie	40
4.3. Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall (Kaplan-Meier-Schätzer)	40
4.3.1 Zahl der Patientinnen	40
4.3.2 Mortalität und Rezidive	41
4.3.3 Überleben und Rezidiv in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Tumorreduktion	44
4.3.3.1 Überleben je nach Tumorrest (tumorfreie Patientinnen vs. Patientinnen mit Tumorrest)	44
4.3.3.2 Rezidive	45
4.3.3.3 Überleben je nach Tumorrest (Patientinnen mit Tumorrest bis zu 9mm vs. Patientinnen mit Tumorrest größer 9mm)	45
4.3.3.4 Rezidive je nach Tumorrest (Patientinnen mit	

	Tumorrest bis zu 9mm vs. Patientinnen mit Tumorrest größer 9mm)	48
4.3.3.5	FIGO-Subgruppenanalysen	48
4.3.4	Überleben und Rezidive bei makroskopisch tumorfreien Patientinnen je nach operativem Aufwand (Zwerchfelleingriff, Darmanastomosen, Oberbaucheingriff).....	49
4.3.5	Die Bedeutung der Darmeingriffe	50
4.3.5.1	Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt.....	50
4.3.5.2	Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv	51
4.3.5.3	Überlebensprognostische Wertigkeit der Zahl der Anastomosen	51
4.3.6	Die Bedeutung des Oberbaucheingriffes	51
4.3.6.1	Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt.....	51
4.3.6.2	Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv	52
4.3.7	Die Rolle des Zwerchfelleingriffes.....	52
4.3.7.1	Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt.....	52
4.3.7.2	Prognostische Wertigkeit bzgl. Überleben und Rezidiv	53
4.3.8	Die Bedeutung der präoperativen Chemotherapie	53
4.3.8.1	Art und Anzahl der präoperativen Chemotherapie	53
4.3.8.2	Vergleiche in der makr. Tumorfreiheit, LK-Status, der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt.....	54
4.3.8.3	Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv	55
4.3.8.4	Vergleiche im Ausmaß des Eingriffes (Zwerchfell, Darm, Oberbauch...)	55
4.3.9	Die Bedeutung der Komplikationsrate	55
4.3.9.1	Darstellung / Überblick.....	55
4.3.9.2	Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate	57
4.3.9.3	Prognostische Wertigkeit bzgl. Überleben und Rezidiv	58
4.3.9.4	Zur Korrelation von Komplikationsrate und Überleben bzw. Rezidiv	58
4.3.10	Die Bedeutung des Lymphknotenstatus	61
4.3.10.1	Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt, Einbezug der neoadjuvanten Gruppe	61

4.3.10.2	Prognostische Wertigkeit bzgl. Überleben und Rezidiv	62
4.3.10.3	Die Bedeutung der Chemotherapie	64
4.3.11	Die Bedeutung des histologischen Typs	66
4.3.11.1	Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv	66
4.3.11.2	Histologische Typen je nach FIGO III, IV	66
4.3.12	Die Bedeutung des Gradings	66
4.3.13	Die Bedeutung von CA-125	67
4.3.13.1	Verteilung der Werte prä/ postoperativ	67
4.3.13.2	Prognostische Bedeutung des präoperativen CA-125	68
4.3.13.3	Prognostische Bedeutung des postoperativen CA-125	68
4.3.13.4	Korrelation präoperativer CA-125 Wert und operativer Aufwand, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen	69
4.3.13.5	Präoperativer Cut-Off-Wert von CA-125, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen	69
4.3.14	Die Bedeutung des Aszites	70
4.3.14.1	Aszites als unabhängiger Prognosefaktor	70
4.3.14.2	Unterschied der Gruppen hinsichtlich Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt, makroskop. Tumorfreiheit	70
4.3.15	Die Analyse der FIGO IV-Karzinome	71
4.3.15.1	Anzahl von FIGO IV und der Ort der Metastasierung	71
4.3.15.2	Unterschied der Gruppen hinsichtlich Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt	71
4.3.15.3	Überlebens- und Rezidivprognose je nach FIGO III und IV	72
4.3.15.4	Subgruppenanalyse innerhalb von FIGO IV	72
4.3.16	Ermittlung von Prognosefaktoren bei FIGO III/IV Karzinomen	73
4.3.17	Die Bedeutung des Operationsjahres	77
4.3.18	Zum Lerngewinn der Operateure hinsichtlich Zahl makrosk. tumorfreier Patienten, Komplikationsrate, EK, FFP, intensivpflichtige Tage, Tage postoperativ	77

5. Diskussion	83
5.1. Die frühen Stadien	83
5.2. Die fortgeschrittenen Stadien	85
5.2.1 Die Bedeutung der maximalen Zytoreduktion	85

5.2.1.1	Die Bedeutung des Aszites.....	90
5.2.1.2	Die Bedeutung der Darmresektion.....	91
5.2.1.3	Die Bedeutung des Oberbaucheingriffs	92
5.2.1.4	Die Bedeutung des Zwerchfelleingriffs.....	93
5.2.2	Das Tumorstadium FIGO IV	93
5.2.3	Die Bedeutung der präoperativen Chemotherapie	95
5.2.4	Die Bedeutung der Lymphknoten	97
5.2.5	Die Bedeutung des Tumormarkers CA 125	99
5.2.6	Zusammenfassung der Prognosefaktoren.....	100
5.2.7	Komplikationen	100
6.	Zusammenfassung.....	104
7.	Literaturverzeichnis.....	106
8.	Danksagung	116
9.	Lebenslauf.....	117
10.	Eidesstattliche Versicherung	118

Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms: Ergebnisse der Frauenklinik der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf von 1996 bis 2001

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Es ist zu untersuchen, ob die Morbidität und Mortalität beim Ovarialkarzinom bei konsequenter Anwendung therapeutischer Leitlinien gesenkt werden könnte. In einer von der Organkommission Ovar im dritten Quartal 2000 durchgeführten retrospektiven und für das Gesamtkollektiv repräsentativen Untersuchung an 87 Institutionen in Deutschland wurde festgestellt, dass 20% der Patientinnen in Schwerpunktkrankenhäusern und Universitätskliniken und 40% der Patientinnen in den Krankenhäusern der Regelversorgung nicht gemäß dem Standard operiert wurden. Desweiteren erhielten nur zwei Drittel der Patientinnen die Standard-Chemotherapie (du Bois 2001).

Die postoperative Tumorfreiheit sowie die Platin- und Paclitaxelhaltige Chemotherapie stellen entscheidende und vor allem auch beeinflussbare Faktoren dar, welche die progressionsfreie Zeit, ebenso wie die Überlebenszeit für Patientinnen mit Ovarialkarzinom verlängern können (Hunter et al. 1992, Mc Guire 1996, Bristow et al. 2002). Zudem erhöhen diese beiden Faktoren die Lebensqualität am nachhaltigsten (Tei et al. 1996, Montazzeri et al 1996, Stewart et al. 2001).

Prospektive Studien bezüglich der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms mit ausreichend hoher Fallzahl fehlen ebenso wie eine nationale Datei aller operierter Ovarialkarzinome.

Die vorliegende Arbeit vergleicht die eigenen Ergebnisse, der im Zeitraum 1996 bis 2001 an der Frauenklinik der Universitätsklinik Eppendorf Hamburg operierten Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinom mit den vorhandenen Daten der neueren Literatur. Damit soll zum einem der eigene Standort im Sinne einer Qualitätskontrolle bestimmt werden. Zum anderen sollen die gewonnenen Ergebnisse dazu beitragen offene Fragen bezüglich einer laufend notwendigen Optimierung des derzeit geltenden therapeutischen Regimes zu beantworten.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Epidemiologie

2.1.1 Epidemiologische Kenngrößen

Das Ovarialkarzinom steht an erster Stelle der gynäkologischen Krebstodesursachen.

Epidemiologisch finden sich große geographische wie ethnische Unterschiede mit einer höheren Inzidenz in Nordeuropa und Nordamerika und einer vergleichbar niedrigeren Inzidenz in Japan (Holschneider et al. 2000).

Für Deutschland sind zwar keine exakten Inzidenzzahlen verfügbar, jedoch dürfte bei 42 Mio. Frauen die jährliche Neuerkrankungszahl bei 8200 liegen, das sind 4,2% aller weiblichen Krebserkrankungen. 1997 ermittelte das Statistische Bundesamt 6262 Todesfälle in Folge eines malignen Ovarialtumors.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62,3 Jahren, die mittlere Überlebenszeit bei 2,4 Jahren (Robert Koch Institut 2000).

Infolge der bisher nicht vorhandenen Vorsorge- und Früherkennungsmöglichkeiten weisen mindestens 75% der betroffenen Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf (FIGO III und IV).

Laut Angaben des Tumorregisters München hat sich das Fünf- und Zehnjahresüberleben seit 1988 nur geringfügig, aber doch signifikant verbessert (relatives Fünfjahresüberleben, das heißt mit Berücksichtigung der Lebenserwartung in der Normalbevölkerung, vor und nach 1988: 39,2% und 46,1%; relatives Zehnjahresüberleben vor und nach 1988: 31,8 und 34,1%) (Engel et al. 2000).

2.1.2 Risikofaktoren

Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms ist bisher weitgehend unklar. Einige Risikofaktoren sind jedoch bekannt. Das Alter, die Nulliparität, die refraktäre Infertilität sowie eine Mutation des BRCA 1 auf dem Chromosom 17q oder BRCA 2 auf dem Chromosom 13q sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen. Etwa 5% bis 10% der Fälle scheinen genetisch bedingt zu sein.

Auch die Hormonersatztherapie stellt einen Risikofaktor dar. In einer Kohortenstudie der American Cancer Society (211581 Frauen und 14 Jahre Nachbeobachtung) findet sich eine Steigerung auf ein relatives Risiko von 2,2 (KI 1,52-3,17) (Rodriguez et al. 2001).

Dagegen gelten als protektive Faktoren Multiparität, orale Kontrazeptiva, Tubenligatur und Hysterektomie (Holschneider et al. 2000).

2.2. Diagnostik

Ein Screening auf die bezüglich Prognose günstigeren, jedoch in der Regel symptomlosen frühen Tumorstadien ist zur Zeit wegen fehlender nachgewiesener Effektivität nicht sinnvoll und nicht zu rechtfertigen. Vielmehr ist zu bedenken, dass die niedrige Prävalenz, die rasche Krankheitsprogression auch bei einem nur mikroskopisch diagnostizierten Ovariakarzinom sowie die Ängste und die sekundäre Morbidität bei falsch positiven Befunden den möglichen Nutzen eines Screenings in Frage stellen (Bell et al. 1998).

Die Diagnosesicherung und Stadieneinteilung von Ovarialtumoren erfolgt im Regelfall intraoperativ. Zur Vermeidung einer unzureichenden Primärresektion, bzw. zur generellen Operationsplanung ist es jedoch wünschenswert bereits präoperativ möglichst viele Informationen zu erhalten.

Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung ist die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 erforderlich, um einen zusätzlichen Parameter zur Therapieverlaufskontrolle zu erhalten. Ratsam ist auch, das gewonnene Patientenserum zu asservieren um nach Vorliegen der endgültigen Histologie gegebenenfalls andere Marker nachbestimmen zu können.

Die Tumorgröße kann sonographisch bestimmt werden. Des weiteren ermöglicht die Sonographie die Abschätzung von Aszitesmenge, Pleuraerguß, intrahepatischer Metastasierung, sowie Stauung des Nierenhohlsystems.

Die farbcodierte und gepulste Dopplersonographie zur Unterscheidung von benignen und malignen Adnexprozessen kann zur Zeit noch nicht für den klinischen Routineinsatz empfohlen werden (Tekay et al 1996).

Im Rahmen der anästhesiologischen Vorbereitung ist eine Thoraxaufnahme zum Nachweis eines Pleuraergusses und mediastinaler oder pulmonaler Beteiligung unverzichtbar. Bei Pleuraerguß sollte mittels Zytologiegewinnung durch Punktion geklärt werden, ob ein Tumorstadium FIGO IV vorliegt. Allerdings liegt die Sensitivität bei maximal 70% und ist lediglich durch eine Pleurabiopsie auf 85% zu steigern (Vladutiu et.al 1981, Ong et al. 2000, Zablockis et Nargela 2002). Das Ausmaß der operativen Radikalität wird durch ein positives Ergebnis nicht eingeschränkt.

Nur bei Unklarheiten sollte die Diagnostik durch Schnittbildverfahren erweitert werden. Durch den Einsatz von CT oder MRT lassen sich Läsionen die als nicht optimal resezierbar angesehen werden, wie Herde von mehr als zwei Zentimeter Größe, zum Beispiel an der Zwerchfelloberfläche, an der Pleura, im Mesenterium oder Lymphknotenkonglomerate gleich gut darstellen, so dass diese Patientinnen dann gegebenenfalls an ein operatives Zentrum überwiesen werden können, um auch bei einem schwierigen Situs noch eine erfolgreiche Tumorresektion zu erreichen.

Eine Gastro/Koloskopie sollte bei fortgeschrittenen Karzinomen, sowie bei gastrointestinalen Beschwerden zur Klärung einer Darmbeteiligung beziehungsweise zur Differentialdiagnose eines gastrointestinalen Tumors durchgeführt werden. Eine rektale Endosonographie bringt zusätzliche Informationen bezüglich Infiltrationstiefe und Planung einer tiefen Anastomose.

Auch kann eine diagnostische Laparoskopie bei Tumoren, die als inoperabel oder als nicht tumorfrei operabel eingeschätzt werden, zur Diagnosesicherung herangezogen werden. In diesen Fällen stellt eine präoperative Chemotherapie zum "Downstaging" eine Alternative zur primären Operation dar (Schelling et al. 2001, Utler et al. 2002).

2.3. Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

2.3.1 Histologische Klassifikation nach WHO

Bei den malignen Ovarialtumoren handelt es sich in ca. 90% der Fälle um Oberflächenepitheltumoren (Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, Mischtumore, sowie undifferenzierte Karzinome). Bei weiterer Spezifizierung der Adenokarzinome finden sich serös papilläre, muzinöse, endometrioider und klarzellige Tumore (Eder und Gedigk 1990).

Daneben finden sich differentialdiagnostisch zahlreiche andere histologische Typen wie Keimstrangstromatumoren, Keimzelltumoren, Granulosazelltumoren ect. auf die hier nicht höher eingegangen werden soll.

2.3.2 Histopathologisches Grading

Für das Grading schlug Silverberg 1998 erstmals gut definierte Kriterien vor, die unabhängig vom histologischen Typ angewendet werden. Der Differenzierungsgrad wird nach der Zellarchitektur, der Mitosezahl und der Kernpleomorphie beurteilt (Shimizu et al. 1998). Man unterscheidet G1 (hoch differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3-G4 (gering differenziert oder undifferenziert).

2.3.3 Stadieneinteilung

Die Einteilung der Tumorstadien ist vom intraoperativen makroskopischen Befund und seiner histologischen Bestätigung abhängig. Deshalb muss auch eine größere Anzahl von Biopsien auch aus scheinbar nicht befallenen Arealen entnommen werden. Diesbezüglich ist eine Standardisierung des operativen Vorgehens mit entsprechender Dokumentation empfehlenswert.

Für eine adäquate Absicherung des Lymphknotenstatus müssen mindestens zehn regionäre Lymphknoten gewonnen und histologisch untersucht werden.

Leberkapselmetastasen sind als T3, beziehungsweise FIGO III zu klassifizieren, Leberparenchymmetastasen als M1 bzw. FIGO IV.

Ein Pleuraerguß darf erst nach positiven zytologischen Nachweis von Tumorzellen als M1 bzw. FIGO IV klassifiziert werden (Dettmar et al. 2001). Eine Zwerchfellpenetration gilt als Befall eines Organs außerhalb des Abdomens ebenso als M1 bzw. FIGO IV.

Die Tabelle 1 gibt die Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC (International UNION against Cancer) von 1997 wieder, die mit der Einteilung der FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) übereinstimmt (UICC 1997).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

TNM	FIGO	Befundsituation
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; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
	T1c	IC Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur und/oder Tumor an Ovaroberfläche und/oder maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
	T2a	IIA Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
	T2b	IIB Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
	T2c	IIC Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit histologisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
	T3a	III A mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
	T3b	III B makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung <2cm
	T3c	III C Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung >2cm und/oder regionale Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (ausgeschlossen Peritonealmetastasen)
	NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	regionäre Lymphknotenmetastasen

2.4. Modell zum natürlichen Ausbreitungsmuster des epithelialen Ovarialkarzinoms

Der erste Schritt der Ausbreitung des epithelialen Ovarialkarzinoms ist im Tumorkapseldurchbruch durch proliferierendes Epithel und nachfolgender Implantation von Zellklonen auf parakolischen Oberflächen zu sehen.

Die intraperitoneale Verteilung folgt dem typischen Strömungsmuster von Peritonealflüssigkeit: Hauptsächlich vom Becken nach kranial entlang der rechten parakolischen Rinne hin zur rechten Zwerchfelloberfläche und folglich in das dichte Netzwerk des lymphatischen Systems des Zwerchfells.

Tumorembolien im diaphragmalen lymphatischen System führen zur Entwicklung von Aszites. Dadurch findet sich bei der operativen Exploration in der Regel die typische peritoneale Aussaat mit zwei bis vier Millimeter großen Nodoli, welche einer miliaren Tuberkulose ähneln (Feldmann et al.1974).

Da sich Netz, Coecum, terminales Ileum und Colon sigmoideum in unmittelbarer Nähe befinden, zeigen sich dort sehr früh Implantate. Gelegentlich dominiert die kontinuierliche Ausbreitung im großen Netz. Später sind große Teile des vorderen Abdomens mit einem „Tumorbulk“ ausgefüllt. Die Ausbreitung verläuft über das Colon transversum zur großen Curvatur des Magens und entlang des gastrocolischen und gastrosplenischen Ligaments hin zur Milz und zum Pancreasschwanz.

Die paraortalen Lymphknoten sind häufig befallen (ca. 70%), eine Ausbreitung außerhalb des Abdomens durch das oben beschriebene Muster verläuft jedoch langsam.

Die kapilläre Invasion findet sich häufig bei Diagnosestellung und Autopsie. Die hämatogene Streuung ist gewöhnlich eine späte Manifestation der Erkrankung. Während zum Zeitpunkt der Diagnose bei jeder fünften Patientin ein Stadium FIGO IV vorliegt, zeigt sich bei Autopsiestudien in ca. der Hälfte der Fälle ein Befall von Leber und Lunge, in 10% ein Befall von Knochen und in 5% eine Gehirnmetastasierung (Dvoretzky et al. 1988).

Insgesamt sind die epithelialen Tumore als relativ wenig invasiv zu beurteilen. Bei entsprechender Größe manifestieren sich aber typische gastrointestinale Probleme durch mechanische Verdrängung und Obstruktion, sowie partielle Paralyse durch Implantate im Plexus myentericus (Griffiths et al. 1978).

2.5. Operation - die erste Säule in der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms

2.5.1 Theoretische Grundlagen zur Begründung der operativen Therapie

Der Erfolg einer operativen Zytoreduktion ist von der jeweiligen Tumorentität abhängig. Während beim Colon-, Pankreas-, oder Bronchialkarzinom allein durch eine R₀ Resektion die Möglichkeit einer Kuration besteht, ist die Kombination aus Tumorresektion und Chemotherapie beim malignen Melanom oder beim Lymphom außergewöhnlich erfolgversprechend.

Es gibt mehrere gewichtige Argumente, die für eine chirurgische Zytoreduktion sprechen. Zahlreiche tierexperimentelle Studien belegen, dass eine Kombination aus Operation und Chemotherapie die Heilungsrate im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie oder alleinigen Operation verbessert (Moore 1980).

Wachstumsfraktion sind am wenigsten für zytotoxische Substanzen sensibel, wohin-

gegen eine hohe Wachstumsfraktion in den kleinen zurückbleibenden gut durchbluteten Tumoranteilen eher auf zytotoxische Substanzen ansprechen, und sich so seltener resistente Zellklone entwickeln (Skipper 1974). In vivo steigert eine Erhöhung der Cisplatinosis die Zelltodrate. Das gleiche Resultat müsste in Analogie dazu zu erzielen sein, wenn man die Zahl der Zellen durch Operation reduziert und die Cisplatinosis konstant hält (Behrens et al. 1985).

Nach einem mathematischen Modell von Goldie und Coldman verringert sich die Heilungschance ab einer kritischen Tumorgroße. Diese Große Tumormassen mit schlechter Blutversorgung und die Areale mit niedrigerer Rate an Spontanmutationen hin zu chemoresistenten Klonen bestimmt. Folglich muss die Tumorlast so gering wie möglich gehalten werden. Dies setzt einen möglichst frühen Therapiebeginn voraus (Goldie und Coldman 1984).

Ein Rechenbeispiel soll dieses Modell erläutern. Bei einer Tumormasse von einem Kilogramm finden sich ca. 10^{12} Tumorzellen, das heißt, es haben bereits 40 Zellverdopplungen stattgefunden. So bedeutet eine Tumorreduktion von einem Kilogramm auf ein halbes Kilogramm, dass lediglich eine Verdoppelung weniger, also 39 stattgefunden hat. Dies bedeutet prozentual ausgedrückt lediglich eine Reduktion sich teilender Zellen um 2,5%. Makroskopische Tumorfreiheit bedeutet, dass ca. 10^6 - 10^9 Tumorzellen verbleiben, entsprechend einer Tumormasse von 1mm^3 - 1cm^3 . Dies stellt eine Reduktion der Tumorgroße um größer gleich 99,9% dar, bzw. eine Verkleinerung der sich potentiell teilenden Zellen um 25%-50%. Ein operatives Regime muss somit mindestens die Hälfte der Fälle auf einen makroskopisch tumorfreien Status reduzieren, um eine signifikante Verlängerung des Überlebens nachzuweisen (Griffiths und Fuller 1978).

Nach dem Modell von Norton-Simon ist zwar der Anteil von chemosensiblen Zellen, besonders der schnell wachsenden Fraktionen, in kleinen Tumoren größer, jedoch verhält sich auch der Anteil von erneut proliferierenden Zelllinien insbesondere von chemoresistenten langsam wachsenden Stammzellen dazu größenproportional.

Solange keine Möglichkeit besteht auch diesen Anteil auch durch aggressivere Regime effektiv zu eradizieren wird der Beitrag einer adjuvanten Chemotherapie hin-

sichtlich Prognoseverbesserung eher bescheiden bleiben (Gilewski und Norton 1996).

2.5.2 Geschichte der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms

Schon 1935 konnte Meigs belegen, dass der Effekt einer Radiotherapie vom verbliebenen postoperativen Tumorrest abhängt (Meigs 1935). 1940 empfahl Pember-ton die Omentektomie als einen Bestandteil der operativen Behandlung des Ovarialkarzinoms. 1957 forderte Munell so viel Tumormasse als möglich operativ zu entfernen, da dies den Allgemeinzustand der Patientinnen sofort verbessern kann und vermutlich den Effekt einer Radiotherapie steigert (Munell et al. 1957). 1968 konnte er erstmals belegen, dass eine "aggressive Chirurgie" mit einem Anstieg von 12% hinsichtlich Überleben zu assoziieren ist (Munell 1968). Ebenso wie Munell 1957 unterstrich Brunschwig 1961 die Notwendigkeit einer operativen Intervention aus einem palliativen Gesichtspunkt heraus auch bei kurzer Lebenserwartung (Brunschwig 1961).

Einen Meilenstein bezüglich der operativen Behandlung des Ovarialkarzinoms stellen die Arbeiten von Griffiths dar. Er konnte erstmals mit dem von ihm beschriebenen und bis heute gültigen operativen Standard das prinzipielle Erreichen eines Tumorrestes von kleiner 1,5cm bei 75% bis 80% in einem Kollektiv von 26 Patientinnen mit einem Überlebensvorteil von 12 Monaten belegen (Griffiths et al. 1975, 1978 und 1979).

Die Annahme, dass aufgrund der besonderen Tumorbiologie des epithelialen Ovarialkarzinoms mit seinem relativ wenig Organinvasivem- und Organdestruktivem Charakter eine möglichst radikale Tumorentfernung in Verbindung mit einer postoperativen Chemotherapie die Prognose verbessert, stützt Griffiths auf Beobachtungen von Magrath beim Burkitt Lymphom. Hier führte eine operative Tumorreduktion um 90% mit nachfolgender Chemotherapie zu dem selben Ergebnis wie eine alleinige Chemotherapie bei alleinigem Befall des Knochenmarks (Magrath et al. 1974).

Die Ergebnisse von Griffiths konnten in zahlreichen retrospektiven Studien bestätigt werden (Hacker 1983, Heintz et al 1986, Kuhn et al. 1993, Makar et al. 1995, Le et al. 1997, Eisenkopp et al. 1998, Shimada et.al 1999, Tamussino et al.2001) und stellen die Grundlage der operativen Leitlinien der AGO dar (AGO Ovar 2001).

2.5.3 Operatives Vorgehen und Technik

Die Eröffnung des Abdomens erfolgt über einen Längsschnitt, der, wenn erforderlich, bis zum Xiphoid verlängert werden kann.

Danach sollte Peritonealfüßigkeit oder Aszites asserviert werden. Anschließend erfolgt die Exploration des Abdomens entsprechend dem typischen Ausbreitungsweg des Ovarialkarzinoms (kleines Becken, Kolonrahmen, parakolische Rinnen, Dünndarm mit Mesenterium, paraortale und pelvine Lymphknotenregionen, Oberbauch mit Leber, Milz, Zwerchfell beidseits). Vom rechten und linken Zwerchfell sollten Abstriche mit einem Holzspatel entnommen werden. Jede noch so kleine Veränderung muss biopsiert werden.

Nach der Exploration ist zu entscheiden ob in Abhängigkeit von der zur Verfügung stehenden Zeit und vom Allgemeinzustand der Patientin die Vorbedingungen für eine optimale Tumorreduktion erfüllt sind. Gemäß den Leitlinien bedeutet dies makroskopische Tumorfreiheit oder zumindest eine Resektion auf einen Rest von kleiner 1cm anzustreben.

Ist dies möglich, so beginnt in der Regel die Tumorreduktion mit der Omentektomie oder im kleinen Becken.

Hysterektomie und beidseitige Adnektomie sind obligate Bestandteile der Gesamtoperation. Zur besseren Übersicht empfiehlt sich ein retroperitonealer Zugang zum kleinen Becken von kranial her, wobei auch die Ureteren freigelegt werden können. Die Ovarialgefäße sollten am Abgang aus der Vena cava/renalis abgesetzt werden. Liegt ein Konglomerattumor aus Uterus, Adnexen und Sigma/Rektum vor, ist eine sogenannte "en bloc"-Resektion von dem inneren Genitale zusammen mit dem Rektosigmoid von Vorteil. Bei der Omentektomie wird die infragastrische von der infracolischen Omentektomie unterschieden, wobei letztere in der Regel nur in den frühen Stadien im Sinne eines Stagings durchgeführt werden sollte.

Bei Befall wird das Peritoneum des kleinen Beckens und der Blase reseziert. Daneben muss auch überall dort, wo makroskopisch Tumorabsiedelungen nachzuweisen

sind, das Peritoneum großzügig entfernt werden.

So ist es in einer erheblichen Zahl der fortgeschrittenen Stadien erforderlich, die Zwerchfellkuppeln zu deperitonealisieren. Bei Infiltration in die Muskulatur des Zwerchfells oder beim Einwachsen in die Pleurahöhle muss eine partielle Resektion des Zwerchfells erfolgen.

Ist die Leberkapsel diffus mit Tumorinfiltrationen übersät, so kann auch diese Kapsel wie das Peritoneum entfernt werden.

Die Entfernung der pelvinen Lymphknoten ist bei den frühen Stadien als obligat im Sinne eines adäquaten Stagings zu fordern. In den Stadien FIGO III/IV ist mindestens mit einem Befall von 60-75% der pelvinen und paraortalen Lymphknoten zu rechnen (Burghardt et al. 1991). Ob hier die Lymphonodektomie zur Prognoseverbesserung beiträgt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Bis zum Vorliegen endgültiger Ergebnisse sollten auf jedenfall suspekten Lymphknoten schon im Sinne einer optimalen Tumorreduktion auch im Retroperitonealraum entfernt und eine komplette pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden, wenn ansonsten ein Tumorrest von kleiner 1cm vorliegt (Faradi et al. 1998).

Sind Darmresektionen erforderlich, sollten in der Regel nicht mehr als eine Dünndünndarm-, beziehungsweise eine Dünndickdarm und in der Regel eine tiefe Rektumanastomose angelegt werden, um eine Kurzdarmsymptomatik zu vermeiden. Ein Kolostoma/ Enterostoma ist nach orthograder Darmspülung in weniger als 5% der Fälle erforderlich.

Mitunter ist eine Splenektomie, eine Pankreasschwanzresektion oder Magenteilresektion erforderlich um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen. Ebenso werden Segmentresektionen der Leber beschrieben.

Urologische Eingriffe sind sehr selten und kommen meist nicht durch Infiltration, sondern eher durch Kompression des Ureters zu Stande. Blasenteilresektionen werden vorgenommen, wenn so Tumorfreiheit zu erreichen ist.

Zusammenfassend stellt die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms für den gynäkologischen Chirurgen ein große Herausforderung dar. Eine interdisziplinäre Planung zusammen mit einem Abdominalchirurgen und gegebenenfalls einem Urologen erscheint ebenso unabdingbar, wie eine gute Kooperation mit der Anästhesie und der Intensivmedizin.

Die Komplikationen und die Mortalität steigen mit Zunahme der Radikalität, so dass das Ausmaß des Eingriffs einer sorgfältigen Indikationsstellung bedarf (Kuhn et al. 2001, Schneider et al. 2002).

2.5.3.1 Rezidivoperation

Eine erneute Operation ist nur dann sinnvoll, wenn folgende günstige Voraussetzungen vorliegen: initial frühes Tumorstadium, makroskopische Tumorfreiheit bei der Primäroperation, gutes Ansprechen auf die Chemotherapie, langer Abstand zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs (mindestens 18 Monate nach Primäroperation) und große Wahrscheinlichkeit erneut operativ makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen (Jänicke et al. 1992, Meier et al. 1993, Kuhn et al. 1998).

2.5.3.2 Palliative Operation

Wenn stenosierende Tumoren ohne größere Gefährdung der Patientin entfernt werden können, kommt eine palliative Operation in Betracht. Mitunter ist die Anlage einer Gastroenterostomie zur Verbesserung der Lebensqualität erforderlich. Bei Subileus besteht keine Operationsindikation, bei Ileus bleibt trotz der begrenzten Prognose oft keine andere Wahl als die erneute Operation mit dann konsekutiv häufiger Notwendigkeit Chemotherapie, die zweite Säule in der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms eines Kolostomas oder Enterostomas.

2.5.4 Geschichte der Chemotherapie

Der Versuch die Tumormasse beim epithelialen Ovarialkarzinom zu reduzieren schließt seit ca. 40 Jahren neben der Operation eine zytostatische Behandlung mit ein.

Das chemotherapeutische Regime hat hier über die Zeit einen bedeutenden Wandel erfahren. Während zunächst Monosubstanzen, vor allem Alkylantien eingesetzt wurden, wird seit Ende der siebziger Jahre eine Kombinationstherapie favorisiert, da diese zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt hat.

Weitere Fortschritte konnten mit der Einführung von Cisplatin erzielt werden. Nach-

dem randomisierte Studien die Überlegenheit einer cisplatinhaltigen Kombinationstherapie im Vergleich zu Alkylantien oder anderen, nicht-platinhaltigen Kombinationen belegen konnten, etablierte sich diese in den achtziger Jahren als neuer Standard (Neijt et al. 1984, Omura et al. 1986). An Stelle von Cisplatin wird heute Carboplatin eingesetzt, da dieses eine geringere Oto-, Neuro- und Nephrotoxizität aufweist.

Zu Beginn der neunziger Jahre wurde eine neue Zytostatikaklasse, die Taxane, eingeführt. Zwei große prospektiv randomisierte Studien konnten die Überlegenheit taxanhaltiger Schemata nachweisen. In der randomisierten GOG-Studie 111 wurde bei Patientinnen im Stadium FIGO III/IV und suboptimaler Tumorreduktion Cisplatin/Cyclophosphamid mit Cisplatin/Paclitaxel verglichen. Mit der taxanhaltigen Kombination konnte die mittlere Überlebensdauer auf 38 Monate gegenüber 24 Monate verlängert werden. Allerdings ging die bessere Wirksamkeit mit einer höheren Toxizität einher (McGuire et al. 1996). Dieses Ergebnis konnte durch eine europäisch-kanadische Intergroup-Studie bei 688 Patientinnen bestätigt werden (Piccart et al. 2000).

So gilt derzeit die Kombination Taxan plus platinhaltiges Agens als Standard in der Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, wenngleich dieses Therapiekonzept durch Die Publikation der ICON3-Daten (Paclitaxel plus Carboplatin versus entweder Carboplatin Mono oder versus Cyclophosphamid/Doxorubicin/Cisplatin bei 2074 prospektiv randomisierten Patientinnen) erneut in Frage gestellt wurde, da hier eine Platinmonotherapie äquieffektiv zur taxanhaltigen Kombination erscheint (ICON Group 2002).

2.5.5 Perspektiven und weitere Ansätze der Chemotherapie

Derzeit werden folgende Möglichkeiten zur Optimierung der Therapie überprüft:

Zum ersten, eine Erweiterung der Standardkombination um ein neues nicht kreuzresistentes Zytostatikum, simultan oder sequentiell. Hier kommen zum Beispiel Anthracycline (Epirubicin, liposomales Doxorubicin), Topoisomeraseinhibitoren (Etoposid, Topotecan), Antimetaboliten (Gemcitabine), Vincaalkaloide (Vinorelbin) und Alkylantien (Treoosulfan) in Betracht.

Zum zweiten, eine Dosisintensivierung mit Koloniestimulierenden Faktoren oder im

Rahmen einer Hochdosischemotherapie mit peripherem Stammzellsupport, beziehungsweise eine Konsolidierungstherapie.

Auch gibt es noch keine hinreichenden Ergebnisse zum Einsatz der präoperativen Chemotherapie. Hier gibt es zahlreiche retrospektiv gewonnene Hinweise, dass die Ergebnisse gegenüber dem postoperativen Standard zumindest ebenbürtig sind, aber mit einer niedrigeren postoperativen Morbidität und Mortalität einhergehen (Vergote et al. 1998, Schwarz et al. 1999, Ansquer et al. 2001, Kuhn et al. 2000). Andere Autoren kommen hier zu dem Ergebnis, dass die primäre Operation der präoperativen Chemotherapie überlegen ist (Neijt et al. 1984, Eisenkop et Spirtos 1999).

Als weiterer Ansatzpunkt ist die intraperitoneale Applikation chemotherapeutischer Medikamente zu nennen. Dieses Konzept basiert auf der Idee, das Zytostatikum in unmittelbarem Kontakt mit dem postoperativen Tumorrest, zum Beispiel kleinknotige Karzinose im Mesenterium, zu bringen, um so hohe lokale Zytostatikakonzentrationen zu erreichen. Gegenwärtig wird die Rolle der intraperitonealen Chemotherapie im Vergleich mit intravenöser Standardchemotherapie im Rahmen mehrerer Studien überprüft (Gadduci et al. 2000).

2.5.6 Chemotherapeutische Leitlinien

Zunächst ist zwischen den frühen (FIGO Ia,b,c/IIa) und späten Stadien (FIGO Ib,c/III/IV), sowie zwischen dem Früh- und Spätrezidiv zu unterscheiden. Das Frührezidiv ist als Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie beziehungsweise 18 Monate nach Primäroperation definiert.

2.5.6.1 Frühe Stadien

Bei dem chirurgischen Staging, welches den Gold-Standard für eine Stadieneinteilung als Basis zur Unterscheidung zwischen "low risk" und "high risk" Subgruppe darstellt, ist auf größte Sorgfalt zu achten, denn damit steht und fällt die sichere Vorhersage für das Auftreten eines Rezidivs (Trimbos et al. 1991).

Bei den Patientinnen mit „low risk“ Situation (FIGO Ia/b+G1), mit einer Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit von über 90%, ist keine adjuvante Therapie indiziert. Bei den Patientinnen mit „high risk“ Situation (FIGO Ia,b G2; FIGO Ic/Ila; alle G3) und einer Fünfjahresmortalität von 25% bis 30% erscheint eine Chemotherapie sinnvoll (Deppe et al. 2001).

Diese Empfehlung konnte erstmals durch den ICON1+ACTION Trial bei 925 prospektiv untersuchten Patientinnen mit einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nach fünf Jahren von 65% auf 76% und des fünf Jahres Überlebens von 75% auf 82% bestätigt werden (Vergote et al. 2001). Eine retrospektive Subgruppenanalyse durch Trimbos in diesem Kollektiv zeigt jedoch keinen Effekt bei der Gruppe, welche ein adäquates Staging erhalten hatten (Trimbos 2002).

2.5.6.2 Späte Stadien

2.5.6.2.1 Postoperative Primärtherapie

Im Stadium FIGO IIb–IV stellt Paclitaxel 175mg/m² Körperoberfläche (3h)/Carboplatin AUC 5, (1h); q21 x 6 den derzeitigen Standard in der Primärtherapie dar (AGO 2002).

2.5.6.2.2 Frührezidiv

Für die Beurteilung der zu erwartenden Effizienz einer second-line-Chemotherapie ist das Ansprechen auf eine platinhaltige Primärtherapie von entscheidender Bedeutung. Bei der Gruppe der Frührezidive (Progression innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der Primärtherapie oder primär fehlendes Ansprechen) ist von einer Platinresistenz auszugehen. Da in dieser Situation definitiv keine Heilung zu erwarten ist, ist bei der Behandlung vor allem auf den Erhalt der residualen Lebensqualität zu achten. Zur Vermeidung von Toxizität ist eine Monotherapie vorzuziehen. Es gibt eine Reihe von Substanzen wie Topotecan, liposomales Doxorubicin, Treosulfan, Gemcitabin, Tamoxifen und andere, die mit einer Ansprechrate von 19% bis 40% aufwarten können (Deppe et al. 2001).

2.5.6.2.3 Spätrezidiv

Es gibt kaum prospektiv randomisierte Studien, die sich mit der Frage Chemotherapie bei Spätrezidiv auseinandersetzen, obwohl die meisten Patientinnen in diese Situation kommen (Rezidiv sechs Monate und später nach Abschluß der Primärtherapie).

Je nach individueller Situation ist eine Rezidivoperation zu erwägen (vergleiche 2.5.3.1.). Daneben sprechen mit zunehmendem Abstand zur Primärtherapie akzeptable Remissionsraten für den erneuten Einsatz von platinhaltigen Substanzen oder bei noch wenig ausgeprägter Neurotoxizität auch von Taxanen (Markmann et al. 1991).

Eine Auswertung von du Bois von 366 Studien mit 13584 Patientinnen zeigt die höchste Responderate bei den Taxanen und Cis/Carboplatin mit ca. 30%, eine mittlere Responderate bei Topotecan, Vinorelbin, Etoposid, Anthracyclinen mit ca. 20% und eine schlechte Responderate von Gemcitabin, Treosulfan mit ca. 15%, beziehungsweise mit 5-FU von 10% (du Bois et al. 2000).

Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie ist nicht gesichert.

Die Entscheidung welche Therapieform im individuellen Fall gewählt wird richtet sich, wie auch beim Frührezidiv, vor allem nach dem Allgemeinzustand der Patientin und nach der Toxizität.

2.6. Fragestellung

Unser eigenes Kollektiv soll nach einer allgemeinen Beschreibung hinsichtlich folgender Fragen untersucht werden:

- In wie weit wurde der unter 2.5.3. beschriebene operative Standard erfüllt?
- Was für Überlebens/ Rezidivraten konnten erreicht werden?
- Durch welche Faktoren werden die Überlebens/ Rezidivraten beeinflusst?
- Ist der Ansatz der maximalen operativen Zytoreduktion mit der damit verbundenen Morbidität gerechtfertigt?
- Gibt es Grenzen hinsichtlich dem Ausmaß der Operation?

Im Fokus steht hier die Indikationsstellung des Zwerchfell- und des Oberbaucheingriffs, der Lymphknotendissektion und der Operation im Tumorstadium FIGO IV.

- Ist der Ansatz einer präoperative Chemotherapie als Alternative weiter zu verfolgen?

3. Patientenkollektiv und Methoden

3.1. Informationsquelle und Datenbasis

In der Frauenklinik der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf wurden vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2001 132 Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinom primär operiert, wie die Abbildung 1 zeigt.

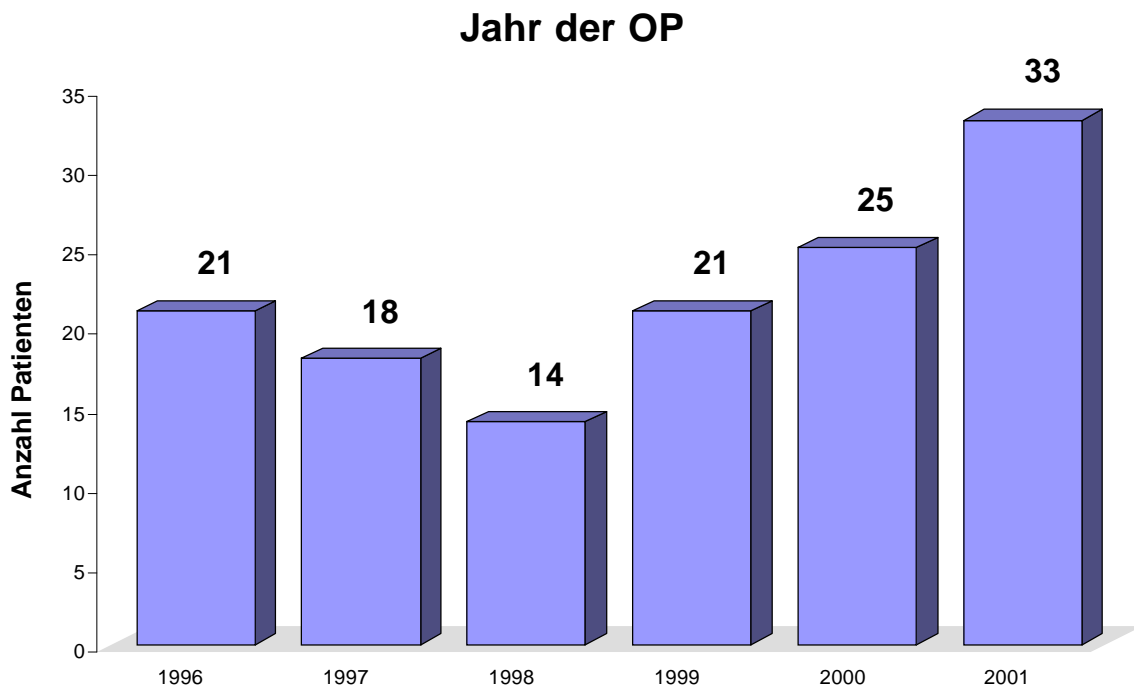


Abbildung 1 Überblick über die Patienten je nach Jahr der Operation

Die Stadieneinteilung erfolgte entsprechend der unter 2.3.3. aufgeführten FIGO-Klassifikation von 1997. Aufgrund des subtil und standardisiert erhaltenen intraoperativen Befundes mit Dokumentation im OP-Bericht und in Skizzen teilt sie sich, wie Abbildung 2 zeigt, in folgende FIGO Subgruppen auf.

FIGO-Stadium

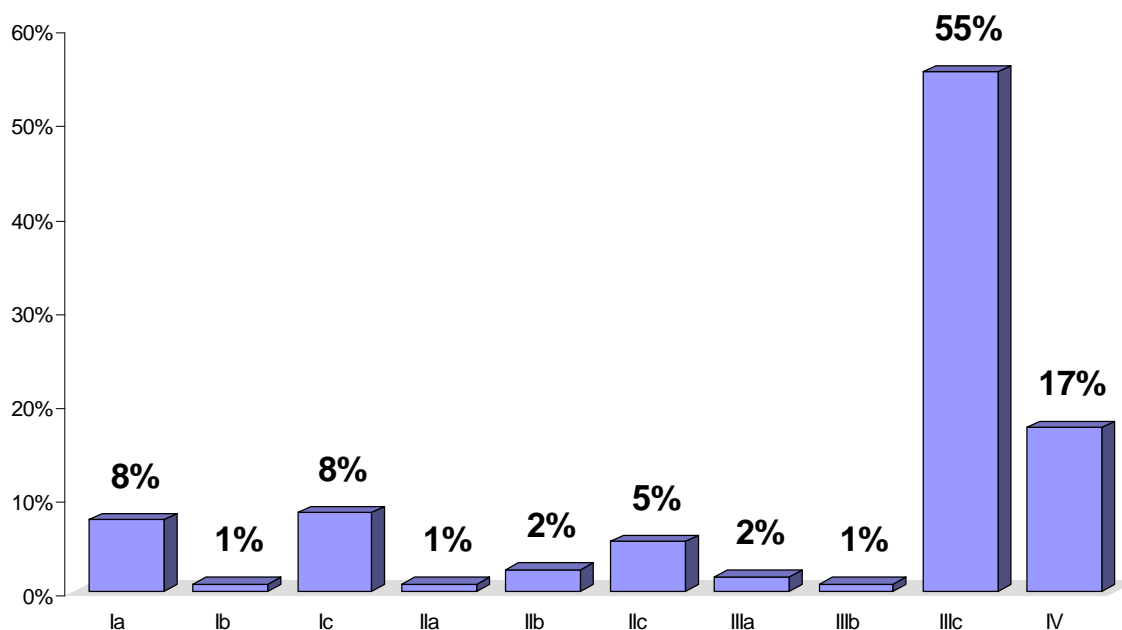


Abbildung 2: Überblick über die FIGO-Stadien

Die histologische Befundung sowie die Beurteilung des Malignitätsgrades erfolgte am Institut für Pathologie/ Abteilung für Gynäkopathologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf.

Nichtepitheliale Ovarialmalignome und LMP-Karzinome des Ovars sind in diesem Kollektiv nicht berücksichtigt.

Bei den Operationen wurde nach der unter 2.5.3. beschriebenen Technik vorgegangen. Ziel war die vollständige Tumorentfernung beziehungsweise ein adäquates Staging. Um ein möglichst komplette Tumorsektion zu erreichen waren teilweise sehr radikale Operationen bis hin zum ausgedehnten Oberbaucheingriff, mit zum Beispiel Lebersegmentresektion, Milz- und Pankreasschwanzresektion erforderlich. Stomata wurden im Hinblick auf die Lebensqualität, wenn möglich vermieden. Darüber hinaus erfolgte die pelvine und paraortale Lymphonodektomie regelhaft, so fern es der intraoperative Zustand der Patientin erlaubte und makroskopische Tumorfreiheit erreichbar war.

Die Operationen wurden in der Regel interdisziplinär durch ein gleichbleibendes Team aus in der gynäkoonkologischen Op-Technik erfahrenen Gynäkologen, Abdominalchirurgen und Anästhesisten vorgenommen.

Postoperativ wurde in den frühen Stadien eine Chemotherapie individuell, gemäß den Empfehlungen einer interdisziplinären onkologischen Konferenz der Frauenklinik, in der jede Patientin vorgestellt wurde, (Gynäkologen, internistische Onkologen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Pathologen) angeschlossen. Diese Empfehlungen stehen grundsätzlich mit den unter 2.6.3.1. beschriebenen Ausführungen in Einklang. In den Stadien FIGO III/IV wurde im allgemeinen gemäß 2.6.3.2.1. eine Kombinationstherapie mit Carboplatin/ Taxol durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen, wie weit fortgeschrittenes Alter oder sehr schlechter Allgemeinzustand vorlagen. Ein Teil der Patientinnen konnte in das Ovar 5- und das Ovar 7-Protokoll der AGO, oder in die Hochdosis Pilot Studie von Möbus eingebracht werden.

Nach Abschluß der Primärtherapie stellte sich ein großer Teil der Patientinnen regelmäßig im Rahmen der Nachsorge in der Poliklinik der Frauenklinik vor. Die Nachsorge der übrigen Patientinnen wurde von niedergelassenen Kollegen übernommen. Ebenso wurden die meisten Patientinnen mit Rezidiv kontinuierlich im Rahmen der palliativen Chemotherapie, beziehungsweise der supportiven Therapie, tagesklinisch und stationär weiter betreut.

3.2. Dokumentation und Datenverarbeitung

Zur genauen Datenerfassung standen Computermasken zur Verfügung, mit deren Hilfe die patientinnenrelevanten Angaben über Operation, FIGO- Stadium, Histologie, postoperativen Verlauf, Chemotherapie und ähnliches erfasst wurden (OV.CA Programm, Betriebssystem DOS 5, Datenbanksystem Fox Pro 2.0 EXE, Programm D:/OVCA/PRG/OVCA, © 1996: Prochoska DP, Prof. Jänicke, Prof. Kuhn, Version 5,0).

Die Daten konnten durch die Patientenakten einschließlich eines Operations- und pathologischen Berichts, durch die Nachsorgeakten oder aber durch den direkten telefonischen Kontakt mit den niedergelassenen Kollegen, beziehungsweise mit den Patientinnen selbst gewonnen werden. So konnten alle Patientinnen komplett erfasst werden und eine aktuelle Nachbeobachtung im Zeitraum 01.01.2002 bis 30.04.02 erhoben werden.

Aus Gründen der Fallzahl und zur besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Literatur werden, wie allgemein üblich, im folgenden die Kollektive FIGO I/II und III/IV jeweils als gesonderte Gruppe betrachtet.

Um die Daten besser handhaben zu können, wurde eine relationale Datenbank verwendet (Microsoft ACCESS® 2000 als Front-End, während die Rohdaten über ODBC-Treiber in die Statistik-Software eingelesen wurden).

Die statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS 9.0.1 sowie alternativ mittels SAS Version 8 durchgeführt.

3.2.1 Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren

Im Rahmen der vorliegenden Analysen wurden - je nach Fragestellung - die folgenden Kennwerte angegeben:

- bei Häufigkeitsdaten waren dies absolute und relative Häufigkeiten (% Werte)
- bei metrischen Daten waren dies das arithmetische Mittel, als Maß für Variabilität die Standardabweichung, das Minimum und Maximum, die Fallzahl, sowie die Perzentilen.
- die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verwendeten statistischen Rechenverfahren. Ohne Ausnahme werden alle statistischen Tests rein explorativ eingesetzt. Insofern haben alle Befunde keinen „beweisenden“ oder „konfirmativen“ Charakter.

Tabelle 2: Überblick über die explorativ verwendeten statistischen Verfahren (Quellenangabe der Original-, d.h. Primärliteratur in Sachs, 1992; die zitierten Tests wurden jedoch unter Zuhilfenahme der folgend angegebenen Quellen gerechnet)

Test	Zielsetzung
Mann-Whitney-U-Test (Sachs, 1992)	Vergleich und Bewertung von Unterschieden zweier Gruppen in Parametern, die stetige Daten enthalten
Chi ² -Test, Fisher-Yates-Test (Bortz, 1990)	Prüfung von Unterschieden bei Häufigkeitsdaten (z.B. Prüfung, ob Unterschiede in Prozentwerten bestehen)
Wilcoxon-Test (Bortz, 1992)	Vergleich und Bewertung von Unterschieden zweier Meßpunkte in Parametern, die stetige Daten enthalten
Korrelationskoeffizient Nach Spearman (Sachs, 1992)	Korrelation von Daten, ohne daß eine Annahme hinsichtlich der Verteilungsform gemacht werden muß (z.B. Normalverteilung) Statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten (als r bezeichnet) können wie folgt bewertet werden: $r \geq 0.70$ hohe oder sehr gute Korrelation (ausreichend für Individualprädiktionen mit mäßigem Prädiktionsfehler) $r \geq 0.50$ gute Korrelation (ausreichend für Gruppenprädiktionen) $r < 0.50$ moderate oder niedrige Korrelation (nicht ausreichend für eine Prädiktion) Auch das Vorzeichen des Koeffizienten ist wichtig: positiver Koeffizient $r > 0$: gleichläufiger oder „größer-größer“ Zusammenhang negativer Koeffizient $r < 0$: gegenläufiger oder „kleiner - größer“ Zusammenhang Wertebereich des Korrelationskoeffizienten: -1 bis +1
Logistische Regression (Agresti, 1990)	Multivariates Verfahren zur Prädiktion eines Risikos aus mehreren Parametern
Methode nach Kaplan und Meier (Originalarbeit 1958, bessere Darstellung Cox, 1984)	Ein Verfahren zur Analyse von Latenzen eines Ereignisses (Tod, Progression) und Beschreibung des Ereignisverlaufes. Das Ereignis kann nur zusammen mit dem zeitlichen Aspekt (der Auftretenslatenz des Ereignisses) interpretiert werden.
Regression nach Cox (Cox, 1984)	Multivariates Verfahren zur Prädiktion eines Risikos aus mehreren Parametern, wobei zeitliche Auftretenslatenzen berücksichtigt werden. Aus einer Liste von Parametern können prädiktive Parameter extrahiert werden.

3.2.2 Hinweise zur statistischen Symbolik

Explorativ berechnete statistische Signifikanzen werden stets mittels sogenannter p-Werte gekennzeichnet. Der Bewertungsmaßstab ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Kennzeichnung der explorativen Signifikanzen (Sachs, 1992, S. 188)

Symbol	Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung
n.s.	$p > 0.05$	nonsignifikanter Unterschied zwischen Gruppen
*	$p \leq 0.05$	signifikanter Unterschied
**	$p \leq 0.01$	hochsignifikanter Unterschied
***	$p \leq 0.001$	hochsignifikanter Unterschied (gleiche Formulierung wie bei $p \leq 0.01$)

Anmerkung: Das "p" steht für "probability". Der p-Wert bezieht sich auf eine Nullhypothese (z.B. „kein Zusammenhang“ oder „kein Unterschied“). Diese vermutet man vorerst als wahr. Geringe p-Werte führen zur Ablehnung der Nullhypothese und machen eine Alternative („signifikanter Zusammenhang“, „signifikanter Unterschied“) plausibel

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse zum Tumorstadium FIGO I und II

4.1.1 Beschreibung wichtiger Merkmale der Kollektive FIGO I/II

4.1.1.1 Anzahl der Patientinnen

Die Tabelle 4 zeigt, dass unter Patienten mit FIGO I, II Schwerpunkte Ia und Ic vorherrschen. Allerdings sind die Fallzahlen nicht optimal, so daß die prozentualen Anteile nur vorsichtig verallgemeinert werden dürfen.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit FIGO I, II

FIGO-Stadium	Datenbasis	%
Ia	10	30%
Ib	1	3%
Ic	11	33%
IIa	1	3%
IIb	3	9%
IIc	7	21%
Gesamt	33	100%

4.1.1.2 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 3.14 Jahre, wie die Tabelle 5 zeigt.

Tabelle 5: Deskriptive Statistiken zur Nachbeobachtungszeit

	Min.	Median	Max.	Datenbasis
Nachbeobachtungszeit (Jahre)	0.39	3.14	6.03	33

4.1.1.3 Alter

Der Schwerpunkt der Altersverteilung des FIGO I,II Kollektivs lag im Bereich von 40 bis 69 Jahren mit einem Gipfel im Intervall von 40-49 Jahre. Die jüngste Patientin war 19 Jahre alt, die älteste war 83 Jahre alt. Das Alter lag im Median bei 50 Jahren, wie die Abbildung 3 zeigt.

Die Altersverteilung

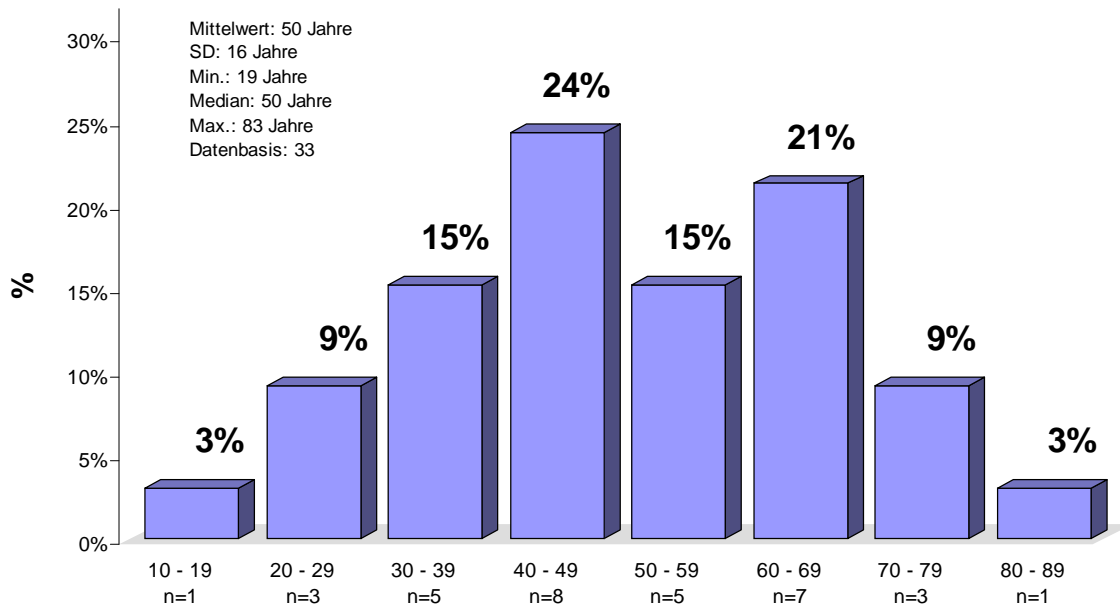


Abbildung 3: Überblick über die Verteilung der Altersdaten, Datenbasis: n=33

4.1.1.4 Durchgeführte OP-Prozeduren

Ein Blick auf die durchgeführten OP-Prozeduren in Abbildung 4 zeigt, dass nahezu bei 90% der Patientinnen ein korrektes Staging, einschließlich Omentektomie und Lymphonodektomie durchgeführt werden konnte.

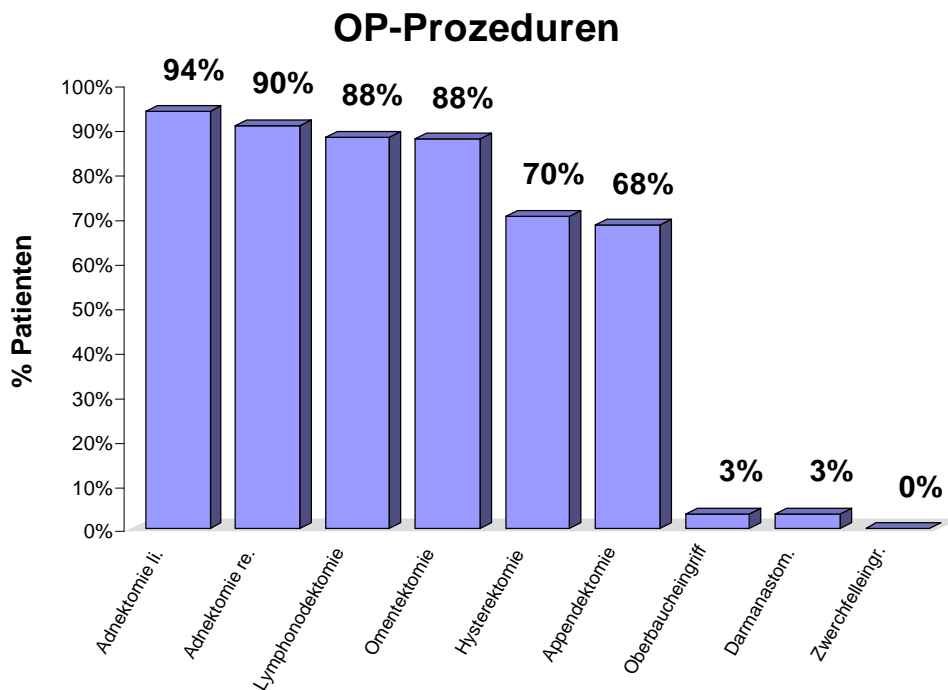


Abbildung 4: Überblick über die Verteilung der OP-Prozeduren

Die Tabelle 6 faßt die Zahlen im Überblick zusammen.

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der OP-Prozeduren (da für einige der OP-Prozeduren stationäre Daten, wie z.B. Aufenthaltsdauer, berechnet werden, werden frühere Prozeduren nicht, sondern nur aktuelle Prozeduren gewertet)

OP-Prozeduren	%	bei Pat.	Datenbasis
Adnektomie li.	94%	29	31
Adnektomie re.	90%	28	31
Lymphonodektomie	88%	29	33
Omentektomie	88%	21	24
Hysterektomie	70%	21	30
Appendektomie	68%	17	25
Oberbaucheingriff	3%	1	33
Darmanastom.	3%	1	33
Zwerchfelleingr.	0%	0	33

Datenbasis: n=33. Prozentwerte gerundet.

Als Gründe für ein inkomplettes Staging sind Alter und Allgemeinzustand der Patientin, Bein/Beckenvenenthrombose mit begleitendem Endometriumkarzinom und Wunsch der Patientin zu nennen.

4.1.1.5 Weitere Merkmale der Operation

Weitere Merkmale der Operation wie postoperativer stationärer Aufenthalt Verbrauch an EK`s und FFP`s finden sich in Tabelle 7. Die durchschnittliche OP-Zeit betrug 209 (\pm 80) Minuten. Die Patientinnen waren weit weniger als einen Tag auf der Intensivstation 0.2 (\pm 0.4) Tage. Die Zahl der ernstesten Komplikationen ist außerordentlich gering. Insgesamt traten lediglich eine Wundheilungsstörung, zwei Thrombosen und drei Lymphozelen auf. Keine Patientin verstarb an den Folgen des Eingriffs.

Tabelle 7: Weitere Merkmale der Operation

	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.	Datenbasis
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	209	80	55	190	400	33
Tage auf Intensivstation	0.2	0.4	0	0	1	33
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	17.4	6.1	9	18	32	33
Anzahl der Erykonzentrate	1.7	2.6	0	0	8	33
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	1.8	4.0	0	0	16	33

4.1.1.6 Histologischer Typ

Der häufigste histologische Ttyp war serös papillär, wie die Abbildung 5 zeigt.

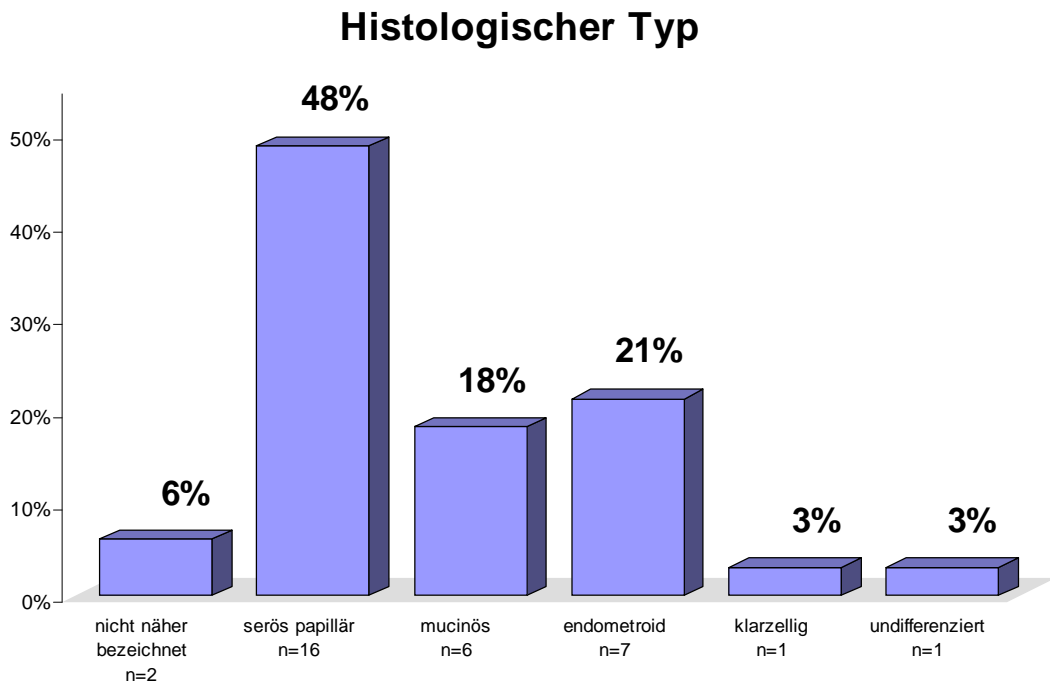


Abbildung 5: Überblick über die histologischen Typen, Datenbasis: n=33

4.1.1.7 Histologisches Grading

Ein Blick auf die Häufigkeitsverteilung der Gradings zeigt einen Schwerpunkt beim Grading 1, seltener Grading 2 oder 3, wie die Abbildung 6 zeigt.

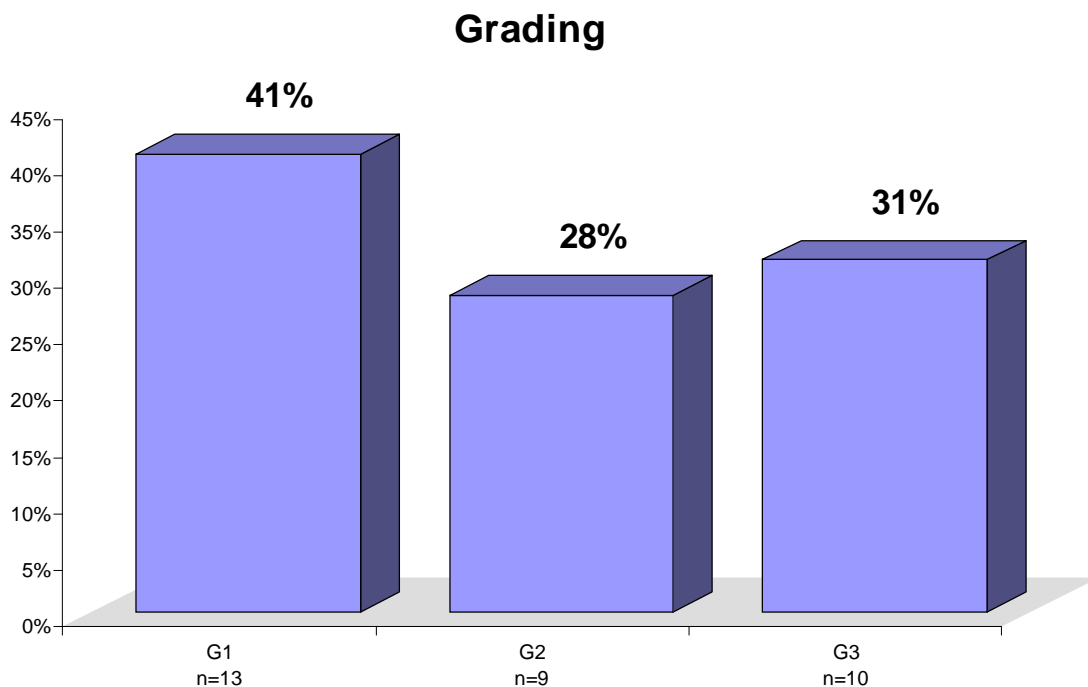


Abbildung 6: Überblick über die Gradings, Prozentwerte ganzzahlig gerundet (Datenbasis: n=33. Werte nicht verfügbar: Grading n=1.)

4.1.1.8 Tumormarker CA-125 präoperativ und postoperativ

Ein Blick auf das Änderungsverhalten von CA-125 (vergleiche die Medianwerte in Abbildung 7 und in Tabelle 8) zeigt deutliche und statistisch hochsignifikante Rückgänge (überprüft mittels Wilcoxon-Sign-Rank-Test).

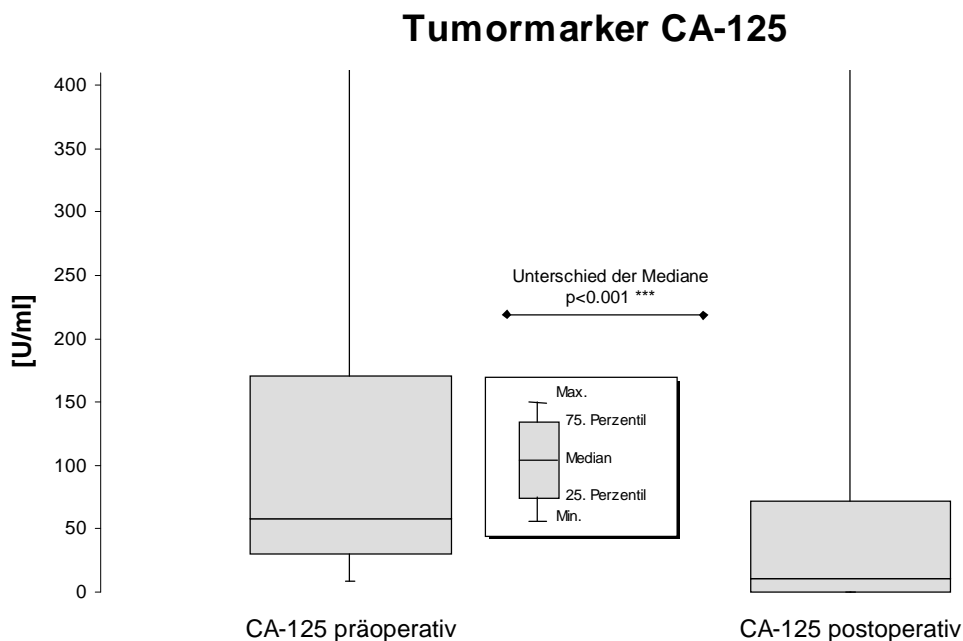


Abbildung 7: Vergleich im Tumormarker CA-125 [U/ml]. Statistische Prüfung auf Unterschied mittels Wilcoxon-Sign-Rank-Test (Bortz, 1992). p-Werte < 0.05 weisen auf explorativ signifikant unterschiedliche Werte hin. n.s. = non signifikant, * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001.

Tabelle 8: Deskriptive Statistiken Tumormaker CA- 125 [U/ml] präoperativ und postoperativ

Tumormarker CA-125[U/ml]						
Tumormarker CA-125	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	Datenbasis
CA-125 präoperativ	9	31	58	171	1778	31
CA-125 postoperativ	0	0	11	72	1410	26

Datenbasis: n=33. Werte nicht verfügbar: CA-125 präoperativ n=2, CA-125 postoperativ n=7.

4.1.1.9 Die Aszitesmenge

In 76% der Fälle war kein Aszites zu beobachten, wie die Abbildung 8 zeigt.

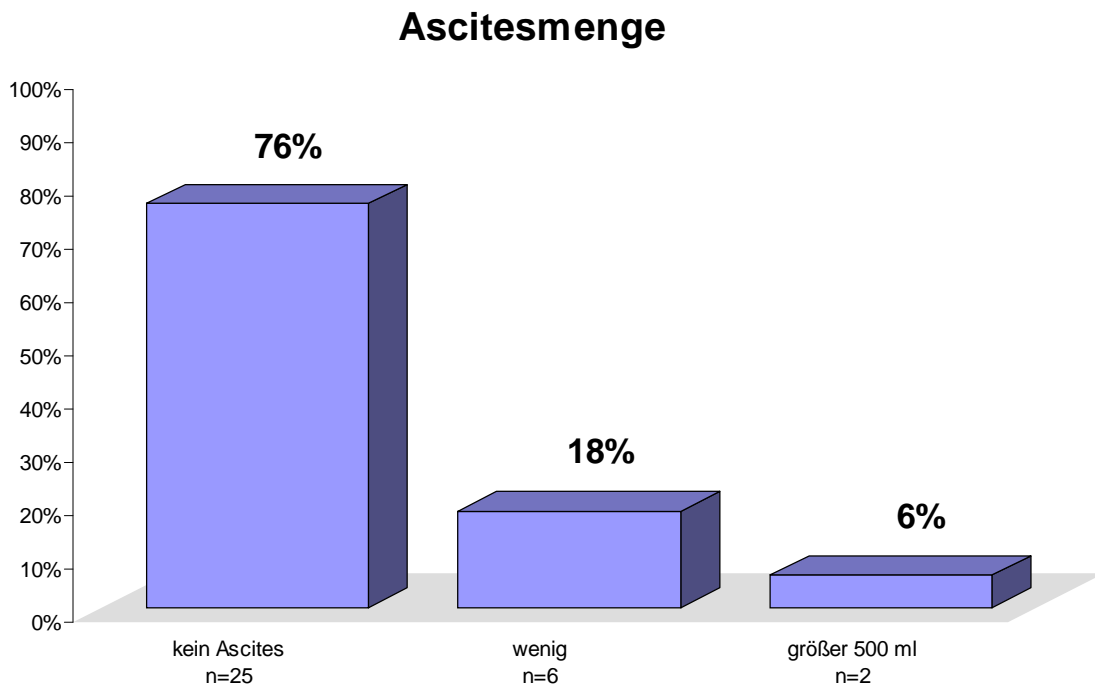


Abbildung 8: Überblick über die Aszitesmenge

4.1.1.10 Anzahl und Art der adjuvanten Chemotherapie

In knapp der Hälfte der Fälle wurde eine adjuvante Chemotherapie mit in der Regel vier Zyklen durchgeführt, wie aus Tabelle 9 und Tabelle 10 zu ersehen ist.

Tabelle 9: Zur adjuvanten Chemotherapie

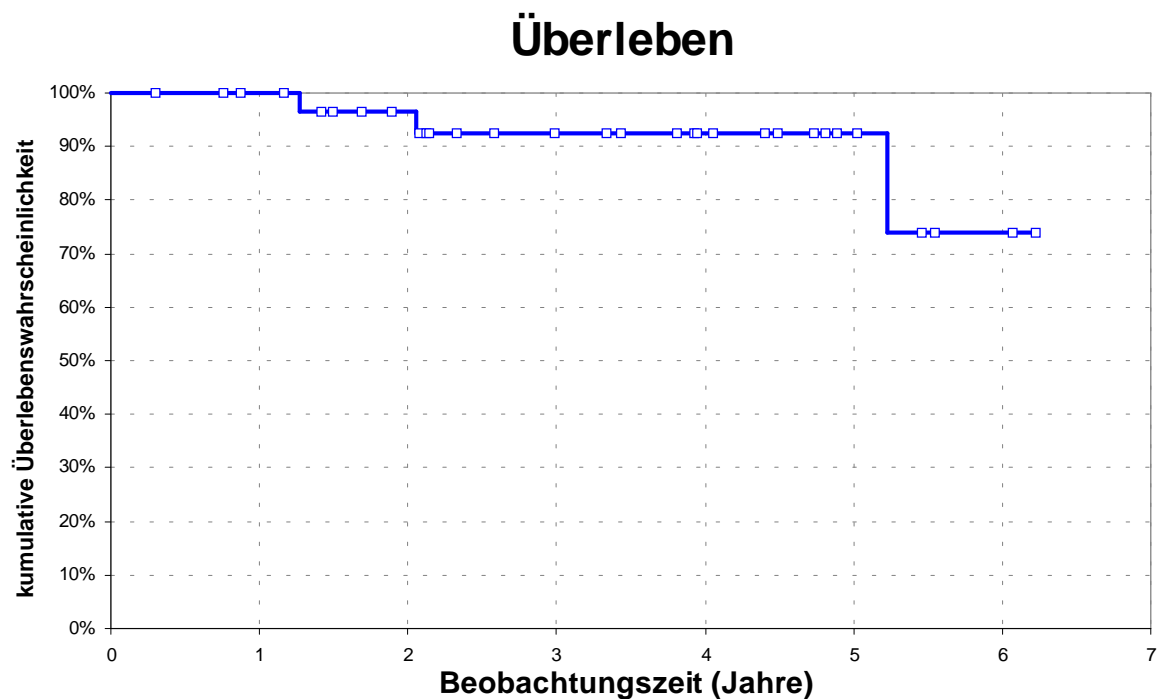
Art der Chemotherapie	%	Datenbasis
Carboplatin/Epirubicin	18%	6
keine	58%	19
Taxol/Carboplatin	24%	8
Gesamt	100%	33

Tabelle 10: Zur Zahl der Zyklen bei der adjuvanten Chemotherapie)

	Mittelwert	SD	Min.	Max.	Datenbasis
Zahl der Zyklen	4.4	1.5	1	6	14

4.1.2 Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall (Kaplan-Meier-Schätzer)

Ein Blick auf die Überlebensraten und auf die Raten rezidivfreier Patientinnen (Abbildung 9 Tabelle 11) zeigt hohe Überlebensraten (z.B. ein 5-Jahresüberleben von 92%). Das Rezidivrisiko liegt erwartungsgemäß höher, denn die 1-Jahres-Rate, rezidivfrei zu bleiben liegt bei 93%, die 5-Jahresrate bei 74% wie die Tabelle 11 zeigt. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit beziehungsweise die kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit wird in Abbildung 9 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Diese berücksichtigen heterogene Nachbeobachtungszeiten explizit.



Rezidivfreiheit

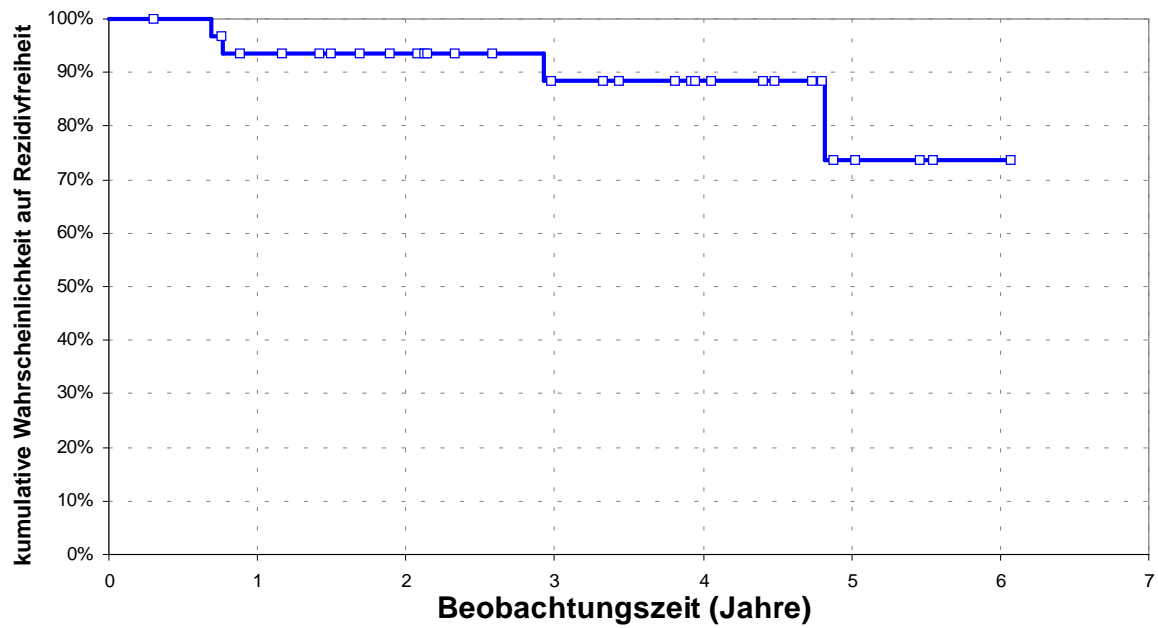


Abbildung 9: Überlebens- und Rezidivverläufe nach der Methode von Kaplan-Meier (Vierecke: zensierte Patienten, d.h. bei Ende der Beobachtung am 01.04.2002 noch lebende Patienten)

Tabelle 11: Deskriptive Statistiken zum Überleben und zu Rezidiven

Überlebensstatus				kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit						
Fälle	Todesfälle	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
33	3	30	91%	6.2 J.	6.2 J.	5.2 J.	100%	97%	93%	93%

Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
Fälle	Rezidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
33	4	29	88%	6.1 J.	6.1 J.	4.8 J.	94%	94%	88%	74%

Die drei Todesfälle sind durch die Grunderkrankung erklärbar, wobei bei einer Patientin zusätzlich ein Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IIb vorlag. Die Überlebenszeit der drei verstorbenen Patientinnen lag bei 16, 21 und 69 Monaten. Die rezidivfreie Zeit bei 8, 9 und 30 Monaten. Zwei Patientinnen sind erneut operiert worden. Eine weitere Beschreibung zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Details verstorbener/ rezidivrelittener Patientinnen

Alter	FIGO	rezidivfreie Zeit [Monate]	Überlebenszeit [Monate]	Histologie	Grading	Aszites	CA 12-5	postop. Chemotherapie	Rezidiv-Op
50 J.	Ia u. Endometrium-Karzinom IIb	8	16	endometroid	2	nein	22 U/ml	nein	nein
19 J.	Ic	16	21	undifferenziert	3	nein	42 U/ml	nein (von Pat. abgelehnt)	ja
46 J.	IIa	30	69	serös papillär	3	nein	169 U/ml	ja (Carboplatin/Endoxan)	ja
42 J.	IIa	41	bisher 64	serös papillär	3	ja >500ml	1251 U/ml	ja (Carboplatin/Endoxan)	ja

4.1.3. Prüfung überlebens- und rezidivrelevanter Prognosefaktoren

Die Prüfung auf überlebens- und rezidivrelevante Prognosefaktoren konnte fallzahlbedingt nicht durchgeführt werden, da sich insgesamt nur 3 Todesfälle und 4 Rezidive fanden.

4.2. Das Tumorstadium FIGO III und IV

4.2.1 Beschreibung des Kollektivs

4.2.1.1 Anzahl der Patientinnen

Der Schwerpunkt der Verteilung bei den insgesamt 99 Patientinnen mit FIGO III/IV liegt im Stadium IIIc und IV, wie die Tabelle 13 zeigt.

Tabelle 13: Zur Zahl der Patientinnen mit FIGO III, IV

FIGO-Stadium	Datenbasis	%
IIIa	2	2%
IIIb	1	1%
IIIc	73	74%
IV	23	23%
Gesamt	99	100%

4.2.1.2 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median etwa 1 $\frac{3}{4}$ Jahre (Tabelle 14).

Tabelle 14: Zur Nachbeobachtungszeit, deskriptive Statistiken

	Min.	Median	Max.	Datenbasis
Nachbeobachtungszeit (Jahre)	0.02	1.74	5.96	99

Datenbasis: n=99

4.2.1.3 Alter

Hinsichtlich des Alters war ein klarer Schwerpunkt zwischen 60-69 Jahren erkennbar, wie die Abbildung 10 zeigt. Das Alter betrug im Median 60 Jahre.

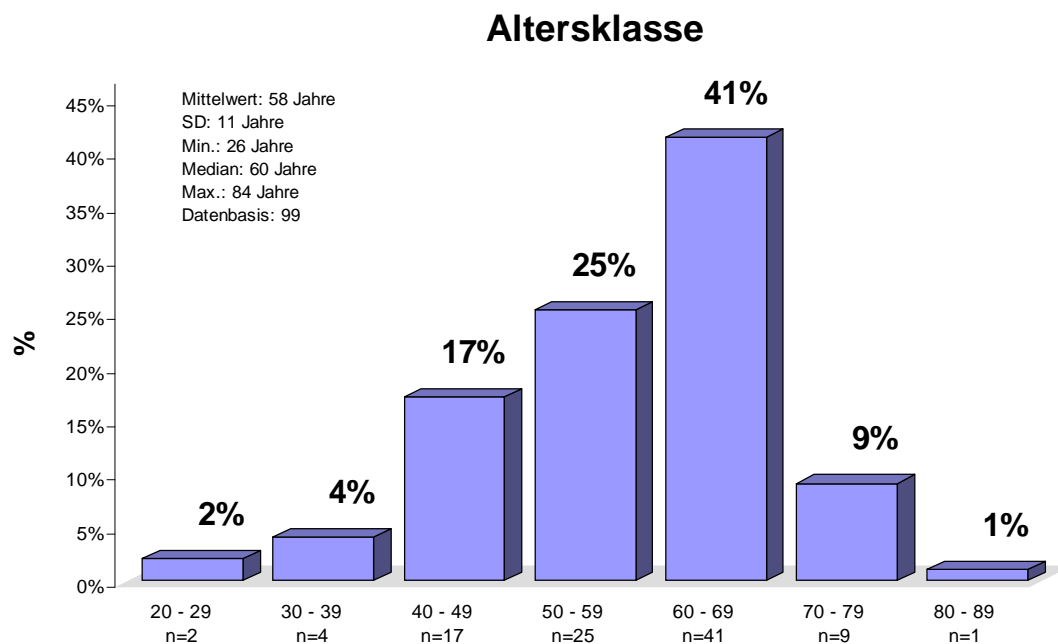


Abbildung 10: Deskriptive Statistiken zum Alter der Patientinnen

4.2.2 Durchgeführte OP-Prozeduren

Die Abbildung 11 und die Tabelle 15 gibt einen Überblick über die durchgeführten Prozeduren.

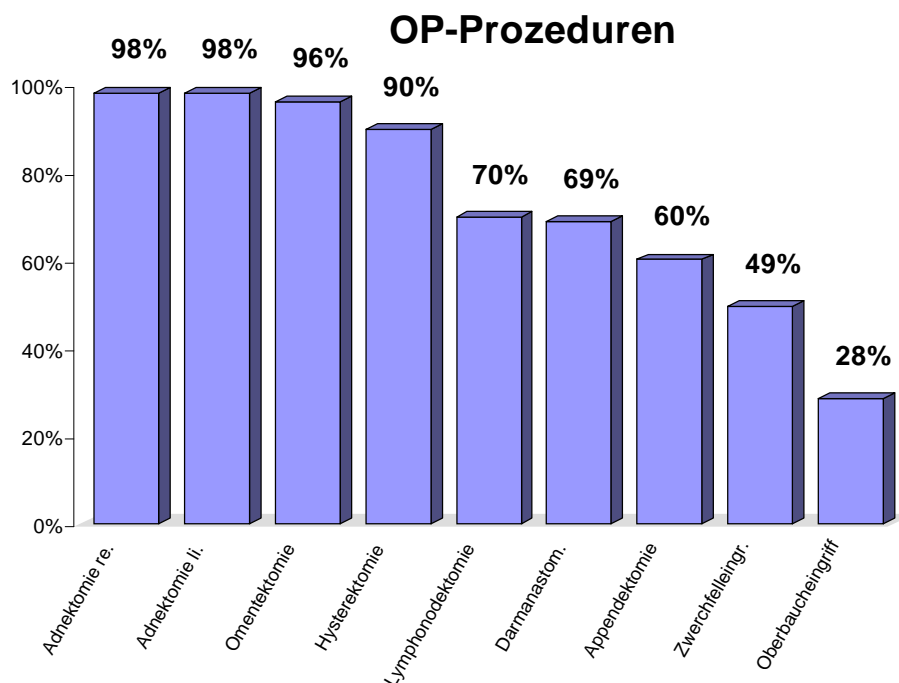


Abbildung 11: Häufigkeit der aktuell durchgeführten OP-Prozeduren

Tabelle 15: Deskriptive Statistiken zu den OP-Prozeduren

OP-Prozeduren	%	bei Pat.	Datenbasis
Adnektomie re.	98%	93	95
Adnektomie li.	98%	87	89
Omentektomie	96%	91	95
Hysterektomie	90%	69	77
Lymphonodektomie	70%	69	99
Darmanastom.	69%	68	99
Appendektomie	60%	42	70
Zwerchfelleingr.	49%	49	99
Oberbaucheingriff	28%	28	99

Details der aktuell durchgeführten OP-Prozeduren können den folgenden Tabellen entnommen werden. Zusätzlich werden die schon früher durchgeführten OP-Prozeduren mit angeführt. In der Regel wurde das Netz infragastrisch (91 Patientinnen), in der Ausnahme infracolisch (4 Patientinnen) entfernt. Vier mal wurde keine Omentektomie durchgeführt. Als Oberbaucheingriff ist die Resektion von Leberparenchym und oder Milz und Pankreasschwanz definiert.

Tabelle 16: Zu den aktuell durchgeführten OP-Prozeduren (Details)

Zahl der Darmanastomosen	Datenbasis	%
keine	31	31%
eine	47	47%
zwei oder mehr	16	16%
Kolostoma / Ileostoma	5	5%
Gesamt	99	100%

Hysterektomie	Datenbasis	%
nein	8	8%
ja	69	70%
früher	22	22%
Gesamt	99	100%

Adnektomie rechts	Datenbasis	%
nein	2	2%
ja	93	94%
früher	4	4%
Gesamt	99	100%

Adnektomie links	Datenbasis	%
nein	2	2%
ja	87	88%
früher	10	10%
Gesamt	99	100%

Appendektomie	Datenbasis	%
nein	28	28%
ja	42	42%
früher	29	29%
Gesamt	99	100%

Omentektomie	Datenbasis	%
nein	4	4%
ja	91	92%
früher	4	4%
Gesamt	99	100%

Zwerchfelleingriff	Datenbasis	%
nein	50	51%
rechts	24	24%
beidseits	15	15%
rechts vollständig	6	6%
rechts partiell	3	3%
links vollständig	1	1%
Gesamt	99	100%

Tabelle 17: Zu den durchgeführten OP-Prozeduren (Details)

Lymphonodektomie	Datenbasis	%
nein	30	30%
pelvin beidseits	2	2%
paraaortal	4	4%
pelvin und paraaortal beidseits	57	58%
Lymphknotensampling	5	5%
pelvin ipsilateral	1	1%
Gesamt	99	100%

Oberbaucheingriff	Datenbasis	%
kein Eingriff	71	72%
Oberbaucheingriff	28	28%
Gesamt	99	100%

4.2.3 Weitere Merkmale der Operation

Weitere Merkmale der Operation listet die Tabelle 18, wie die Tatsache, dass die OP-Zeit im Durchschnitt 348 Minuten betrug (± 108 Minuten), d.h. nahezu 6 Stunden.

Tabelle 18: Weitere Merkmale der Operation

	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.	Datenbasis
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	348	108	85	360	580	96
Tage auf Intensivstation	1.8	3.3	0	1	23	98
Beatmungszeit (Tage)	0.8	2.7	0	0	22	89
Dauer Bülau-Drainage (Tage)	3.2	4.1	0	3	25	67
Gesamter postop. stat. Aufenthalt	25.8	12.2	0	23	75	98
Tage Intensivstation bei PrimärOP	2.0	3.3	0	1	23	98
Anzahl der Erykonzentrate	5.9	4.1	0	5	19	96
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	11.4	10.2	0	10	40	96

4.2.4 Histopathologische Merkmale

4.2.4.1 Histologischer Typ

Der histologische Typ war in den meisten Fällen serös papillär, wie die Abbildung 12 zeigt. Andere Typen traten vergleichsweise selten auf.

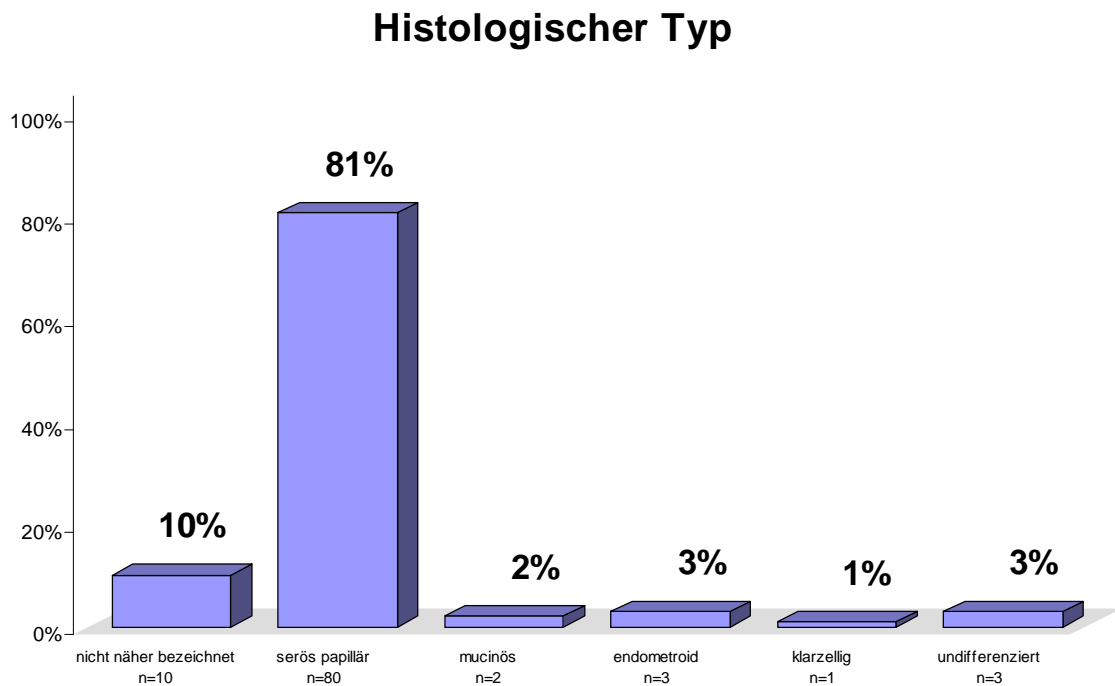


Abbildung 12: Zum histologischen Typ

4.2.4.2 Histologisches Grading

Ein klarer Schwerpunkt dieses Kollektivs lag bei dem Grading 3, wie die Abbildung 13 zeigt. Mehr als $\frac{2}{3}$ der Patientinnen (71%) hatten diese Einstufung.

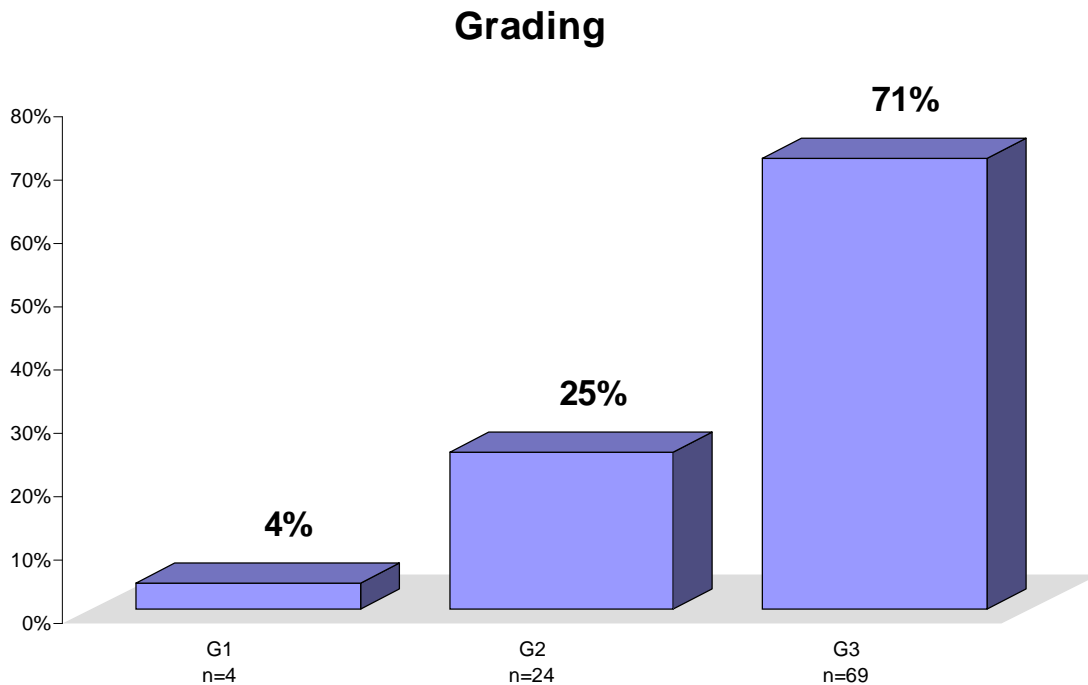


Abbildung 13: Zur Verteilung der Gradings (Datenbasis: n=99. Werte nicht verfügbar: n=2.)

4.2.4.3 Lymphknotenstatus N0/N1

Der Lymphknotenstatus war bei nahezu $\frac{2}{3}$ der lymphonodektomierten Patientinnen (65%) positiv, wie die Abbildung 14 zeigt.

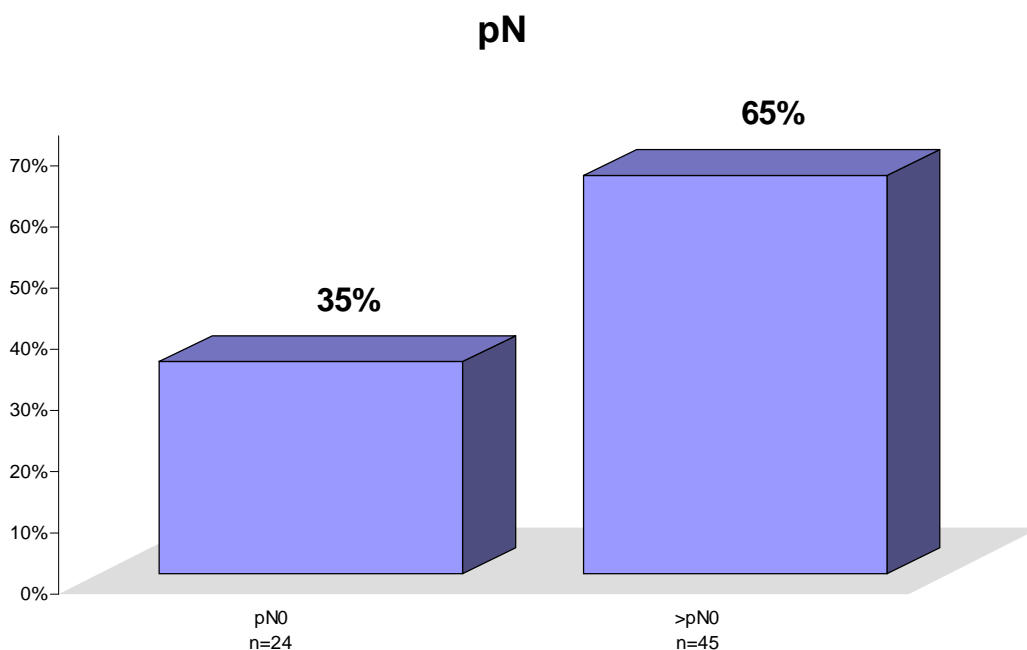


Abbildung 14: Zum Lymphknotenstatus (Datenbasis: n=99. Werte nicht verfügbar: pN n=30.)

4.2.4.4 Lymphangiosis carcinomatosa

68% der Patientinnen hatten eine Lymphangiosis carcinomatosa, siehe Abbildung 15.

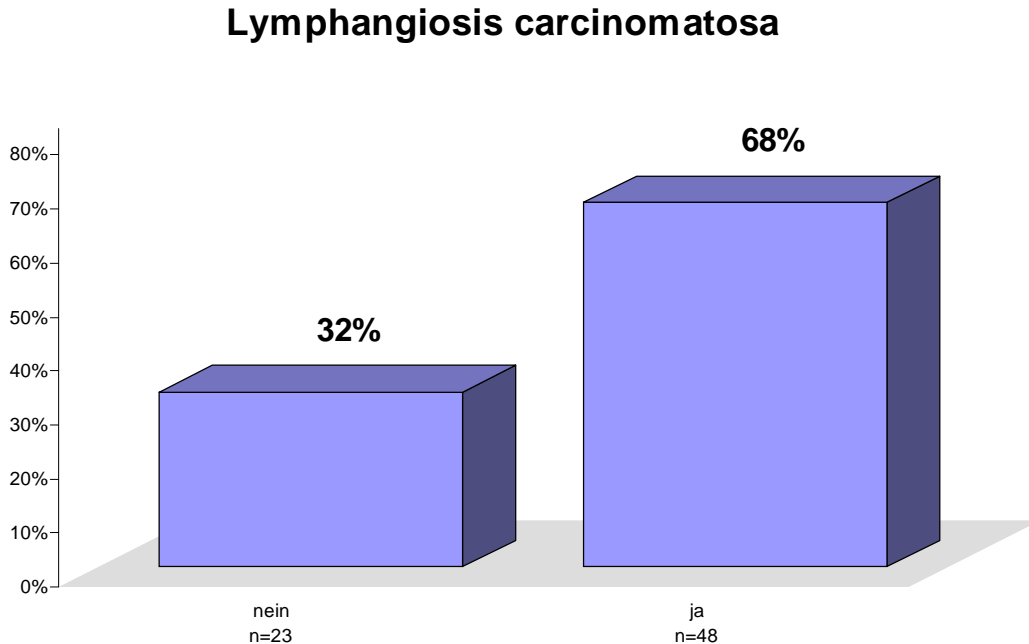


Abbildung 15: Zur Häufigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa, Prozentwerte ganzzahlig gerundet; (Datenbasis: n=99. Werte nicht verfügbar: n=28.)

4.2.4.5 Ort der Metastasierung

Bei 23 Patientinnen fanden sich Metastasen vor allem in der Pleura und im Leberparenchym und wurden daher als FIGO IV eingestuft, siehe Abbildung 16.

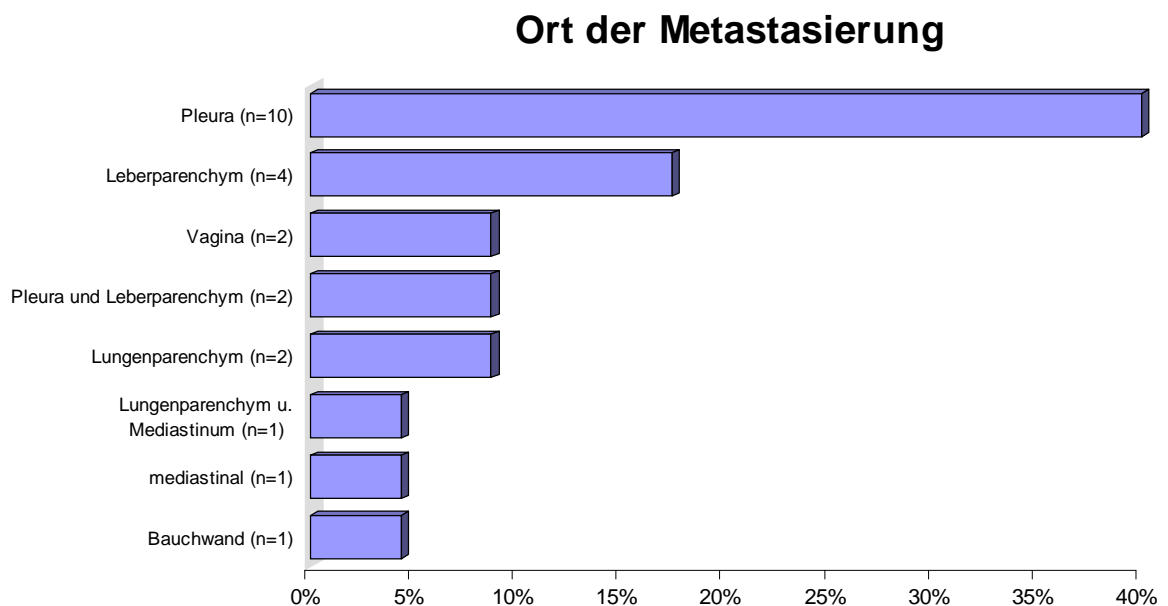


Abbildung 16: Zur Häufigkeitsverteilung des Ortes der Metastasierung

4.2.4.6 Die Aszitesmenge

Mehrheitlich (59%) fanden sich Aszitesmengen größer als 500 ml, wie die Abbildung 17 zeigt. Bei rund ¼ der Patienten (25%) fand sich Aszites im Bereich unter 500 ml.

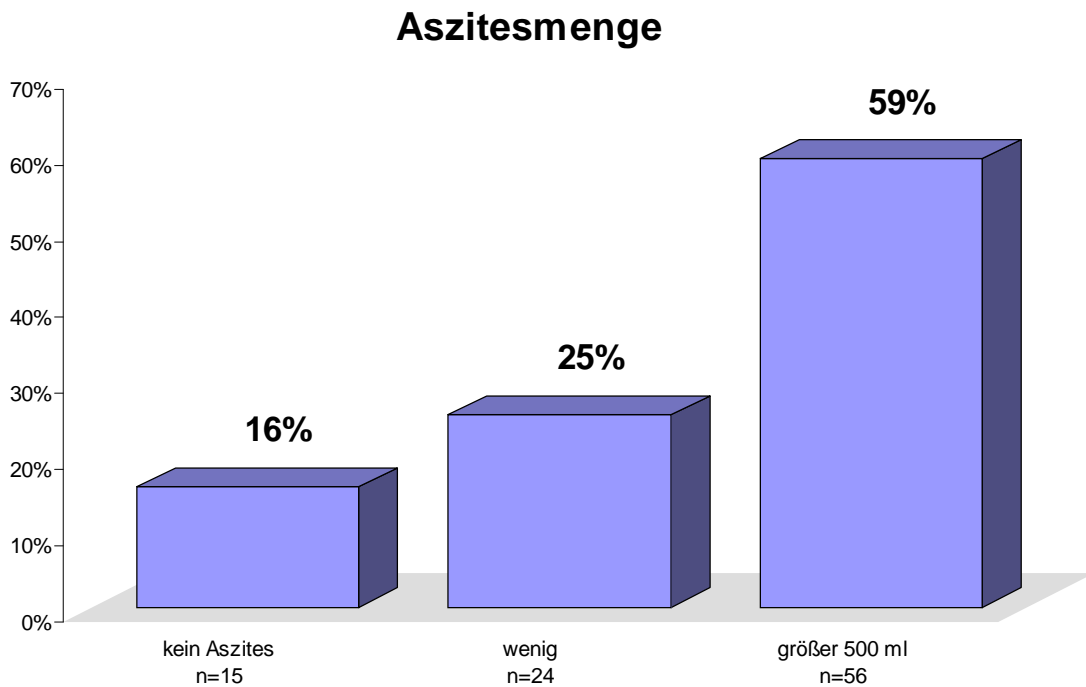


Abbildung 17: Zur Aszitesmenge (Datenbasis: n=99. Werte nicht verfügbar: Aszitesmenge n=4.)

4.2.5 Das Operationsergebnis

57 der Patientinnen (47 FIGO III, 10 FIGO IV) waren nach der Operation tumorfrei, 18 hatten einen Resttumor kleiner 0.5 cm (Abbildung 18).

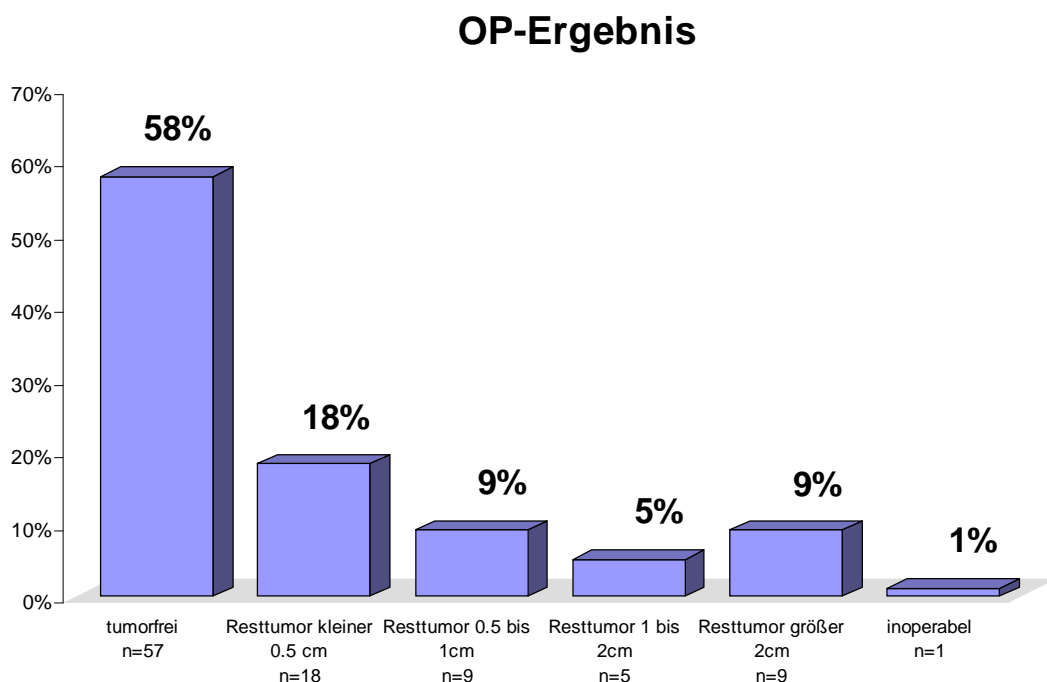


Abbildung 18: Zum OP-Ergebnis

4.2.6 Chemotherapie

Wie Tabelle 19 zeigt, haben fast alle Patientinnen eine platinhaltige Chemotherapie, vor allem in der Kombination mit Taxol erhalten. Im Mittel wurden sechs Zyklen gegeben.

Tabelle 19: Zur adjuvanten Chemotherapie

Art der Chemotherapie	%	Datenbasis
Carboplatin/Epirubicin	18%	18
keine	6%	6
Epirubicin/Taxol/Carboplatin	5%	5
Carboplatin Mono	1%	1
Taxol/Cisplatin	1%	1
Taxol/Carboplatin	54%	53
Treosulfan oral	1%	1
Treosulfan iv	1%	1
Hochdosischemotherapie	3%	3
Carboplatin/Taxol/Topotecan	9%	9
Carboplatin/Gemcitabine!	1%	1
Gesamt	100%	99

Tabelle 20: Zur Zahl der Zyklen bei der adjuvanten Chemotherapie (nur Patienten mit verfügbaren Daten)

	Min.	Median	Max.	Datenbasis
Zahl der Zyklen	1	6	10	92

4.3. Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall (Kaplan-Meier-Schätzer)

4.3.1 Zahl der Patientinnen

Insgesamt waren 33 Todesfälle und 44 Rezidive zu verzeichnen. Die 1-Jahresüberlebenschance betrug 89% (5-Jahre: 42%). Die Chance 1 Jahr rezidivfrei zu bleiben, lag bei 81% (5-Jahre: 34%), wie die Tabelle 21 zeigt.

Tabelle 21: Zum Überlebens- und Rezidivstatus (Berechnungen nach der Methode von Kaplan-Meier, alle Zeitangaben in Jahren)

Überlebensstatus				Überlebenschancen							
Fälle	verstorb.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
99	33	66	67%	4 (SE 0, CI zu 95% 3-4)	6.1 J.	4.1 J.	1.9 J.	89%	74%	64%	42%

Rezidivstatus				Chancen auf Rezidivfreiheit							
Fälle	Rezidive	ohne Rez.	%	mittl. rez. freie Zeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
99	44	55	56%	3 (SE 0, CI zu 95% 3-4)	6.1 J.	1.9 J.	1.1 J.	81%	47%	45%	34%

4.3.2 Mortalität und Rezidive

Eine detaillierte Auflistung über die Todes- und Rezidivfälle zeigt die Tabelle 22. Die Zeitachse bei den Sterbefällen ist Tage, so daß die Zahl der Patientinnen ermittelt werden kann, die innerhalb von 60 Tagen verstarben, was die Zahl von 3 Patientinnen ergibt. Die Zeitangabe bei den Rezidiven ist Monate. 73% der Rezidive traten innerhalb der ersten 18 Monate postoperativ auf und sind so als Frührezidiv definiert.

Tabelle 22a: Detaillierte Auflistung zu den Todesfällen

Pat. Nr.	Überlebenszeit (Tage)
187	6
108	8
131	20
66	81
73	135
34	135
191	191
155	209
165	238
118	325
159	385
135	456
29	479
145	485
7	489
115	508
18	510
38	600
6	645
74	693
193	733
40	742
190	768
11	848
130	926
27	1110
23	1173
25	1249
3	1263
45	1492
57	1494
53	1497
35	1841

Tabelle 22b: Detaillierte Auflistung zu den Rezidivfällen

rezidivfreie Zeit (Monate)	Datenbasis
1	1
2	1
4	2
5	1
6	1
7	6
8	1
9	3
11	1
12	2
13	3
14	1
15	1
16	4
18	2
20	1
21	6
22	1
23	2
32	1
41	1
43	1
50	1
Gesamt	44

Tabelle 23 zeigt weitere Details der drei Patientinnen, die innerhalb der ersten 60 Tage verstorben sind und deren Tod in unmittelbarem Zusammenhang mit der Operation stand.

Tabelle 23: Details der postoperativen Mortalität

Alter [Jahre]	Todesursache	postop. Tage [d]	postop. Tumorrest	zusätzl. Eingriffe	Op-Zeit [min]
49	Lungenarterienembolie	6	1,5cm	Resektion des Colon ascendens, Blasenteilresektion	300
51	Re-Laparotomie bei Ileus, Fieber; respiratorische Insuffizienz bei Rechtsherzversagen	8	makroskop. tumorfrei	Zwerchfellteilresektion links	480
61	Peritonitis bei Nahtinsuffizienz	20	>2cm	Resektion des Ileum und des Colon ascendens	360

Das Überleben und die rezidivfreie Zeit werden in Abbildung 19 und Abbildung 20 mit der Methode nach Kaplan und Meier dargestellt.

Überleben

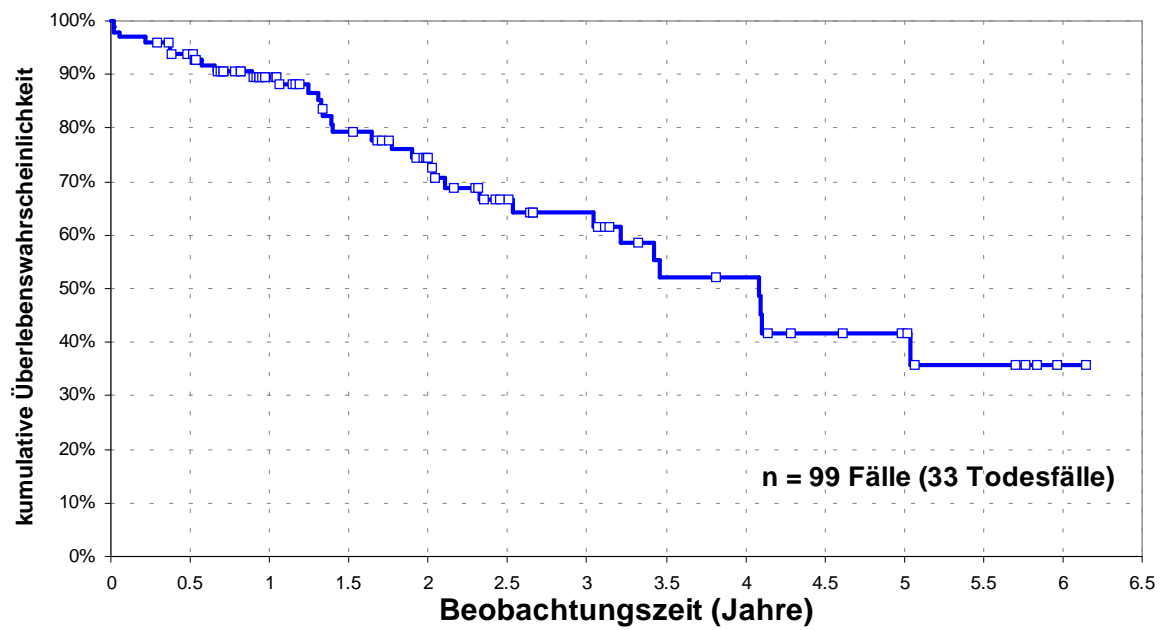


Abbildung 19: Zum Überleben (Methode nach Kaplan und Meier)

Rezidivfreiheit

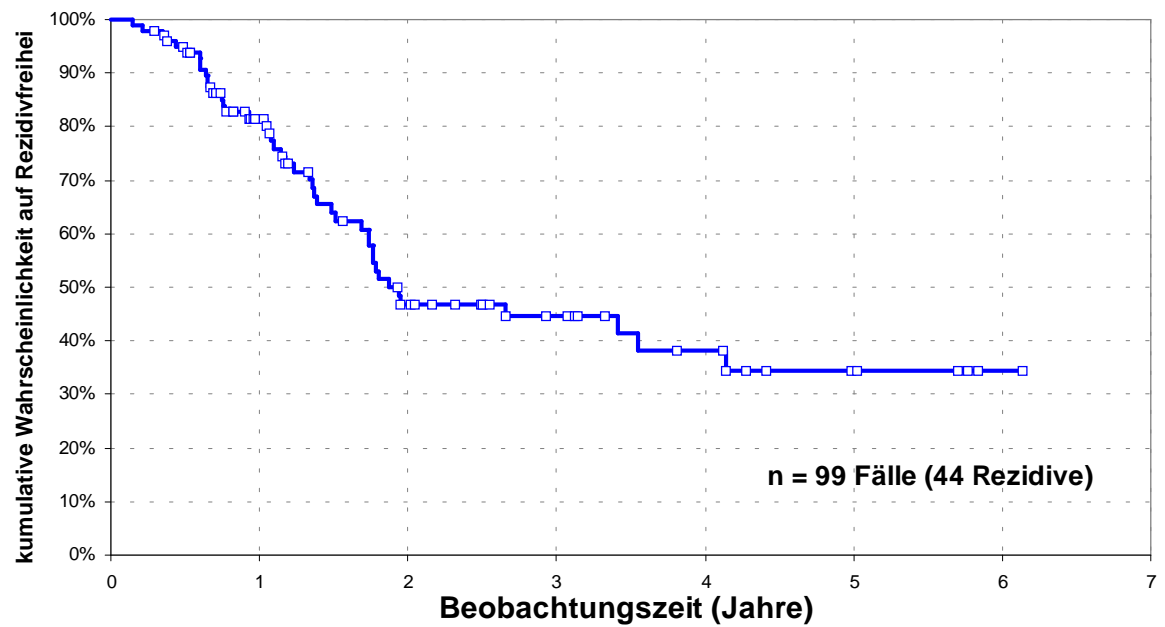


Abbildung 20: Patientinnen ohne Rezidiv (Methode nach Kaplan und Meier)

4.3.3 Überleben und Rezidiv in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Tumorreduktion

4.3.3.1 Überleben je nach Tumorrest (tumorfreie Patientinnen vs. Patientinnen mit Tumorrest)

Eine Unterscheidung nach Tumorrest, wobei aus Fallzahlgründen tumorfreie Patientinnen versus Restkollektiv verglichen wurden, zeigt die statistisch signifikant geringeren Überlebenschancen ($p=0.005$, log-rank-Test) unter Patientinnen mit Tumorrest (Abbildung 21).

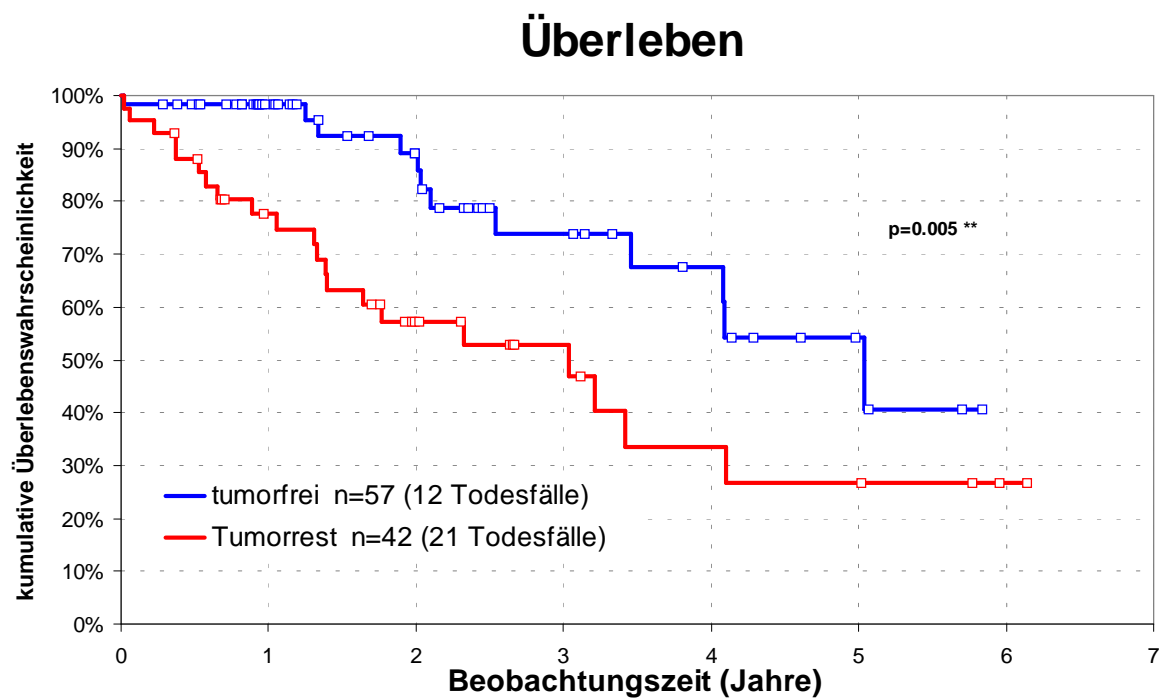


Abbildung 21: Zum Überleben je nach Tumorrest

Tabelle 24: Deskriptive Statistiken zum Überleben tumorfrei versus Tumorrest

OP-Ergebnis	Überlebensstatus				kumulative Überlebenschance							
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.	
tumorfrei	57	12	45	79%	6 J.	5 J.	3 J.	98%	89%	74%	54%	
Tumorrest	42	21	21	50%	6 J.	3 J.	1 J.	78%	57%	53%	27%	
Total	99	33	66	67%	6 J.	4 J.	2 J.	89%	74%	64%	42%	

4.3.3.2 Rezidive

Es waren jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rezidivraten feststellbar ($p=0.14$ n.s., log-rank-test), wie die Abbildung 22 zeigt.

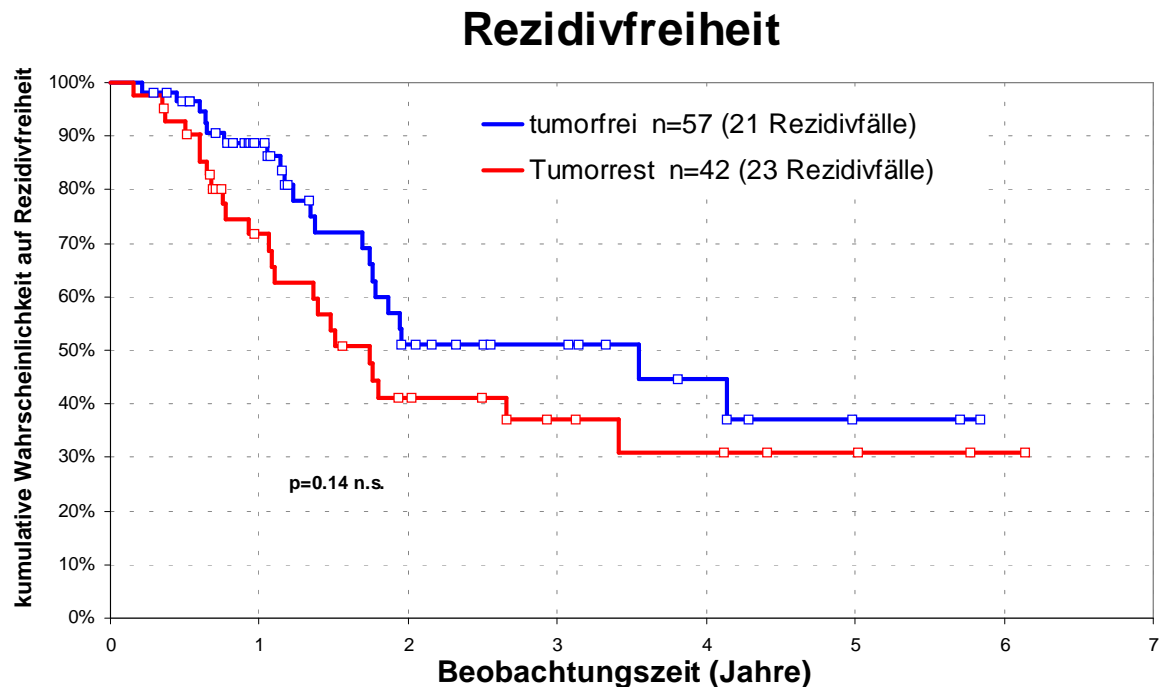


Abbildung 22: Patientinnen ohne Rezidiv

Tabelle 25: Deskriptive Statistiken zum Rezidiv tumorfrei versus Tumorrest

OP-Ergebnis	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	Re- zidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
tumorfrei	57	21	36	63%	6 J.	4 J.	1 J.	89%	51%	51%	37%
Tumorrest	42	23	19	45%	6 J.	2 J.	1 J.	72%	41%	37%	31%
Total	99	44	55	56%	6 J.	2 J.	1 J.	81%	47%	45%	34%

4.3.3.3 Überleben je nach Tumorrest (Patientinnen mit Tumorrest bis zu 9mm vs. Patientinnen mit Tumorrest größer 9mm)

Eine Schwellenwertanalyse für die Tumorgröße in [mm] in Abbildung 23 zeigt, dass Tumorgrößen bis zu 9mm versus größere Tumore ein Maximum an prognostischer Differenzierungsfähigkeit erlauben, d.h. das Überlebensrisiko sinkt massiv, sofern ein Resttumor ab 10mm vorliegt.

Schwellenanalyse für die Tumgröße

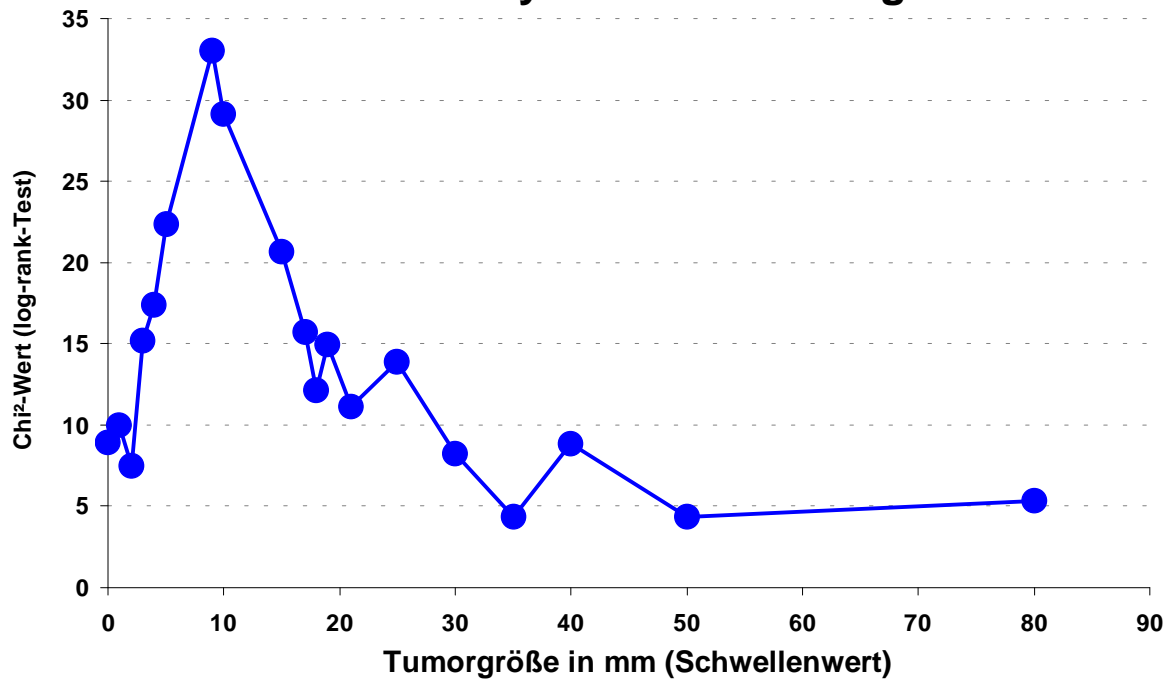


Abbildung 23: Schwellenwertanalyse für die Tumgröße unter Zuhilfenahme des log-rank-Tests

Tabelle 26: Ergebnisse der Schwellenwertanalyse mittels log-rank-Test je nach Tumgröße in mm

Schwellenwertanalyse	Chi²-Wert des log-rank-Tests
0 mm vs. Rest	8.91
bis 1 mm vs. Rest	10.00
bis 2 mm vs. Rest	7.46
bis 3 mm vs. Rest	15.18
bis 4 mm vs. Rest	17.41
bis 5 mm vs. Rest	22.38
bis 9 mm vs. Rest	33.02
bis 10 mm vs. Rest	29.10
bis 15 mm vs. Rest	20.64
bis 17 mm vs. Rest	15.69
bis 18 mm vs. Rest	12.11
bis 19 mm vs. Rest	14.97
bis 21 mm vs. Rest	11.12
bis 25 mm vs. Rest	13.91
bis 30 mm vs. Rest	8.20
bis 35 mm vs. Rest	4.32
bis 40 mm vs. Rest	8.81
bis 50 mm vs. Rest	4.36
bis 80 mm vs. Rest	5.30

Eine Unterscheidung nach Tumorrest bis 9mm und ab 10mm, zeigt statistisch signifikant geringere Überlebenschancen ($p < 0.001$ ***, log-rank-Test) unter Patientinnen mit Tumorrest ab 10mm (Abbildung 21).

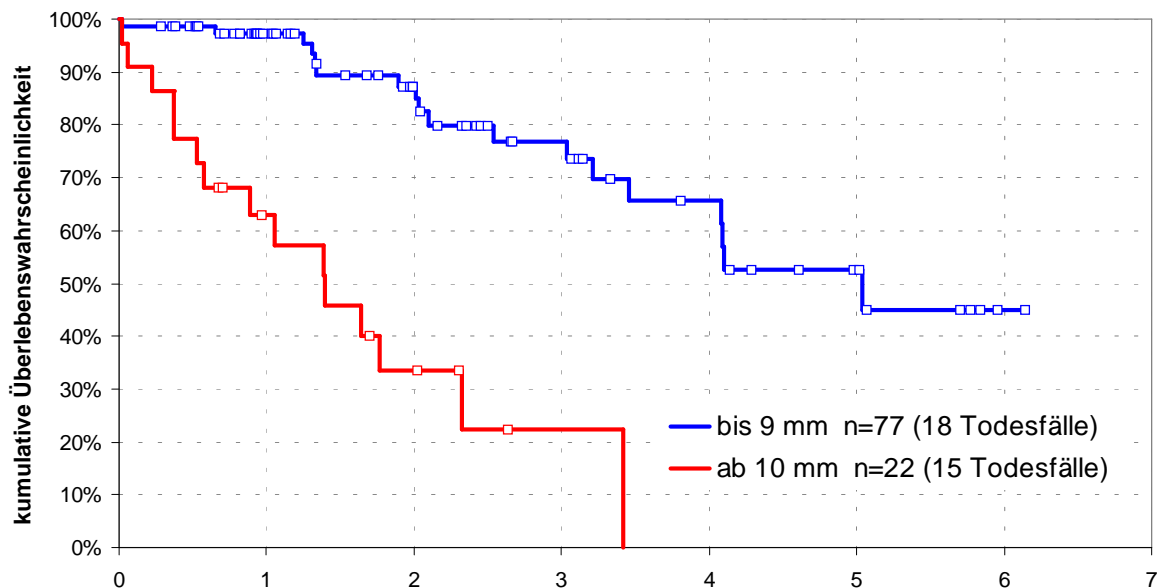


Abbildung 24: Zum Überleben je nach Tumorrest

Tabelle 27: Deskriptive Statistiken zum Überleben tumorfrei versus Tumorrest

Tumorrest in mm	Überlebensstatus				kumulative Überlebenschance						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
bis 9 mm	77	18	59	77%	6 J.	5 J.	3 J.	97%	87%	77%	52%
ab 10 mm	22	15	7	32%	2 J.	1 J.	1 J.	63%	33%	22%	-
Total	99	33	66	67%	6 J.	4 J.	2 J.	89%	74%	64%	42%

4.3.3.4 Rezidive je nach Tumorrest (Patientinnen mit Tumorrest bis zu 9mm vs. Patientinnen mit Tumorrest größer 9mm)

Hinsichtlich der Rezidivraten waren keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar ($p=0.22$ n.s., log-rank-test), wie die Abbildung 25 zeigt.

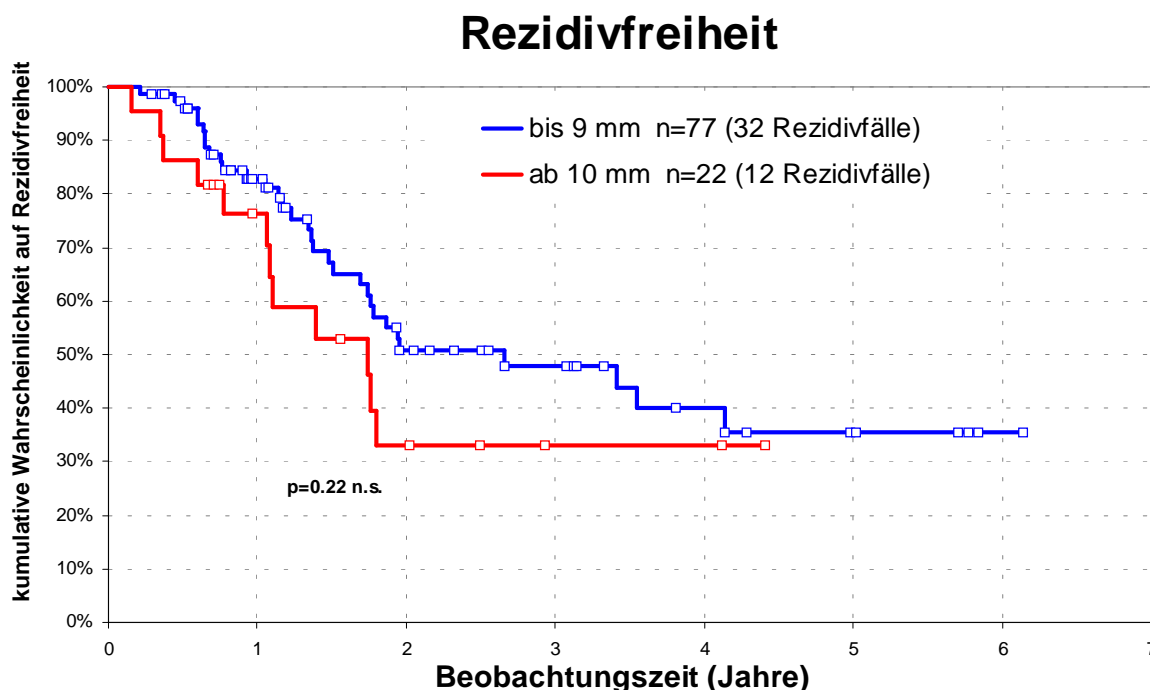


Abbildung 25: Patientinnen ohne Rezidiv

Tabelle 28: Deskriptive Statistiken zum Rezidiv tumorfrei versus Tumorrest

Tumorrest in mm	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	Re-zidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
bis 9 mm	77	32	45	58%	6 J.	3 J.	1 J.	83%	51%	48%	36%
ab 10 mm	22	12	10	45%	4 J.	2 J.	1 J.	76%	33%	33%	-
Total	99	44	55	56%	6 J.	2 J.	1 J.	81%	47%	45%	34%

4.3.3.5 FIGO-Subgruppenanalysen

Fallzahlbedingt können keine FIGO-Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da die Ergebnisse nicht auf andere Patientinnen zu verallgemeinern sind.

4.3.4 Überleben und Rezidive bei makroskopisch tumorfreien Patientinnen je nach operativem Aufwand (Zwerchfelleingriff, Darmanastomosen, Oberbaucheingriff)

Die Durchführung der nachfolgend genannten Eingriffe (Zwerchfell-, Oberbaucheingriff oder Darmanastomosen) wiesen insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede in Überlebens und Rezidivraten auf, wie log-rank-Tests zeigten (die p-Werte sind jeweils unterhalb der Tabellen angegeben). Allerdings sollten die Befunde mit Vorsicht interpretiert werden, da die Fallzahlen statistisch nicht optimal sind.

Tabelle 29: Deskriptive Statistiken zu Überlebens und Rezidiven je nachdem, ob ein Zwerchfelleingriff durchgeführt wurde oder nicht

Zwerchfelleingr.	Überlebensstatus				kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
nein	22	5	17	77%	6 J.	5 J.	4 J.	100%	86%	78%	65%
ja	35	7	28	80%	5 J.	4 J.	2 J.	97%	91%	72%	-
Total	57	12	45	79%	6 J.	5 J.	3 J.	98%	89%	74%	54%

Unterschiedsprüfung der beiden Gruppen: $p=0.34$ n.s. (log-rank-test)

Zwerchfelleingr.	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	Re- zidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
nein	22	6	16	73%	6 J.	4 J.	4 J.	85%	77%	77%	48%
ja	35	15	20	57%	4 J.	2 J.	1 J.	91%	34%	34%	-
Total	57	21	36	63%	6 J.	4 J.	1 J.	89%	51%	51%	37%

Unterschiedsprüfung der beiden Gruppen: $p=0.11$ n.s. (log-rank-test)

Tabelle 30: Deskriptive Statistiken zu Überlebens und Rezidiven je nachdem, ob eine Darmanastomose durchgeführt wurde oder nicht

Darmanastom.	Überlebensstatus				kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
nein	20	6	14	70%	6 J.	5 J.	3 J.	95%	88%	71%	61%
ja	37	6	31	84%	5 J.	4 J.	4 J.	100%	89%	76%	-
Total	57	12	45	79%	6 J.	5 J.	3 J.	98%	89%	74%	54%

Unterschiedsprüfung der beiden Gruppen: $p=0.92$ n.s. (log-rank-test)

Darmanastom.	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	Re- zidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
nein	20	8	12	60%	6 J.	4 J.	1 J.	90%	55%	55%	41%
ja	37	13	24	65%	5 J.	2 J.	2 J.	88%	49%	49%	-
Total	57	21	36	63%	6 J.	4 J.	1 J.	89%	51%	51%	37%

Unterschiedsprüfung der beiden Gruppen: $p=0.60$ n.s. (log-rank-test)

Tabelle 31: Deskriptive Statistiken zu Überlebens und Rezidiven je nachdem, ob ein Oberbaucheingriff durchgeführt wurde oder nicht

Oberbaucheingriff	Überlebensstatus				kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
nein	41	9	32	78%	6 J.	5 J.	3 J.	98%	90%	80%	59%
ja	16	3	13	81%	3 J.	2 J.	2 J.	100%	83%	42%	-
Total	57	12	45	79%	6 J.	5 J.	3 J.	98%	89%	74%	54%

Unterschiedsprüfung der beiden Gruppen: p=0.12 n.s. (log-rank-test)

Oberbaucheingriff	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	Re- zidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
nein	41	15	26	63%	6 J.	4 J.	1 J.	88%	59%	59%	43%
ja	16	6	10	63%	3 J.	2 J.	2 J.	91%	26%	26%	-
Total	57	21	36	63%	6 J.	4 J.	1 J.	89%	51%	51%	37%

Unterschiedsprüfung der beiden Gruppen: p=0.38 n.s. (log-rank-test)

4.3.5 Die Bedeutung der Darmeingriffe

4.3.5.1 Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt

Ein Vergleich von Patientinnen mit und ohne Darmeingriffe weist sehr häufig Unterschiede mit erwartungsgemäß mehr OP-Zeit, mehr EK und mehr FFP auf, wie die Tabelle 32 zeigt (siehe die p-Werte in der rechten Spalte, bzw. Vergleich Mittelwerte oder Medianwerte von Patientinnen mit und ohne Darmanastomosen). Bezüglich der Komplikationsraten waren keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar.

Tabelle 32: Deskriptive Statistiken von Patientinnen mit und ohne Darmanastomosen

	keine Darmanastom. n = 31			Darmanastom. n = 68			descriptive test		
Zahl der Komplikationen	0	24	77%	44	65%		p=0.54		
	1	3	10%	9	13%				
	2	1	3%	3	4%				
	3		0%	5	7%				
	> 3	3	10%	7	10%				
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	286	± 111	(85 180 300 386 480)	30	377	± 95	(150 300 380 444 580)	66	p<0.001 ***
Anzahl der Erykonzentrate	3	± 2	(0 2 3 4 10)	30	7	± 4	(0 4 6 9 19)	66	p<0.001 ***
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	3	± 4	(0 0 0 6 12)	30	15	± 10	(0 8 14 20 40)	66	p<0.001 ***
Tage auf Intensivstation	2	± 4	(0 0 1 1 23)	30	2	± 3	(0 1 1 2 20)	68	p=0.06 n.s.
Beatmungszeit (Tage)	1	± 4	(0 0 0 0 22)	26	1	± 2	(0 0 0 1 12)	63	p=0.90 n.s.
Gesamter postop. stat. Aufenthalt	25	± 12	(9 15 21 32 58)	30	26	± 12	(0 17 23 33 75)	68	p=0.70 n.s.
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	24	± 10	(9 15 21 30 49)	30	26	± 12	(6 17 23 32 75)	67	p=0.52 n.s.

Werte gefolgt von Klammern sind Mittelwert ± SD, mit Min., allen Quartilen und Max. in Klammern.

Werte nach der Klammer sind die Fallzahl valider Daten.

Werte gerundet.

Deskriptive Tests auf Unterschied zwischen Gruppen:

- für stetige Daten: Mann-Whitney-U-test
- für Häufigkeiten: Chi²-test

4.3.5.2 Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv

Die prognostische Wertigkeit von Darmanastomosen liegt für die Überlebensprognose bei $p=0.48$ n.s., für die Rezidivprognose liegt sie bei $p=0.78$ n.s., das heißt, es ist statistisch gesehen aus diesem Faktor weder eine Überlebens- noch eine Rezidivprognose sinnvollerweise zu ziehen.

4.3.5.3 Überlebensprognostische Wertigkeit der Zahl der Anastomosen

Eine Regression nach Cox zur Frage zeigte, dass die Absolutzahl der Anastomosen kein signifikanter Überlebensprädiktor ist, wie die Tabelle 33 zeigt ($p=0.706$ n.s.), das heißt, dieser Faktor korreliert nicht signifikant mit dem Sterberisiko.

Tabelle 33: Cox Regression zur Frage eines veränderten Sterberisikos je nach Zahl der Anastomosen

Verbleibende Überlebenszeit (Jahre)- prädiktive Faktoren	Koeffizient in der Re- gression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelations- koeffizient)
Zahl der Darmanastomosen	-0.09	$p=0.706$ n.s.	0.000

4.3.6 Die Bedeutung des Oberbaucheingriffes

4.3.6.1 Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt

Ähnlich wie bei den Darmanastomosen benötigten Patientinnen mit Oberbaucheingriff, mehr OP-Zeit, mehr EK und mehr FFP, wie die Tabelle 34: zeigt (siehe die p-Werte in der rechten Spalte, bzw. Vergleich Mittelwerte oder Medianwerte von Patientinnen mit und ohne Oberbaucheingriff). Bezüglich der Komplikationsraten waren auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar.

Tabelle 34: Deskriptive Statistiken von Patientinnen mit und ohne Oberbaucheingriff

	kein Eingriff n = 71			Oberbaucheingriff n = 28			descriptive test
Zahl der Komplikationen	0	50	70%	18	64%		p=0.58
	1	8	11%	4	14%		
	2	4	6%		0%		
	3	3	4%	2	7%		
	> 3	6	8%	4	14%		
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	331 ± 111 (85 295 325 400 580) 69			393 ± 88 (180 360 400 448 540) 27			p=0.008 **
Anzahl der Erykonzentrate	5 ± 4 (0 2 5 8 16) 69			7 ± 5 (2 4 6 10 19) 27			p=0.04 *
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	10 ± 10 (0 0 8 15 40) 69			14 ± 9 (0 8 14 21 35) 27			p=0.02 *
Tage auf Intensivstation	2 ± 4 (0 1 1 1 23) 70			2 ± 2 (0 1 1 2 12) 28			p=0.08 n.s.
Beatmungszeit (Tage)	1 ± 3 (0 0 0 1 22) 64			1 ± 2 (0 0 0 1 12) 25			p=0.94 n.s.
Gesamter postop. stat. Aufenthalt	25 ± 13 (0 15 20 32 75) 70			28 ± 11 (14 20 25 32 52) 28			p=0.17 n.s.
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	24 ± 11 (6 15 20 31 75) 69			28 ± 11 (14 20 25 32 52) 28			p=0.08 n.s.

Werte gefolgt von Klammern sind Mittelwert ± SD, mit Min., allen Quartilen und Max. in Klammern.

Werte nach der Klammer sind die Fallzahl valider Daten.

Werte gerundet.

Deskriptive Tests auf Unterschied zwischen Gruppen:

- für stetige Daten: Mann-Whitney-U-test

- für Häufigkeiten: Chi²-test

4.3.6.2 Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv

Die prognostische Wertigkeit von Oberbaucheingriffen liegt für die Überlebensprognose bei p=0.68 n.s., für die Rezidivprognose liegt sie bei p=0.68 n.s., das heißt es ist statistisch gesehen aus diesem Faktor weder eine Überlebens- noch eine Rezidivprognose sinnvollerweise zu ziehen.

4.3.7 Die Rolle des Zwerchfelleingriffes

4.3.7.1 Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt

Ein Vergleich von Patientinnen mit und ohne Zwerchfelleingriff zeigt sehr häufig Unterschiede (Tabelle 35), denn Patientinnen mit diesem Eingriff haben mehr OP-Zeit benötigt, ebenso mehr EK` s und mehr FFP` s. Sie liegen signifikant länger auf der Intensivstation (siehe die p-Werte in der rechten Spalte, bzw. Vergleich Mittelwerte oder Medianwerte von Patientinnen mit und ohne Zwerchfelleingriff).

Tabelle 35: Deskriptive Statistiken von Patientinnen mit und ohne Zwerchfelleingriff

	keine Zwerchfelleingr. n = 50			Zwerchfelleingr. n = 49			descriptive test
Zahl der Komplikationen	0	41	82%	27	55%		p=0.02
	1	3	6%	9	18%		
	2	1	2%	3	6%		
	3		0%	5	10%		
	> 3	5	10%	5	10%		
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	295 ± 104 (85 180 300 365 540) 49			405 ± 81 (200 345 400 465 580) 47			p<0.001 ***
Anzahl der Erykonzentrate	5 ± 3 (0 2 4 6 13) 48			7 ± 4 (2 4 6 10 19) 48			p=0.002 **
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	8 ± 10 (0 0 6 12 34) 48			15 ± 10 (0 8 12 19 40) 48			p<0.001 ***
Tage auf Intensivstation	2 ± 4 (0 1 1 1 23) 49			2 ± 2 (0 1 1 2 12) 49			p=0.02 *
Beatmungszeit (Tage)	1 ± 3 (0 0 0 0 22) 45			1 ± 2 (0 0 0 1 12) 44			p=0.06 n.s.
Gesamter postop. stat. Aufenthalt	27 ± 14 (0 16 24 33 75) 49			25 ± 10 (9 17 23 32 52) 49			p=0.80 n.s.

Werte gefolgt von Klammern sind Mittelwert ± SD, mit Min., allen Quartilen und Max. in Klammern.

Werte nach der Klammer sind die Fallzahl valider Daten.

Werte gerundet.

Deskriptive Tests auf Unterschied zwischen Gruppen:

- für stetige Daten: Mann-Whitney-U-test

- für Häufigkeiten: Chi²-test

4.3.7.2 Prognostische Wertigkeit bzgl. Überleben und Rezidiv

Die prognostische Wertigkeit von Zwerchfelleingriffen liegt für die Überlebensprognose bei p=0.56 n.s., für die Rezidivprognose liegt sie bei p=0.85 n.s., d.h. statistisch gesehen ist aus diesem Faktor weder eine Überlebens- noch eine Rezidivprognose zu ziehen. Eine Subgruppenanalyse zwischen den Patientinnen mit partieller Zwerchfellresektion (n=7) oder lediglich Tumordissektion am Zwerchfell (n=42) ist durch die geringe Fallzahl nicht sinnvoll.

4.3.8 Die Bedeutung der präoperativen Chemotherapie

4.3.8.1 Art und Anzahl der präoperativen Chemotherapie

17 Patientinnen hatten eine präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie mit in der Regel 2 Zyklen Carboplatin/Taxol (Tabelle 36).

Tabelle 36: Deskriptive Statistiken zur Zahl der Zyklen

Zahl der neoadjuvanten Zyklen	Datenbasis	%
1	4	24%
2	11	65%
3	2	12%
Gesamt	17	100%

Ein Blick auf die Verteilung der neoadjuvanter Chemotherapien in den verschiedenen Tumorstadien in Tabelle 37 zeigt einen Schwerpunkt bei Patiententinnen im Stadium IIIc (n=13) im Vergleich zu Stadium IV (n=4). Die Stadienverteilung entspricht der der primär operierten Gruppe. Was die Berechnung von Signifikanzniveaus anbelangt sind diese Schwerpunkte jedoch nicht bedeutsam (p=1.00 n.s., überprüft mittels exaktem Chi²-Test).

Tabelle 37: Zur Häufigkeit einer neoadjuvanter Chemotherapie

FIGO-Stadium	neoad. Chemoth.
IIIa	0
IIIb	0
IIIc	13
IV	4
Gesamt	17

4.3.8.2 Vergleiche in der makr. Tumorfreiheit, LK-Status, der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt

Patientinnen mit und ohne neoadjuvanter Therapie unterscheiden sich im wesentlichen in zwei Faktoren (Tabelle 38). Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie haben eine signifikant kürzere OP-Zeit bei Primär-OP und der gesamte postoperativ stationäre Aufenthalt ist signifikant kürzer (siehe die p-Werte in der rechten Spalte, bzw. vergleiche Mittelwerte oder Medianwerte von Patientinnen mit und ohne neoadjuvanter Therapie).

Tabelle 38: Deskriptive Statistiken von Patientinnen mit und ohne neoadjuvante Therapie

	keine neoad. Chemoth. n = 82		neoad. Chemoth. n = 17		descriptive test
OP-Ergebnis	tumorfrei 45 55%		12 71%		p=0.23
	Tumorrest 37 45%		5 29%		
pN	pN0 18 32%		6 50%		p=0.22
	>pN0 39 68%		6 50%		
Zahl der Komplikationen	0 53 65%		15 88%		p=0.27
	1 12 15%		0 0%		
	2 3 4%		1 6%		
	3 5 6%		0 0%		
	> 3 9 11%		1 6%		
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	358 ± 110 (85 300 380 433 580) 79		303 ± 91 (140 290 300 320 540) 17		p=0.01 *
Anzahl der Erykonzentrate	6 ± 4 (0 3 5 8 19) 80		6 ± 3 (0 4 6 8 12) 16		p=0.76 n.s.
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	11.7 + 10.5 (0 4 10 15 40) 80		9.63 + 8.94 (0 3 8 17.3 29) 16		p=0.51 n.s.
Tage auf Intensivstation	1.93 + 3.57 (0 1 1 2 23) 81		1.29 + 1.61 (0 1 1 1 7) 17		p=0.44 n.s.
Beatmungszeit (Tage)	0.83 + 2.92 (0 0 0 1 22) 74		0.47 + 1.36 (0 0 0 0 5) 15		p=0.28 n.s.
Gesamter postop. stat. Aufenthalt	26.7 + 11.5 (0 19 24 35 58) 81		21.4 + 14.9 (12 15 15 23 75) 17		p=0.005 **
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	26.1 + 10.1 (6 19 24 32 52) 80		20.8 + 15 (12 15 15 23 75) 17		p=0.001 **

4.3.8.3 Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv

Die prognostische Wertigkeit der neoadjuvanten Therapie liegt für die Überlebensprognose bei $p=0.41$ n.s., für die Rezidivprognose liegt sie bei $p=0.54$ n.s., das heißt, statistisch gesehen ist auch aus diesem Faktor weder eine Überlebens- noch eine Rezidivprognose zu ziehen.

4.3.8.4 Vergleiche im Ausmaß des Eingriffes (Zwerchfell, Darm, Oberbauch...)

Patientinnen mit neoadjuvante Chemotherapie zeigen lediglich eine niedrigere Rate an Appendektomien, wie die Tabelle 39 zeigt. Weitere signifikante Unterschiede bezüglich der Faktoren in Tabelle 39 (siehe erste Spalte) konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 39: Vergleiche im Ausmaß des Eingriffes

		keine neoad. Chemoth. n = 82	neoad. Chemoth. n = 17	descr. test for difference
Darmanastom.	keine Darmanastom.	25 30%	6 35%	p=0.70 n.s.
	Darmanastom.	57 70%	11 65%	
Hysterektomie	keine Hysterektomie	57 92%	12 80%	p=0.17 n.s.
	Hysterektomie	5 8%	3 20%	
Adnektomie re.	keine Adnektomie re.	76 97%	17 100%	p=0.50 n.s.
	Adnektomie re.	2 3%	0 0%	
Adnektomie li.	keine Adnektomie li.	70 97%	17 100%	p=0.49 n.s.
	Adnektomie li.	2 3%	0 0%	
Appendektomie	keine Appendektomie	38 68%	4 29%	p=0.007 **
	Appendektomie	18 32%	10 71%	
Omentektomie	keine Omentektomie	75 96%	16 94%	p=0.70 n.s.
	Omentektomie	3 4%	1 6%	
Zwerchfelleingr.	keine Zwerchfelleingr.	40 49%	10 59%	p=0.45 n.s.
	Zwerchfelleingr.	42 51%	7 41%	
Lymphonodektomie	keine Lymphonodektomie	24 29%	6 35%	p=0.62 n.s.
	Lymphonodektomie	58 71%	11 65%	
Oberbaucheingriff	kein Eingriff	57 70%	14 82%	p=0.28 n.s.
	Oberbaucheingriff	25 30%	3 18%	

4.3.9 Die Bedeutung der Komplikationsrate

4.3.9.1 Darstellung / Überblick

Die häufigsten Komplikationen sind Pneumothorax (11%) und Relaparotomie (10%), wie die Abbildung 26 zeigt. Weitere Komplikationen liegen unterhalb einer Häufigkeit von 10%, wie auch die Tabelle 40 zeigt.

Komplikationen

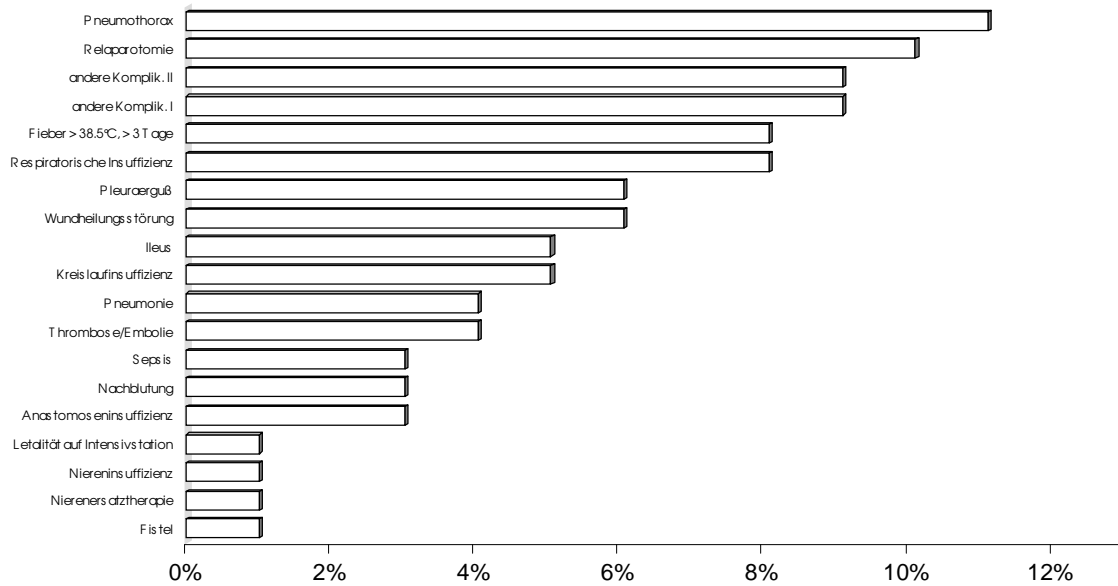


Abbildung 26: Überblick über die relativen Auftretenshäufigkeiten von Komplikationen

Tabelle 40: Überblick über die relativen Häufigkeiten von Komplikationen

Komplikationen	%	bei Pat.
Pneumothorax	11%	11
Relaparotomie	10%	10
andere Komplik. II	9%	9
andere Komplik. I	9%	9
Fieber > 38.5° C, > 3 Tage	8%	8
Respiratorische Insuffizienz	8%	8
Pleuraerguß	6%	6
Wundheilungsstörung	6%	6
Ileus	5%	5
Kreislaufinsuffizienz	5%	5
Pneumonie	4%	4
Thrombose/Embolie	4%	4
Sepsis	3%	3
Nachblutung	3%	3
Anastomoseninsuffizienz	3%	3
Letalität auf Intensivstation	1%	1
Niereninsuffizienz	1%	1
Nierenersatztherapie	1%	1
Fistel	1%	1

Datenbasis: n=99. Mehrfachkomplikationen waren möglich.

Insgesamt hatten jedoch mehr als $\frac{2}{3}$ aller Patientinnen (69%) überhaupt keine Komplikation, wie ein Blick auf die Anzahl in Abbildung 27 zeigt. Der Median liegt bei 0 Komplikationen, die Spannweite bei 12 (0 bis 12).

Zahl der Komplikationen

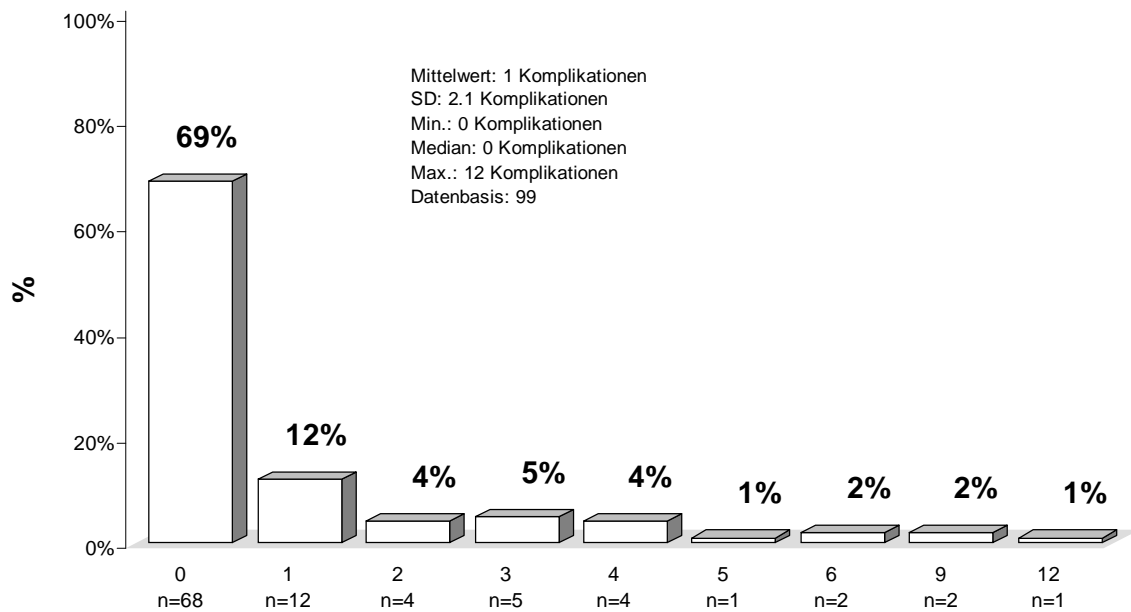


Abbildung 27: Zur Zahl der Komplikationen

4.3.9.2 Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate

Prüft man Prädiktoren für das Komplikationsrisiko mittels logistischer Regression, so zeigt sich lediglich der Zwerchfelleingriff als unabhängiger Prädiktor in einer Liste verschiedenster Faktoren (siehe die erste Spalte in Tabelle 41). Allerdings ist das Gesamtmodell nicht signifikant, wie die letzte Zeile in der Tabelle zeigt, so dass eine Aussage über ein wie auch immer geartetes Komplikationsrisiko mit diesen Faktoren zumindest statistisch nicht möglich ist.

Tabelle 41: Ergebnisse der logistischen Regression zur Beschreibung des Komplikationsrisikos unter Zuhilfenahme verschiedenster Prädiktoren (siehe die erste Spalte, B=Koeffizient der Regression, der p-Wert prüft die Signifikanz des Vorhersagewertes des Parameters, 3 letzte Spalten: Erhöhung des Sterberisiko bei Vorliegen des Faktors, keine Angaben bei nicht signifikanten Prädiktoren)

Im Modell verbleibende unabhängige klinische Prädiktoren	Koeffizient in der Regression	p-Wert	R (multipler Korrelationskoeffizient)	Veränderung des Risikos	untere 95%-Konfidenz	obere 95%-Konfidenz
Alter der Patientinnen	-0.01	p=0.81 n.s.	.0000			
FIGO-Stadium	-0.34	p=0.73 n.s.	.0000			
Darmanastom.	+0.39	p=0.54 n.s.	.0000			
Adnektomie re.	+5.54	p=0.83 n.s.	.0000			
Appendektomie	+0.00	p=1.00 n.s.	.0000			
Zwerchfelleingr.	+0.93	p=0.18 n.s.	.0000			
Lymphonodektomie	+0.35	p=0.66 n.s.	.0000			
Oberbaucheingriff	-0.18	p=0.81 n.s.	.0000			
N=68, Chi ² =6.632, df=8, p=0.58 n.s.						

(nicht signifikantes Gesamtmodell)

4.3.9.3 Prognostische Wertigkeit bzgl. Überleben und Rezidiv

Die prognostische Wertigkeit von Komplikationen liegt für die Überlebensprognose bei $p=0.70$ n.s., für die Rezidivprognose liegt sie bei $p=0.27$ n.s., das heißt. statistisch gesehen ist aus dem Vorliegen von Komplikationen (j/n) weder eine Überlebens- noch eine Rezidivprognose zu ziehen.

4.3.9.4 Zur Korrelation von Komplikationsrate und Überleben bzw. Rezidiv

Untersucht man das gesamte Kollektiv unter Einschluß der absoluten Zahl der Komplikationen ermöglicht die Gesamtsumme der Komplikationen eine signifikante Überlebens- ($p=0.015$ *) als auch eine signifikante Rezidivprädiktion ($p=0.044$ *), wie die Tabelle 42 zeigt. Jede weitere Komplikation erhöht das Sterberisiko um das 1.24-fache (in den 95%-Konfidenzen von 1.04 bis 1.47). Eine Verminderung des Rezidivrisikos korreliert mit jeder weiteren Komplikation (0.74-fach in den 95%-Konfidenzen von 0.55 bis 0.99), was an (noch) rezidivfreien Patienten mit einer hohen Zahl an Komplikationen liegen könnte.

Tabelle 42: Ergebnisse der Regression nach Cox zur Frage der prognostischen Relevanz der Zahl der Komplikationen

Verbleibende Überlebenszeit (Jahre)-prädiktive Faktoren	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)	Veränderung des Risikos je Parameterstufe	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI
Zahl der Komplikationen N=99, Chi ² =6.234, df=1, p=0.01 *	0.21	p=0.015 *	0.125	1.24	1.04	1.47

Verbleibende rezidivfreie Zeit (Jahre)-prädiktive Faktoren	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)	Veränderung des Risikos je Parameterstufe	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI
Zahl der Komplikationen N=99, Chi ² =4.337, df=1, p=0.04 *	-0.30	p=0.044 *	-0.078	0.74	0.55	0.99

Stellt man die kumulative Wahrscheinlichkeit des Überlebens mittels Subgruppen in einer Analyse nach Kaplan und Meier dar (Abbildung 28), so zeigte sich, dass die Komplikationen (nach Gruppierung in 0,1,2 und mehr) prognostisch nicht signifikant sind (vergleiche die p-Werte in Tabelle 44).

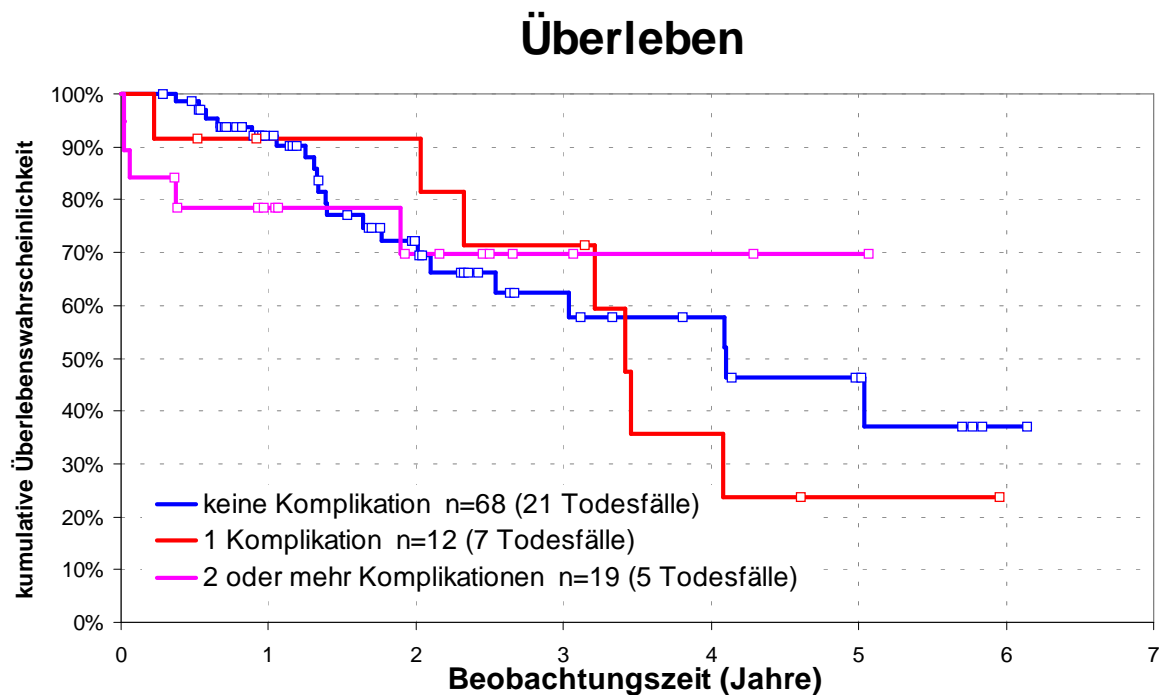


Abbildung 28: Zum Überleben je nach Zahl der Komplikationen

Tabelle 43: Deskriptive Statistiken Überleben abhängig von der Zahl der Komplikationen

Zahl der Komplikationen	Überlebensstatus				kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
keine	68	21	47	69%	6 J.	4 J.	2 J.	92%	72%	62%	46%
1 Komplikation	12	7	5	42%	4 J.	3 J.	2 J.	92%	92%	71%	24%
2 oder mehr	19	5	14	74%	5 J.	5 J.	2 J.	79%	70%	70%	70%
Total	99	33	66	67%	6 J.	4 J.	2 J.	89%	74%	64%	42%

DDatenbasis: n=99

Tabelle 44: Explorative Vergleiche des Überlebens je nach Zahl der Komplikationen (log-rankTest, p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

Zahl der Komplikationen	keine Komplikation	1 Komplikation
1 Komplikation	Chi ² =1.6 p=0.21 n.s.	
2 oder mehr Komplikationen	Chi ² =0.4 p=0.52 n.s.	Chi ² =0.1 p=0.79 n.s.

Allerdings scheinen auch in dieser Darstellung Patientinnen mit 2 oder mehr Komplikationen häufiger rezidivfrei zu bleiben, wie die Abbildung 29 in Verbindung mit dem explorativ signifikanten p-Wert in Tabelle 46 nahelegt.

Rezidivfreiheit

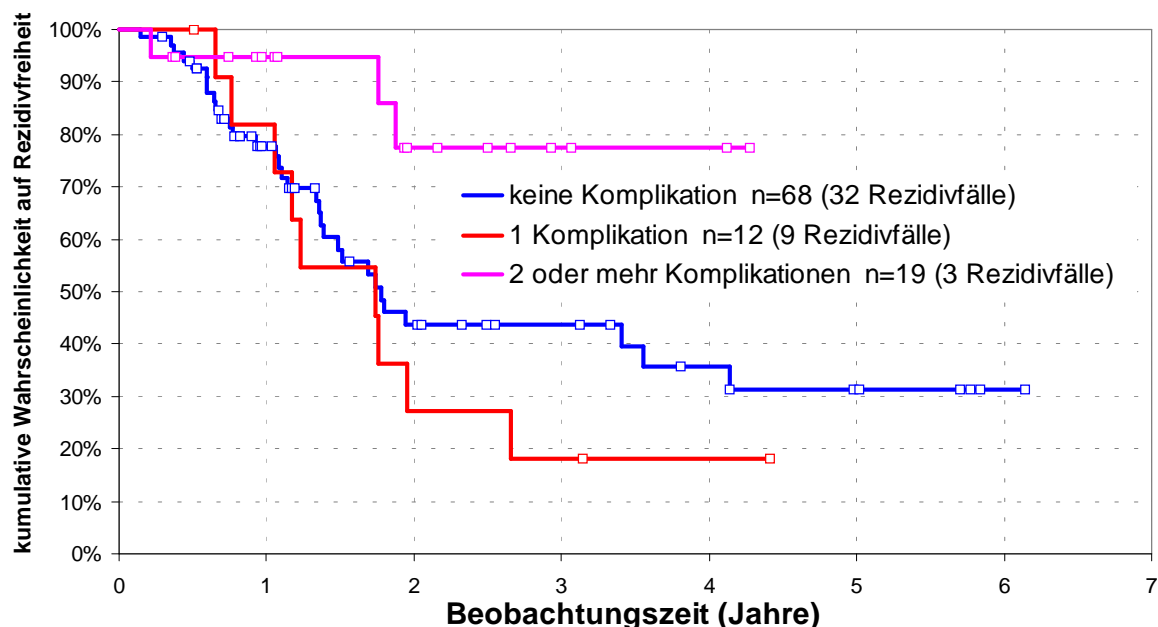


Abbildung 29: Rezidivfreie Patientinnen je nach Zahl der Komplikationen

Tabelle 45: Deskriptive Statistiken Rezidiv abhängig von der nach Zahl der Komplikationen

Zahl der Komplikationen	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	Re-zidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
keine Komplikation	68	32	36	53%	6 J.	2 J.	1 J.	78%	44%	44%	31%
1 Komplikation	12	9	3	25%	3 J.	2 J.	1 J.	82%	27%	18%	-
2 oder mehr Komplikationen	19	3	16	84%	4 J.	4 J.	4 J.	95%	78%	78%	-
Total	99	44	55	56%	6 J.	2 J.	1 J.	81%	47%	45%	34%

Datenbasis: n=99

Tabelle 46: Explorative Vergleiche des Überlebens je nach Zahl der Komplikationen (log-rankTest, p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

Zahl der Komplikationen	keine Komplikation	1 Komplikation
1 Komplikation	Chi ² =2.5 p=0.11 n.s.	
2 oder mehr Komplikationen	Chi ² =2.3 p=0.13 n.s.	Chi ² =6.6 p=0.01 *

4.3.10 Die Bedeutung des Lymphknotenstatus

4.3.10.1 Vergleiche in der Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt, Einbezug der neoadjuvanten Gruppe

Ein Vergleich von Patientinnen je Lymphknotenstatus zeigte auffallend wenige Unterschiede, wie die Tabelle 47 zeigt. Patientinnen mit pN1 hatten lediglich eine explorativ signifikant längere Beatmungszeit.

Tabelle 47: Deskriptive Statistiken von Patientinnen je nach Lymphknotenstatus

	pN0 n = 24			>pN0 n = 45			descriptive test
Zahl der Komplikationen	0	17	71%	29	64%		p=0.66
	1	4	17%	4	9%		
	2	1	4%	3	7%		
	3	1	4%	4	9%		
	> 3	1	4%	5	11%		
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	369 ± 88 (135 300 368 413 580) 24			368 ± 96 (130 300 390 443 540) 43			p=0.82 n.s.
Anzahl der Erykonzentrate	6 ± 3 (2 4 5 8 15) 24			7 ± 4 (0 4 6 10 19) 43			p=0.49 n.s.
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	10 ± 9 (0 4 10 15 40) 24			13 ± 10 (0 6 12 20 40) 43			p=0.31 n.s.
Tage auf Intensivstation	1 ± 1 (0 1 1 1 4) 24			2 ± 2 (0 1 1 2 12) 45			p=0.08 n.s.
Beatmungszeit (Tage)	0 ± 1 (0 0 0 0 3) 23			1 ± 2 (0 0 0 1 12) 40			p=0.03 *
Gesamter postop. stat. Aufenthalt	24 ± 12 (13 15 20 29 52) 24			28 ± 13 (9 19 25 36 75) 45			p=0.16 n.s.
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	23 ± 11 (13 15 20 25 52) 24			27 ± 12 (9 19 25 32 75) 45			p=0.06 n.s.
neoad. Chemoth.	keine neoad.	18	75%	39	87%		p=0.22
	neoad. Chemoth.	6	25%	6	13%		
Lymphonodektomie	keine Lymphonodektomie	1	4%	1	2%		p=0.65
	Lymphonodektomie	23	96%	44	98%		

Deskriptive Tests auf Unterschied zwischen Gruppen:

- für stetige Daten: Mann-Whitney-U-test
- für Häufigkeiten: Chi²-test

Ein direkter Vergleich von Patienten mit und ohne Lymphonodektomie zeigt keine signifikant unterschiedlichen Komplikationsraten (Tabelle 48). Lediglich die OP-Zeit war bei Patientinnen mit Lymphonodektomie länger und lag im Median bei 375min.

Tabelle 48: Deskriptive Statistiken von Patienten je nach Lymphonodektomie

	keine Lymphonodektomie n = 30			Lymphonodektomie n = 69			descriptive test
Zahl der Komplikationen	0	23	77%	45	65%		p=0.36 n.s.
	1	4	13%	8	12%		
	2	0%		4	6%		
	3	0%		5	7%		
	> 3	3	10%	7	10%		
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	300 ± 129 (85 180 300 414 540) 29			369 ± 91 (130 300 375 428 580) 67			p=0.008 **
Anzahl der Erykonzentrate	5 ± 4 (0 2 4 6 17) 29			6 ± 4 (0 4 5 9 19) 67			p=0.10 n.s.
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	10 ± 11 (0 0 6 14 34) 29			12 ± 10 (0 5 11 16 40) 67			p=0.16 n.s.
Tage auf Intensivstation	3 ± 5 (0 1 1 1 23) 29			2 ± 2 (0 1 1 2 12) 69			p=0.88 n.s.
Beatmungszeit (Tage)	1 ± 4 (0 0 0 1 22) 27			1 ± 2 (0 0 0 1 12) 62			p=0.75 n.s.
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	24 ± 10 (6 16 20 31 43) 28			26 ± 12 (9 17 23 32 75) 69			p=0.58 n.s.
neoad. Chemoth.	nein	24	80%	58	84%		p=0.62 n.s.
	ja	6	20%	11	16%		

Werte gefolgt von Klammern sind Mittelwert ± SD, mit Min., allen Quartilen und Max. in Klammern.

Werte nach der Klammer sind die Fallzahl valider Daten.

Werte gerundet.

Deskriptive Tests auf Unterschied zwischen Gruppen:

4.3.10.2 Prognostische Wertigkeit bzgl. Überleben und Rezidiv

Eine Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier (Abbildung 30, Tabell 49 und 50) zeigte, dass pN0-Patientinnen keine (im Vergleich zu >pN0-Patienten) signifikant höhere Überlebenschancen haben, dass aber die der Nx-Patientinnen geringer ausfällt.

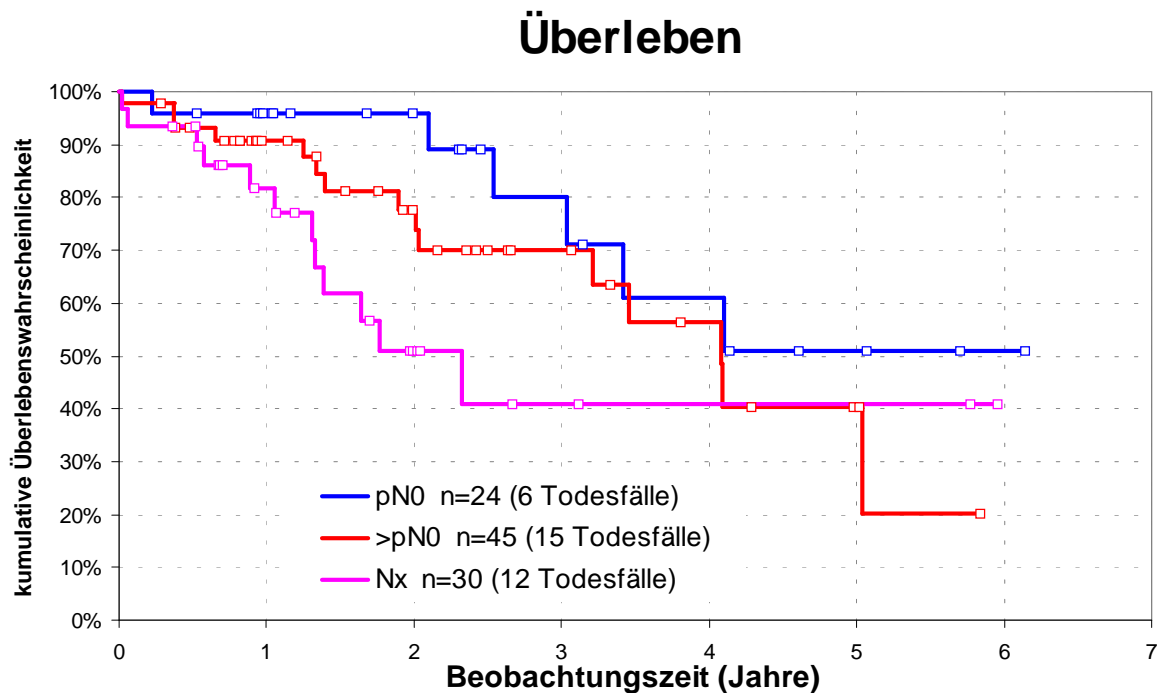


Abbildung 30: Zum Überleben je nach pN0 und >pN0

Tabelle 49: Deskriptive Statistiken Überleben abhängig von pN0 und >pN0

pN	Überlebensstatus				kumulative Überlebenschancen						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
pN0	24	6	18	75%	6 J.	6 J.	3 J.	96%	96%	80%	51%
>pN0	45	15	30	67%	5 J.	4 J.	2 J.	91%	78%	70%	40%
Nx	30	12	18	60%	6 J.	2 J.	1 J.	82%	51%	41%	41%
Total	99	33	66	67%	6 J.	4 J.	2 J.	89%	74%	64%	42%

Tabelle 50: Explorative Vergleiche des Überlebens je nach pN (log-rankTest, p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

pN	pN0	>pN0
>pN0	Chi ² =1.5 p=0.22 n.s.	
Nx	Chi ² =4.9 p=0.03 *	Chi ² =1.8 p=0.18 n.s.

Die kumulativen Wahrscheinlichkeiten auf Rezidivfreiheit (pN0 vs. >pN0) sind nicht signifikant verschieden, wie die Abbildung 31 und Tabelle 51 sowie Tabelle 52 zeigt.

Rezidivfreiheit

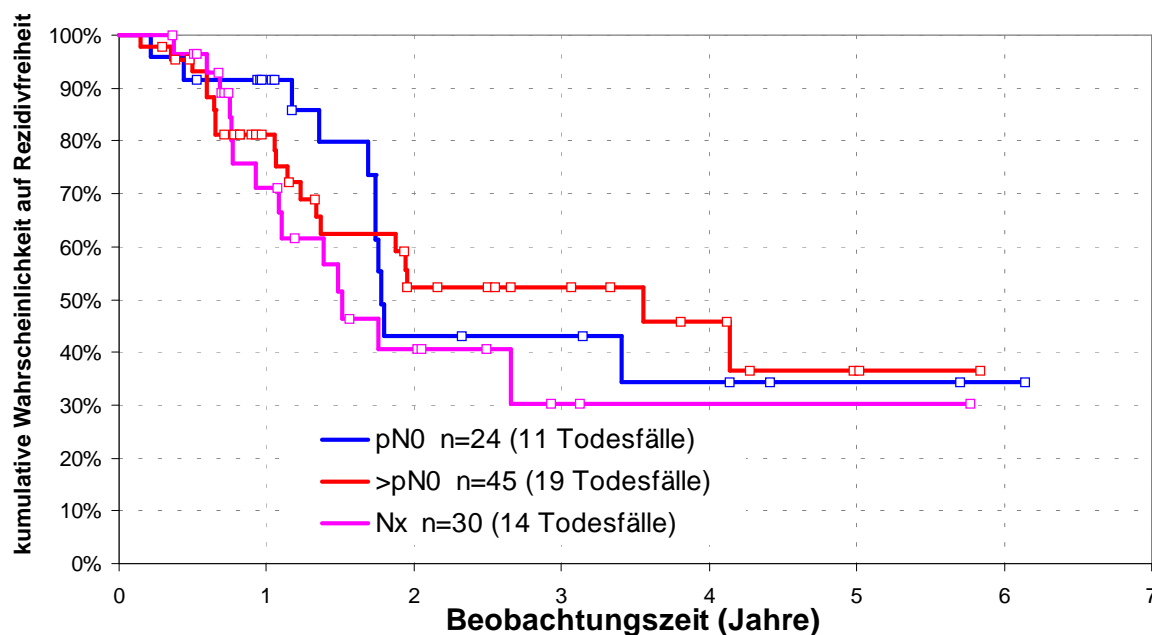


Abbildung 31: Rezidivfreie Patientinnen je nach pN0 und >pN0

Tabelle 51: Deskriptive Statistiken Rezidiv abhängig nach pN0 und >pN0

pN	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
pN0	24	11	13	54%	6 J.	2 J.	2 J.	92%	43%	43%	34%
>pN0	45	19	26	58%	6 J.	4 J.	1 J.	81%	52%	52%	37%
Nx	30	14	16	53%	6 J.	2 J.	1 J.	71%	40%	30%	30%
Total	99	33	66	67%	6 J.	4 J.	2 J.	89%	74%	64%	42%

Tabelle 52: Explorative Vergleiche der Rezidivwahrscheinlichkeiten je nach pN (log-rankTest, p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

pN	pN0	>pN0
>pN0	Chi ² =0.0 p=0.96 n.s.	
Nx	Chi ² =1.1 p=0.29 n.s.	Chi ² =0.8 p=0.39 n.s.

Die prognostische Wertigkeit des Lymphknotenstatus liegt für die Überlebensprognose bei $p=0.22$ n.s., für die Rezidivprognose liegt sie bei $p=0.96$ n.s., d.h. statistisch gesehen kann im FIGO III, IV - Kollektiv aus dem Vorliegen befallener Lymphknoten weder eine Überlebens- noch eine Rezidivprognose abgeleitet werden.

4.3.10.3 Die Bedeutung der Chemotherapie

Die prognostische Wertigkeit der Chemotherapie (fallzahlbedingt in der Form Carbo-/Cisplatin und taxolhaltig versus lediglich carbo- oder cisplatinhaltig) zeigt nach den Einteilungen der Chemotherapie (Tabelle 53) den folgenden Befund:

Tabelle 53: Klassifikation der Chemotherapie je nach Taxolgehalt

Art der Chemotherapie	Carbo- /Cisplatin	Carbo-/Cisplatin + Taxol	Gesamt
Carboplatin/Epirubicin	18		18
Epirubicin/Taxol/Carboplatin		5	5
Carboplatin Mono	1		1
Taxol/Cisplatin		1	1
Taxol/Carboplatin		53	53
Hochdosischemotherapie		3	3
Carboplatin/Taxol/Topotecan		9	9
Carboplatin/Gemcitabine!	1		1
Gesamt	20	71	91

Eine Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier (Abbildung 32) zeigte, dass die Chemotherapie (nach der Einteilung taxol-/nicht taxolhaltig) keinen Einfluss auf das Überleben hat.

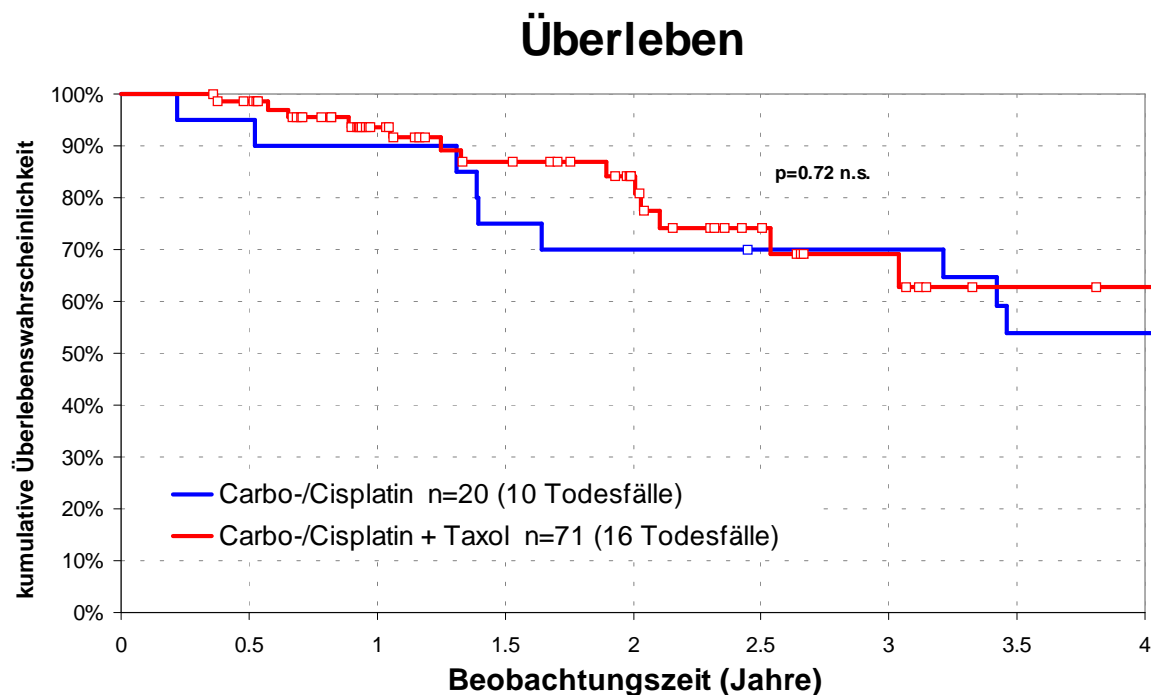


Abbildung 32: Zum Überleben je nach Chemotherapie (fallzahlmäßig auswertbare Gruppierung)

Tabelle 54: Deskriptive Statistiken Überleben abhängig von der Chemotherapie

taxol/nichttaxolhaltige Chemotherapie	Überlebensstatus				kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit						
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
Carbo-/Cisplatin	20	10	10	50%	6 J.	4 J.	1 J.	90%	70%	70%	48%
Carbo-/Cisplatin + Taxol	71	16	55	77%	5 J.	4 J.	2 J.	94%	84%	69%	38%
Total	91	26	65	71%	6 J.	4 J.	2 J.	93%	80%	71%	46%

Eine signifikant unterschiedliche Rezidivprädiktion konnte ebenfalls nicht gestellt werden, wie die Abbildung 33 zeigt.

Rezidivfreiheit

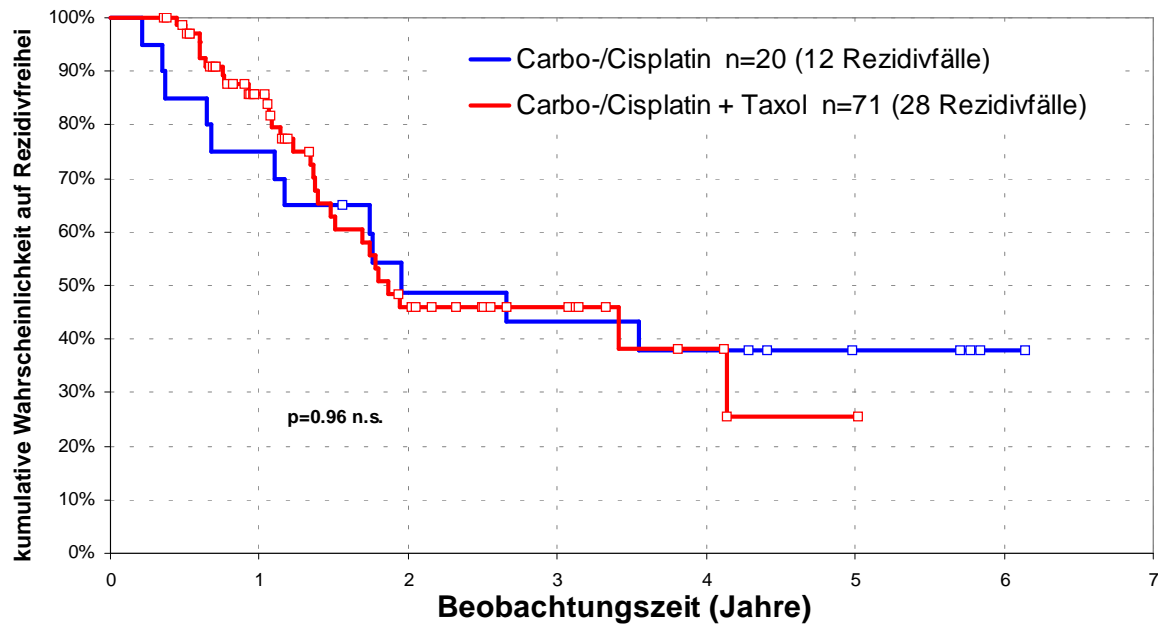


Abbildung 33: Rezidivfreie Patientinnen je nach Chemotherapie (fallzahlmäßig auswertbare Gruppierung)

Tabelle 55: Deskriptive Statistiken Rezidiv abhängig von der Chemotherapie

taxol/nichttaxolhaltige Chemotherapie	Rezidivstatus				kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit						
	Fälle	Re-zidive	ohne Rez.	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
Carbo-/Cisplatin	20	12	8	40%	6 J.	2 J.	1 J.	75%	49%	43%	38%
Carbo-/Cisplatin + Taxol	71	28	43	61%	4 J.	2 J.	1 J.	86%	46%	46%	25%
Total	91	40	51	56%	6 J.	2 J.	1 J.	84%	47%	45%	35%

4.3.11 Die Bedeutung des histologischen Typs

4.3.11.1 Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv

Der histologische Typ war in 81% der Fälle, also mehrheitlich serös papillär. Allerdings erlaubte auch der Typ im log-rank-Test keine Prognose bezüglich des Überlebens ($p=1.00$ n.s.) oder der Rezidive ($p=0.36$ n.s.).

4.3.11.2 Histologische Typen je nach FIGO III, IV

Eine Prüfung zur Frage, ob die Verteilung der Typen je nach FIGO unterschiedlich ist (Tabelle 56), zeigte keinen statistisch signifikanten Befund ($p=0.06$ n.s., exakter Chi²-Test). Allerdings fällt der p-Wert grenzwertig aus, so dass man mit Vorsicht behaupten könnte, dass serös papilläre Befunde häufiger bei FIGO III auftreten.

Tabelle 56: Deskriptive Statistiken der histologischen Subtypen je nach FIGO III, IV

Histologischer Subtyp	FIGO III	%	FIGO IV	%	Gesamt
nicht näher bezeichnet	5	7%	5	22%	10
serös papillär	65	86%	15	65%	80
mucinös	2	3%			2
endometroid	2	3%	1	4%	3
klarzellig			1	4%	1
undifferenziert	2	3%	1	4%	3
Gesamt	76	100%	23	100%	99

4.3.12 Die Bedeutung des Gradings

Auch die Grading-Verteilung, die fallzahlbedingt zusammengefaßt wurde, fällt je nach Subtypen nicht signifikant verschieden aus ($p=0.86$ n.s., exakter Chi²-Test), wie auch die Tabelle 57 zeigt.

Tabelle 57: Grading-Verteilung und die Subtypen (fallzahlbedingt mußten Gruppen zusammengefaßt werden)

FIGO-Stadium	Grading 1, 2	%	Grading 3, 4	%	Gesamt
FIGO III	22	79%	52	75%	74
FIGO IV	6	21%	17	25%	23
Gesamt	28	100%	69	100%	97

Datenbasis: n=99. Werte nicht verfügbar: Grading n=2.

Tabelle 58: Typen und Grading (Originaldaten)

FIGO-Stadium	G1	G2	G3	keine Angabe	Gesamt
IIIa	1		1		2
IIIb			1		1
IIIc	3	18	50	2	73
IV		6	17		23
Gesamt	4	24	69	2	99

4.3.13 Die Bedeutung von CA-125

4.3.13.1 Verteilung der Werte prä/ postoperativ

Es zeigten sich deutliche Rückgänge des CA-125 Wertes von präoperativ nach postoperativ ($p < 0.001$ ***, vergleiche die Medianwerte in Abbildung 34 und in Tabelle 59). Die Werte von neoadjuvant behandelten Patientinnen sind ähnlich gering wie die postoperativen CA-125 Werte (vergleiche die Medianwerte), jedoch bezüglich der Fallzahl nicht optimal besetzt.

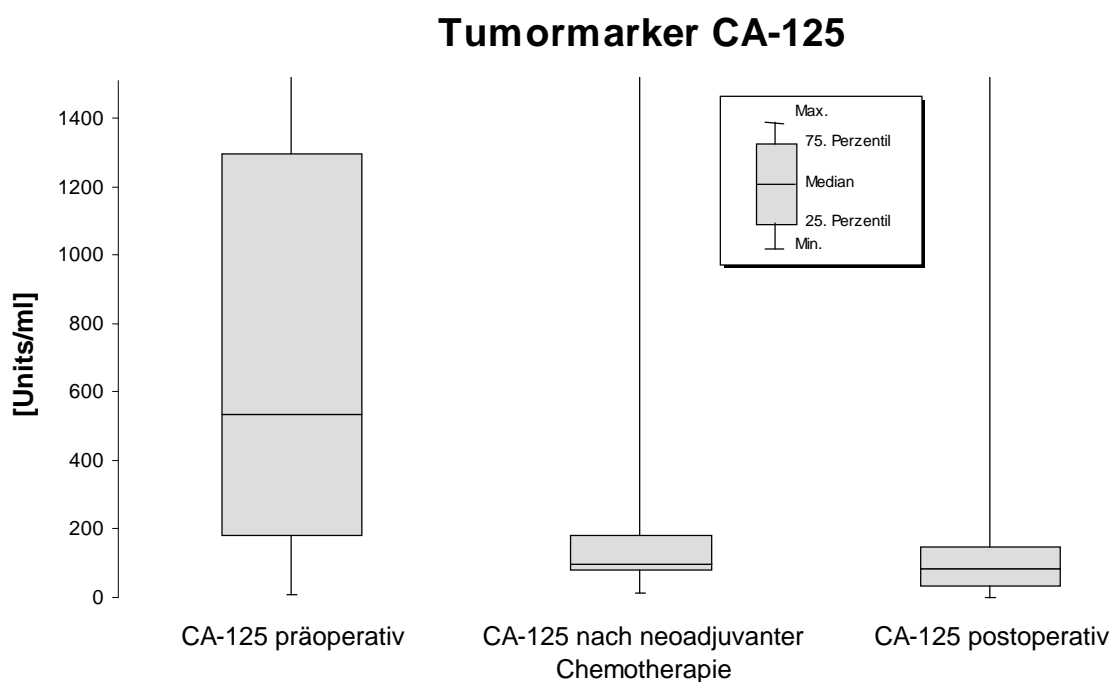


Abbildung 34: Zur Veränderung des Tumormarkers CA-125 [U/ml]

Tabelle 59: Deskriptive Statistiken zum Tumormarker CA-125 präoperativ, nach neoadjuvanter Chemotherapie und postoperativ.

Tumormarker CA-125	Tumormarker CA-125					Datenbasis
	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
CA-125 präoperativ	10	182	534	1294	22617	94
CA-125 nach neoadjuvanter Chemotherapie	14	78	98	180	20880	17
CA-125 postoperativ	0	34	85	149	8596	94

Datenbasis: n=99. Werte nicht verfügbar: CA-125 präoperativ n=5, CA-125 nach neoadjuvanter Chemotherapie n=0, CA-125 postoperativ n=5.

4.3.13.2 Prognostische Bedeutung des präoperativen CA-125

Ein Blick auf die CA-125 Werte (Tabelle 60) und deren prognostische Kraft zeigte, dass statistisch weder Prognosen hinsichtlich des Überlebens noch bezüglich Rezidiv gemacht werden können, da die Gewichte in der Cox-Regression statistisch nicht signifikant sind.

Tabelle 60: Ergebnisse der Regression nach Cox zur Frage der prognostischen Relevanz von CA-125 (präoperativ)

Überlebensprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)
CA-125 präoperativ N=94, Chi ² =1.379, df=1, p=0.24 n.s	0.00	p=0.249 n.s.	0.000

Rezidivprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)
CA-125 präoperativ N=94, Chi ² =.586, df=1, p=0.44 n.s.	0.00	p=0.447 n.s.	0.000

4.3.13.3 Prognostische Bedeutung des postoperativen CA-125

Auch anhand des postoperativen CA-125 Abfalls in Form eines Differenzwertes kann statistisch keine Prognose erstellt werden, wie die Tabelle 61 zeigt, denn die Prädiktoren sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 61: Ergebnisse der Regression nach Cox zur Frage der prognostischen Relevanz der CA-125-Reduktion

Verbleibender überlebensprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)
Rückgang CA-125 N=89, Chi ² =.813, df=1, p=0.37 n.s	0.00	p=0.373 n.s.	0.000

Verbleibender rezidivprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)
Rückgang CA-125 N=89, Chi ² =.556, df=1, p=0.46 n.s	0.00	p=0.459 n.s.	0.000

4.3.13.4 Korrelation präoperativer CA-125 Wert und operativer Aufwand, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen

Die folgenden Tabellen zeigen deskriptive Daten bezüglich dem Zusammenhang von präoperativem CA-125 Wert, dem operativen Aufwand und der makroskopischen Tumorfreiheit. Einschränkend muß jedoch festgestellt werden, dass durch die Kombination von drei Faktoren (CA-125 Wert, OP-Methode und Tumorrest) sehr viele und auch sehr kleine Gruppen resultieren, die nicht oder nur schwer interpretierbar sind. Die Tabellen werden insofern nur deskriptiv berichtet.

Tabelle 62: Zum präoperativen CA-125-Wert, der OP-Methode und dem OP-Erfolg

CA-125 präoperativ & Darmanastom.	tumorfrei	%	Tumorrest	%	Gesamt
CA-125 < 35 U/l & keine Darmanastom.	2	67%	1	33%	3
CA-125 < 35 U/l & Darmanastom.	0	0%	1	100%	1
CA-125 ≥ 35 U/l & keine Darmanastom.	17	63%	10	37%	27
CA-125 ≥ 35 U/l & Darmanastom.	35	56%	28	44%	63
CA-125 nicht bestimmt	3		2		5
Gesamt	57	55%	42	40%	99

CA-125 präoperativ & Zwerchfelleingr.	tumorfrei	%	Tumorrest	%	Gesamt
CA-125 < 35 U/l & keine Zwerchfelleingr.	1	33%	2	67%	3
CA-125 < 35 U/l & Zwerchfelleingr.	1	100%	0	0%	1
CA-125 ≥ 35 U/l & keine Zwerchfelleingr.	20	44%	25	56%	45
CA-125 ≥ 35 U/l & Zwerchfelleingr.	32	71%	13	29%	45
CA-125 nicht bestimmt	3		2		5
Gesamt	57	55%	42	40%	99

CA-125 präoperativ & Oberbaucheingriff	tumorfrei	%	Tumorrest	%	Gesamt
CA-125 < 35 U/l & kein Eingriff	2	67%	1	33%	3
CA-125 < 35 U/l & Oberbaucheingriff	0	0%	1	100%	1
CA-125 ≥ 35 U/l & kein Eingriff	37	57%	28	43%	65
CA-125 ≥ 35 U/l & Oberbaucheingriff	15	60%	10	40%	25
CA-125 nicht bestimmt	3		2		5
Gesamt	57	55%	42	40%	99

Anmerkung: nicht alle Werte waren eruierbar

4.3.13.5 Präoperativer Cut-Off-Wert von CA-125, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen

Zur Frage eines präoperativen Cut-Off-Wertes von CA-125, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, wurde im Sinne einer Vorarbeit ein Korrelationskoeffizient berechnet (Spearman's rho). Es zeigt sich (Tabelle 63), dass keine Korrelation zwischen CA-125 und dem OP-Ergebnis besteht (p=0.35 n.s.) und die Korrelation in der Nähe von Null liegt (r = 0.1), so dass auch ein Cut-Off-Point nicht zu berechnen ist.

Tabelle 63: Zur Korrelation von CA-125 und dem OP-Ergebnis (Tumorfreiheit)

Korrelation der (Spearman' s Rangkorrelation)				
Korrelation	Koeffizient	p-Wert	Fälle	Wertung
CA-125 präoperativ in Korr. mit OP-Ergebnis	r = 0.1	p=0.35 n.s.	n = 94	kein Zusammenhang

4.3.14 Die Bedeutung des Aszites

4.3.14.1 Aszites als unabhängiger Prognosefaktor

Ein Blick auf die Aszitesmenge (Tabelle 64) und deren prognostische Kraft zeigte, dass diese keine statistisch signifikante Prognose hinsichtlich Überleben und Rezidiv erlaubt (alle p-Werte sind statistisch nicht signifikant).

Tabelle 64: Ergebnisse der Regression nach Cox zur Frage der prognostischen Relevanz der Aszitesmenge

Verbleibende Überlebenszeit (Jahre)-prädiktive Faktoren	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)	Veränderung des Risikos je Parameterstufe
Aszitesmenge		p=0.820 n.s.	0.000	

N=99, Chi²=.401, df=2, p=0.82 n.s.

Verbleibende rezidivfreie Zeit (Jahre)-prädiktive Faktoren	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)	Veränderung des Risikos je Parameterstufe
Aszitesmenge		p=0.132 n.s.	0.012	

4.3.14.2 Unterschied der Gruppen hinsichtlich Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt, makroskop. Tumorfreiheit

Die Tabelle 65 zeigt, dass Patientinnen mit Aszites mehr EK's (p=0.01 *) und mehr FFP's (p=0.005 **) benötigten (Vergleiche die Medianwerte). Weitere Auffälligkeiten waren statistisch nicht erkennbar.

Tabelle 65: Deskriptive Statistiken (Überblick) zum Vergleich der Patientinnen mit unterschiedlichen Aszitesmengen

	Ascitesmenge			descr. test for difference
	kein n = 15	wenig n = 24	größer 500 ml n = 56	
Zahl der Komplikationen	0 13 87%	17 71%	35 63%	p=0.27 n.s.
	1 1 7%	4 17%	7 13%	
	2 0 0%	2 8%	1 2%	
	3 0 0%	0 0%	5 9%	
	> 3 1 7%	1 4%	8 14%	
OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP	330 (180 - 457.8)	409.5 (137.3 - 480)	360 (189.5 - 514)	p=0.43 n.s.
Anzahl der Erykonzentrate	4 (1.3 - 6.4)	3.5 (0.3 - 13.9)	6 (2 - 15)	p=0.01 *
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	3 (0 - 13.7)	7 (0 - 20)	12 (0 - 34.4)	p=0.005 **
Tage auf Intensivstation	1 (0 - 1.7)	1 (0 - 4.9)	1 (0 - 8.3)	p=0.04 *
Beatmungszeit (Tage)	0 (0 - 1.5)	0 (0 - 1)	0 (0 - 3.9)	p=0.70 n.s.
Gesamter postop. stat. Aufenthalt	19.5 (14 - 54.1)	21.5 (15 - 39)	23 (12.8 - 44.5)	p=0.83 n.s.
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	19.5 (14 - 48.1)	21 (15 - 32.9)	23 (13 - 44.6)	p=0.61 n.s.
OP-Ergebnis	tumorfrei 10 67%	13 54%	32 57%	p=0.73 n.s.
	Tumorrest 5 33%	11 46%	24 43%	

Werte gefolgt von Klammern sind Mediane, mit 5. und 95. Perzentil in der Klammer.

Werte gerundet

Signifikanztestung für stetige Daten: Rangvarianzanalyse, für Häufigkeiten Chi²-test, exakt sofern nötig

Datenbasis: n=95. Werte nicht verfügbar: OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP n=3, Anzahl der Erykonzentrate n=3, Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten n=3, Tage auf Intensivstation n=1, Beatmungszeit (Tage) n=9, Gesamter postop. stat. Aufenthalt n=1, postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP n=2.

4.3.15 Die Analyse der FIGO IV-Karzinome

4.3.15.1 Anzahl von FIGO IV und der Ort der Metastasierung

Es fanden sich insgesamt 23 Patiententinnen im Stadium FIGO IV (Tabelle 66). Der häufigste Ort der Metastasierung war die Pleura mit insgesamt 9 Fällen. Weitere Lokalisationen waren Leberparenchym, Lunge, Mediastinum, Bauchwand und Vagina. (Tabelle 66).

Tabelle 66: Zum Ort der Metastasierung (FIGO IV)

Ort der Metastasierung	Datenbasis	%
Pleura	10	43%
Leberparenchym	4	17%
Vagina	2	9%
Pleura und Leberparenchym	2	9%
Lungenparenchym	2	9%
Lungenparenchym u. Mediastinum	1	4%
mediastinal	1	4%
Bauchwand	1	4%
Gesamt	23	100%

4.3.15.2 Unterschied der Gruppen hinsichtlich Komplikationsrate, OP-Zeit, EK, FFP, Intensivzeit, Anzahl beatmungspflichtiger Tage, postop. Aufenthalt

Wie Tabelle 67 zeigt fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den aufgeführten Parametern bei einem Vergleich zwischen Patientinnen im Stadium FIGO III und FIGO IV. Im Rahmen der Operation ist keine der Patientinnen verstorben.

Tabelle 67: Deskriptive Statistiken zum Unterschied von FIGO III und IV

	FIGO III n = 76			FIGO IV n = 23			descriptive test				
Zahl der Komplikationen	0	52	68%	16	70%		p=0.15				
	1	11	14%	1	4%						
	2	4	5%		0%						
	3	2	3%	3	13%						
	> 3	7	9%	3	13%						
OP-Zeit (Minuten) bei	354	±	94	(85 300 363 420 540)	76	326	±	150	(130 180 300 458 580)	20	p=0.42 n.s.
Anzahl der Erykonzentrate	6	±	4	(0 3 6 9 19)	75	5	±	5	(0 2 4 6 16)	21	p=0.12 n.s.
Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten	12	±	10	(0 4 10 16 40)	75	11	±	12	(0 0 6 15 40)	21	p=0.43 n.s.
Tage auf Intensivstation	2	±	3	(0 1 1 1 20)	76	3	±	5	(0 1 1 2 23)	22	p=0.17 n.s.
Beatmungszeit (Tage)	0	±	1	(0 0 0 0 5)	70	2	±	6	(0 0 0 1 22)	19	p=0.41 n.s.
postop. stationärer Aufenthalt bei PrimärOP	24	±	11	(6 16 20 30 75)	75	29	±	11	(15 21 27 39 49)	22	p=0.03 *
neoad. Chemoth.	nein	63	83%			19	83%				p=0.97
	ja	13	17%			4	17%				

Werte gefolgt von Klammern sind Mittelwert ± SD, mit Min., allen Quartilen und Max. in Klammern.

Werte nach der Klammer sind die Fallzahl valider Daten.

Werte gerundet.

Deskriptive Tests auf Unterschied zwischen Gruppen:

- für stetige Daten: Mann-Whitney-U-test

4.3.15.3 Überlebens- und Rezidivprognose je nach FIGO III und IV

Die Überlebensprognose war signifikant schlechter bei FIGO IV Patientinnen ($p=0.03^*$, log-rank-Test, Abbildung 35). Eine Rezidivprognose konnte jedoch nicht gestellt werden ($p=0.65$ n.s., log-rank-Test).

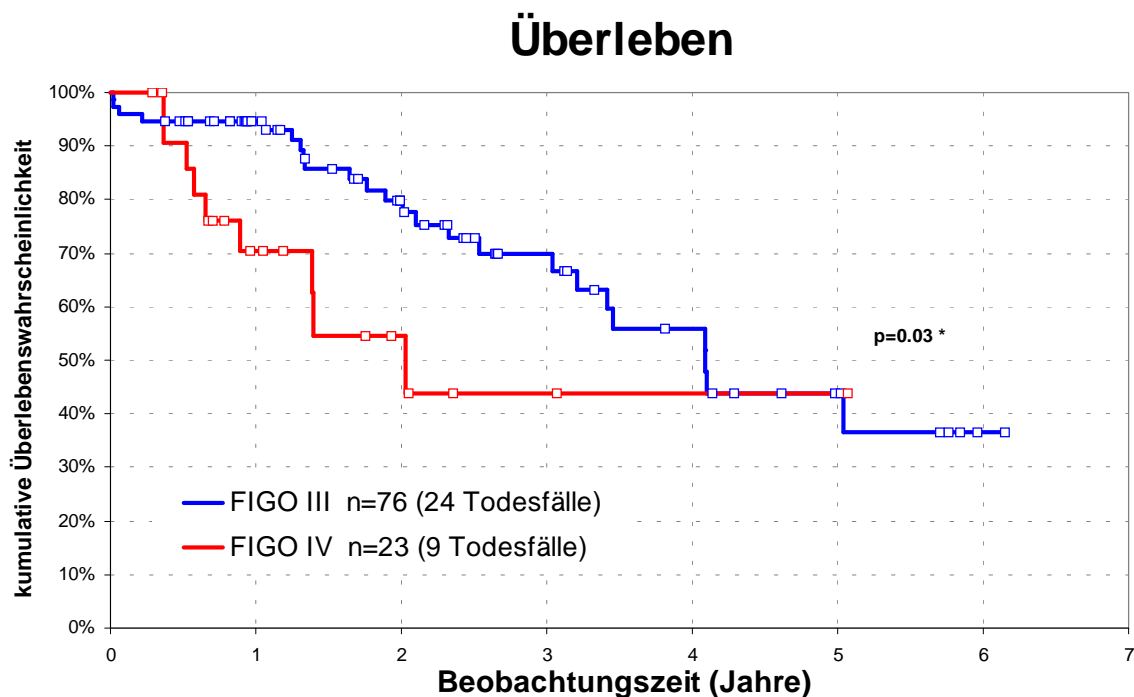


Abbildung 35: Zum Überleben ja nach FIGO III oder IV (Analysen nach Kaplan-Meier)

Tabelle 68: Deskriptive Statistiken zur signifikanten Differenzierung der Überlebensprognose je nach FIGO III, IV

FIGO-Stadium	Überlebensstatus			kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit							
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.
FIGO III	76	24	52	68%	6 J.	4 J.	2 J.	95%	80%	70%	44%
FIGO IV	23	9	14	61%	5 J.	2 J.	1 J.	70%	55%	44%	44%
Total	99	33	66	67%	6 J.	4 J.	2 J.	89%	74%	64%	42%

4.3.15.4 Subgruppenanalyse innerhalb von FIGO IV

Eine Subgruppenanalyse innerhalb von FIGO IV ist fallzahlbedingt statistisch nicht möglich.

4.3.16 Ermittlung von Prognosefaktoren bei FIGO III/IV Karzinomen

Ergänzend wurden Prädiktionsmodelle nach Cox (1984) berechnet, um die unten genannten Prädiktoren (siehe die erste Spalte in der Tabelle 69) unter den FIGO III/IV Patientinnen klären zu können.

Die Analysen zeigten, dass das Stadium FIGO III und die postoperative makroskopische Tumorfreiheit das Sterberisiko signifikant mindern. Weitere Prädiktoren -auch bei der Vorhersage des Rezidivrisikos -konnten nicht als statistisch signifikant bestätigt werden.

Tabelle 69: Ergebnisse einzelner Cox-Regressionen als statistisches Prädiktionsmodell zur Vorhersage des **Sterberisikos (Hazard ratio)**.

Überlebensprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert	Hazard-Ratio	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI
makroskopische Tumorfreiheit N=99, Chi ² =8.015, df=1, p=0.005 **	-0.49	p=0.006 **	0.610	0.428	0.87
Alter über 50 Jahre N=99, Chi ² =.722, df=1, p=0.40 n.s.	-0.16	p=0.398 n.s	0.851	0.5857	1.2366
Alter über 60 Jahre N=99, Chi ² =.836, df=1, p=0.36 n.s.	0.16	p=0.362 n.s	1.1775	0.8285	1.6734
Grading 1 (vs. höhere Gradings) N=99, Chi ² =2.311, df=1, p=0.13 n.s.	-0.31	p=0.134 n.s	0.7357	0.4923	1.0993
Aszitesmenge > 500 ml N=99, Chi ² =.008, df=1, p=0.93 n.s.	-0.02	p=0.928 n.s	0.9844	0.6985	1.3872
pNO N=99, Chi ² =2.759, df=1, p=0.10 n.s.	-0.37	p=0.104 n.s	0.6914	0.443	1.079
Lymphonodektomie N=99, Chi ² =4.094, df=1, p=0.04 *	-0.36	p=0.048 *	0.6943	0.484	0.996
neoad. Chemoth. N=99, Chi ² =.665, df=1, p=0.41 n.s.	-0.30	p=0.422 n.s	0.7424	0.359	1.5353
CA-125 präoperativ N=94, Chi ² =1.379, df=1, p=0.24 n.s.	0.00	p=0.249 n.s	1.0001	1.0000	1.0001
Zahl der Darmanastomosen N=99, Chi ² =.146, df=1, p=0.70 n.s.	-0.10	p=0.702 n.s	0.9058	0.5454	1.5044
Zwerchfelleingriff N=99, Chi ² =.344, df=1, p=0.56 n.s.	-0.10	p=0.558 n.s	0.9005	0.6341	1.2789
Oberbaucheingriff N=99, Chi ² =.168, df=1, p=0.68 n.s.	-0.08	p=0.682 n.s	0.9187	0.6119	1.3793
FIGO-Stadium III N=99, Chi ² =4.526, df=1, p=0.03 *	-0.42	p=0.038 *	0.6603	0.4459	0.9779

Hieraus resultiert ein Gesamtmodell, in dem die folgenden Faktoren zur Beschreibung des Sterberisikos verbleiben (Tabelle 70, die Lymphonodektomie wird durch einen der beiden Faktoren offenbar abgedeckt):

Tabelle 70: Ergebnisse eines gemeinsamen Cox-Modelles als statistisches Prädiktionsmodell zur Vorhersage des **Sterberisikos** unter Einbezug der oben genannten Faktoren

Überlebensprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert	Hazard-Ratio	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI
makroskopische Tumorfreiheit	-0.47	p=0.011 *	0.623	0.4337	0.8949
FIGO-Stadium III	-0.54	p=0.011 *	0.5856	0.3883	0.8832

N=94, Chi²=20.584, df=14, p=0.11 n.s.

Schlußfolgernd kann festgehalten werden, dass in einem gemeinsamen Faktormodell die makroskopische Tumorfreiheit und das FIGO-Stadium III unabhängige signifikante Prädiktoren bzgl. des Überlebens sind.

Ein Blick auf die überprüften Rezidivprädiktoren zeigt, dass keiner der Faktoren in der Lage ist, ein Rezidiv vorherzusagen (Tabelle 71).

Tabelle 71: Ergebnisse der Cox-Regression als statistisches Prädiktionsmodell zur Vorhersage des **Rezidivrisikos**.

Rezidivprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert	Hazard-Rate	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI
makroskopische Tumorfreiheit N=99, Chi ² =2.198, df=1, p=0.14 n.s.	-0.22	p=0.141 n.s.	0.8008	0.5956	1.0767
Alter über 50 Jahre N=99, Chi ² =1.146, df=1, p=0.28 n.s.	-0.18	p=0.287 n.s.	0.8383	0.606	1.1597
Alter über 60 Jahre N=99, Chi ² =.010, df=1, p=0.92 n.s.	-0.02	p=0.922 n.s.	0.9851	0.7296	1.33
Grading 1 (vs. höhere Gradings) N=99, Chi ² =.284, df=1, p=0.59 n.s.	-0.09	p=0.594 n.s.	0.9137	0.6554	1.2737
Aszitesmenge > 500 ml N=99, Chi ² =1.660, df=1, p=0.20 n.s.	-0.19	p=0.200 n.s.	0.8234	0.6116	1.1085
pNO N=99, Chi ² =.171, df=1, p=0.68 n.s.	-0.07	p=0.679 n.s.	0.9304	0.6608	1.31
Lymphonodektomie N=99, Chi ² =1.899, df=1, p=0.17 n.s.	-0.22	p=0.172 n.s.	0.8028	0.5859	1.0999
neoad. Chemoth. N=99, Chi ² =.372, df=1, p=0.54 n.s.	-0.15	p=0.543 n.s.	0.8646	0.541	1.3818
CA-125 präoperativ N=94, Chi ² =.586, df=1, p=0.44 n.s.	0.00	p=0.447 n.s.	1.000	1.000	1.000
Zahl der Darmanastomosen N=99, Chi ² =.057, df=1, p=0.81 n.s.	-0.05	p=0.811 n.s.	0.9493	0.6196	1.4544
Zwerchfelleingriff N=99, Chi ² =.037, df=1, p=0.85 n.s.	-0.03	p=0.847 n.s.	0.9712	0.7221	1.3062
Oberbaucheingriff N=99, Chi ² =.170, df=1, p=0.68 n.s.	0.07	p=0.681 n.s.	1.0743	0.7635	1.5118
FIGO-Stadium III N=99, Chi ² =.199, df=1, p=0.66 n.s.	-0.08	p=0.656 n.s.	0.9196	0.6359	1.3298

Im einem Gesamtmodell verbleibt lediglich das Alter zur Beschreibung des Rezidivrisikos (Tabelle 72) in einem insgesamt nonsignifikanten Modell.

Tabelle 72: Ergebnisse eines gemeinsamen Cox-Modelles als statistisches Prädiktionsmodell zur Vorhersage des **Rezidivrisikos** unter Einbezug der oben genannten Faktoren

Rezidivprädiktiver Faktor	Koeffizient in der Regression	p-Wert	Hazard-Rate	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI
Alter über 50 Jahre	-0.31	p=0.062 n.s.	0.7337	0.5302	1.0154

N=94, Chi²=11.805, df=14, p=0.62 n.s.

Schlußfolgernd kann festgehalten werden, dass in einem gemeinsamen Faktormodell keine eindeutige Rezidivprognose möglich ist.

4.3.17 Die Bedeutung des Operationsjahres

Abschließende Analysen beschäftigen sich mit eventuellen Trends, die über Operationsjahre möglicherweise zu erwarten sind.

4.3.18 Zum Lerngewinn der Operateure hinsichtlich Zahl makrosk. tumorfreier Patienten, Komplikationsrate, EK, FFP, intensivpflichtige Tage, Tage postoperativ

Deskriptive Statistiken zu den genannten Parametern finden sich ab Abbildung 36. Insgesamt konnte hinsichtlich der Komplikationen kein Trend festgestellt werden (vergleiche die Medianwerte).

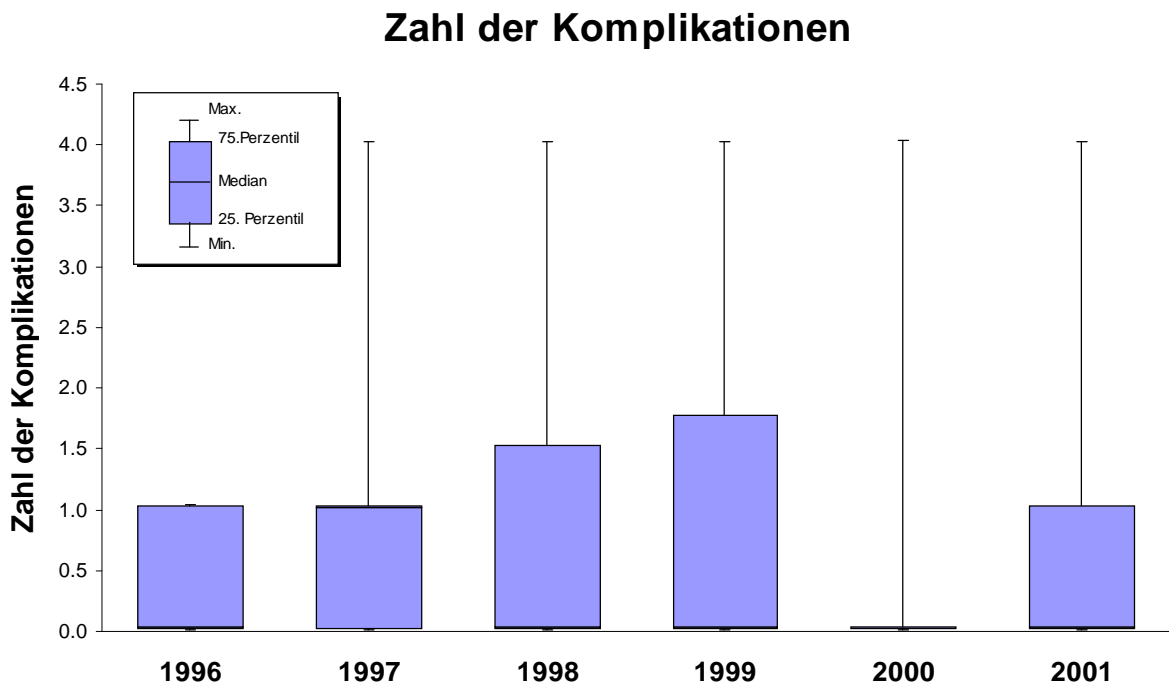


Abbildung 36: Zahl der Komplikationen: Deskriptive Statistiken über die Operationsjahre 1996 bis 2001

Auch hinsichtlich der OP-Zeit oder der EK-Zahl konnte kein Trend festgestellt werden (vergleiche die Medianwerte in Abbildung 37 und in Abbildung 38).

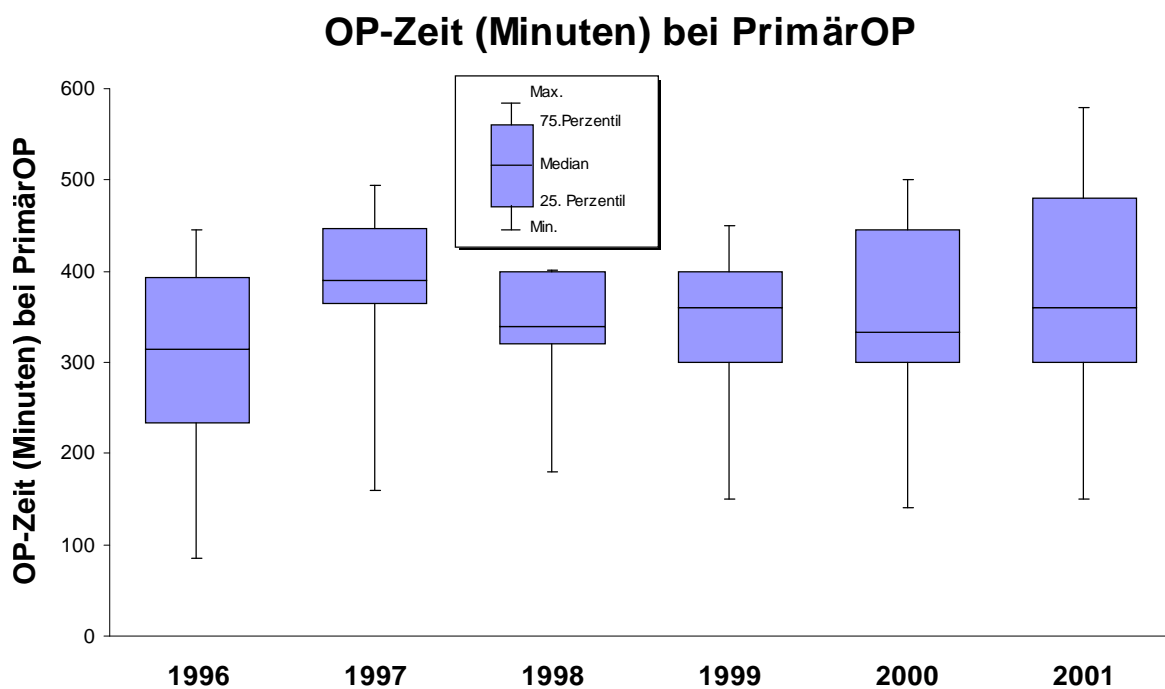


Abbildung 37: OP-Zeit (Minuten) bei PrimärOP: Deskriptive Statistiken über die Operationsjahre 1996 bis 2001

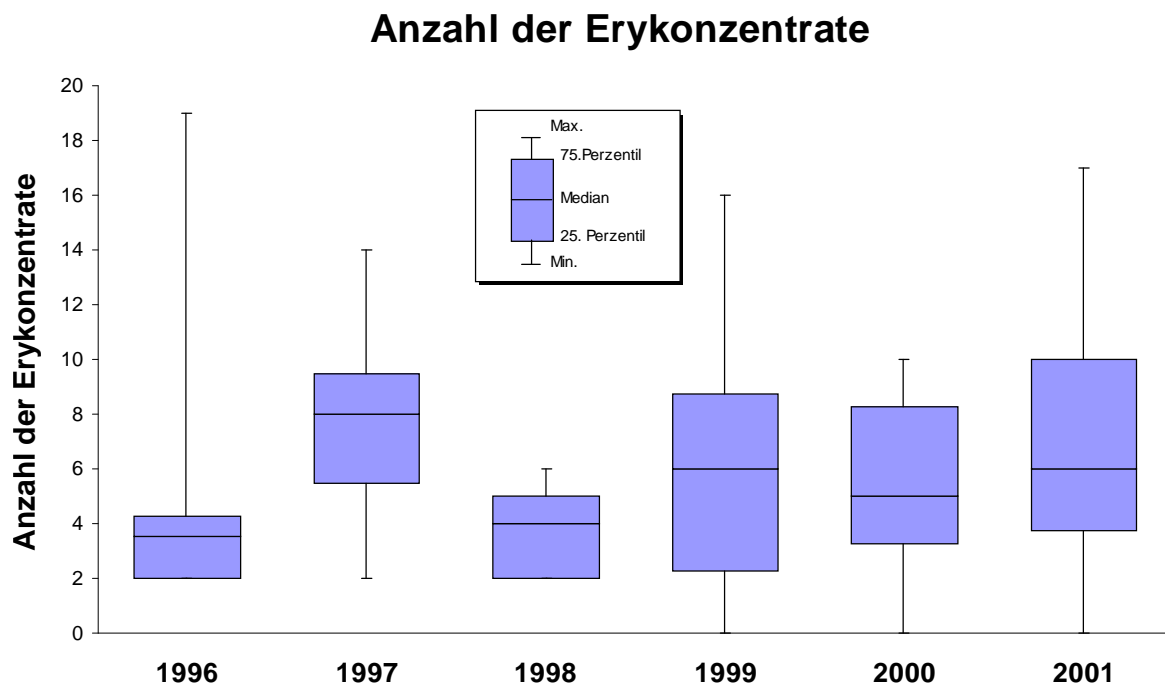


Abbildung 38: Anzahl der Erykonzentrate: Deskriptive Statistiken über die Operationsjahre 1996 bis 2001

Auch hinsichtlich der FFP und der intensivstationären Tage war kein Trend feststellbar (vergleiche die Medianwerte in Abbildung 39 und in Abbildung 40).

Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten

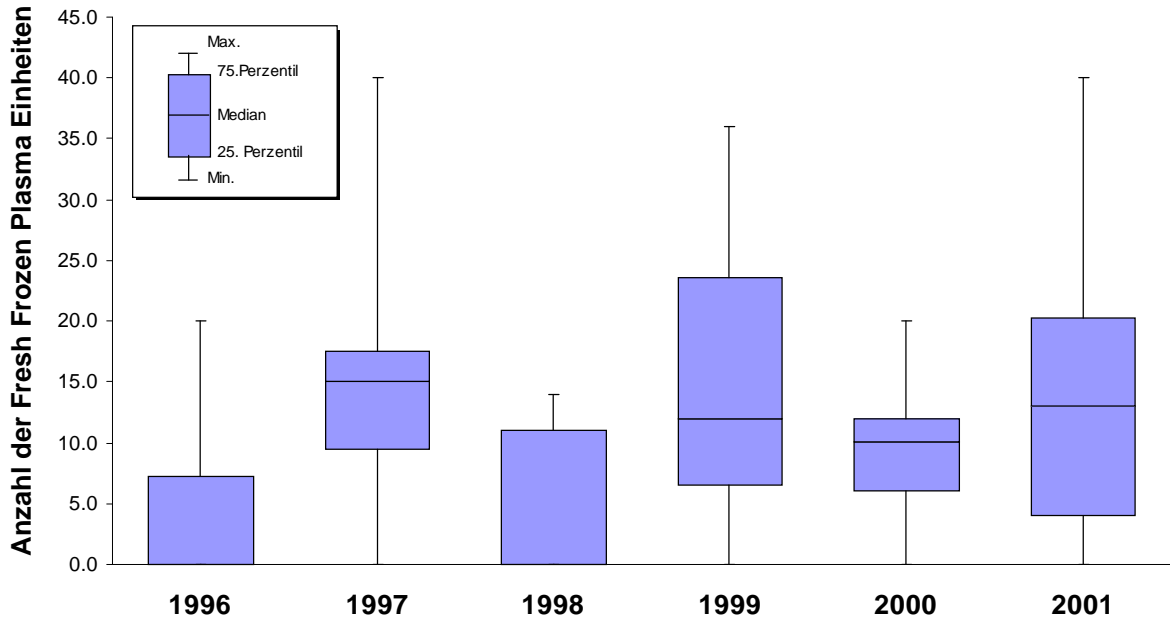


Abbildung 39: Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten: Deskriptive Statistiken über die Operationsjahre 1996 bis 2001

Tage auf Intensivstation

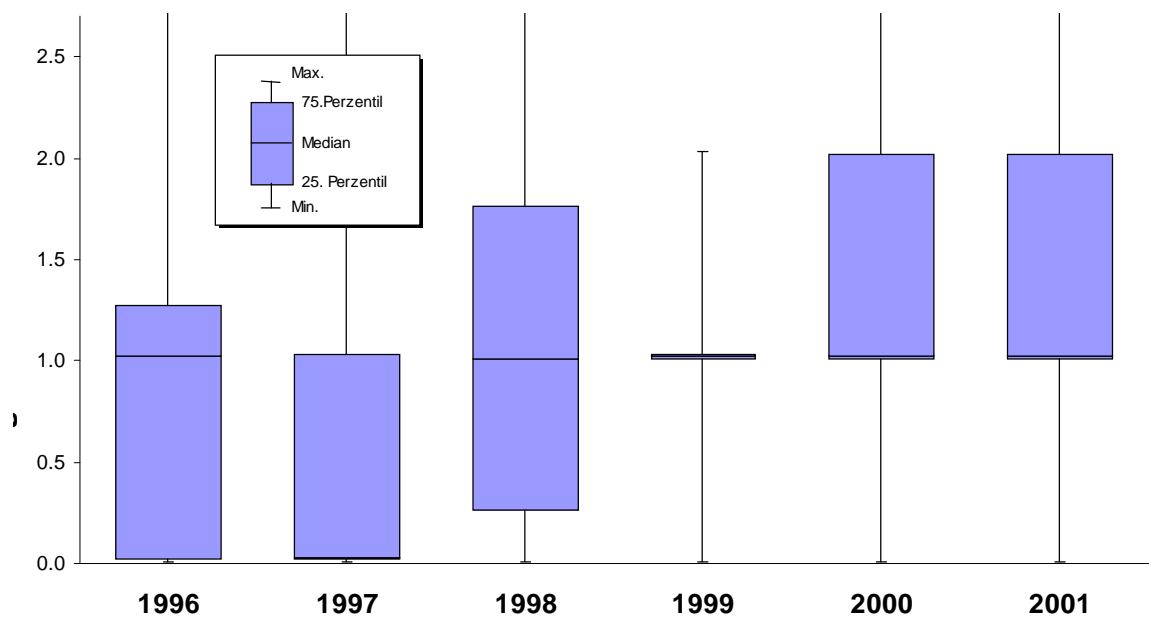


Abbildung 40: Tage auf Intensivstation: Deskriptive Statistiken über die Operationsjahre 1996 bis 2001

Während sich ebenfalls keinerlei Trend in der Beatmungszeit erkennen ließ (Abbildung 41), zeigte sich jedoch ab 1998 ein deutlich rückläufiger Trend im gesamten postoperativen stationären Aufenthalt (vergleiche die Medianwerte).

Beatmungszeit (Tage)

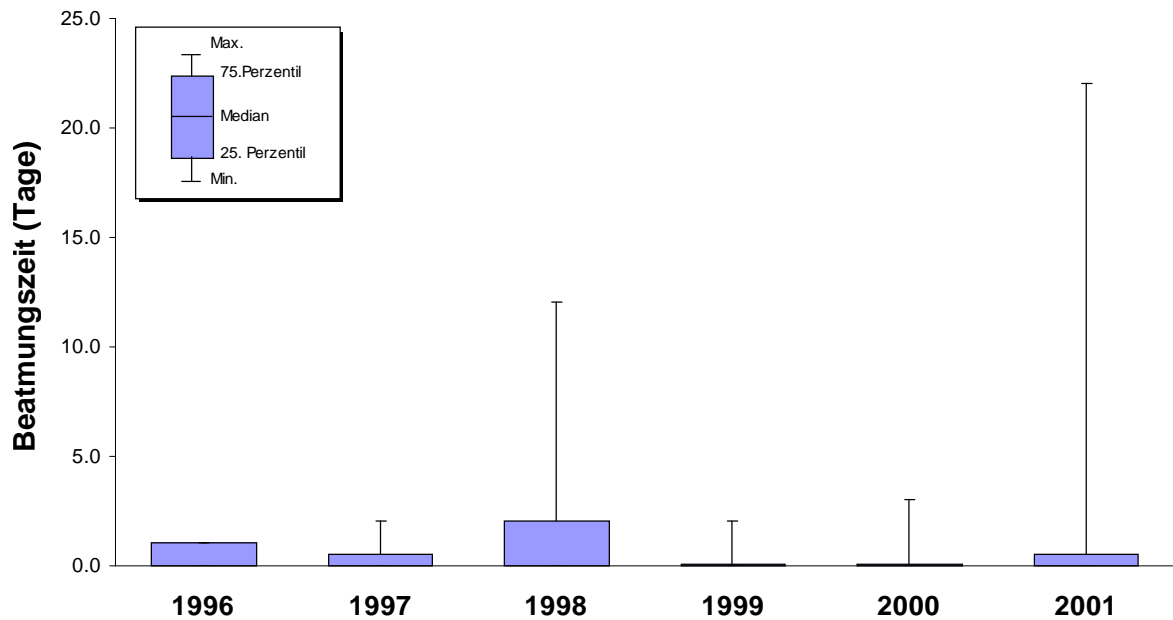
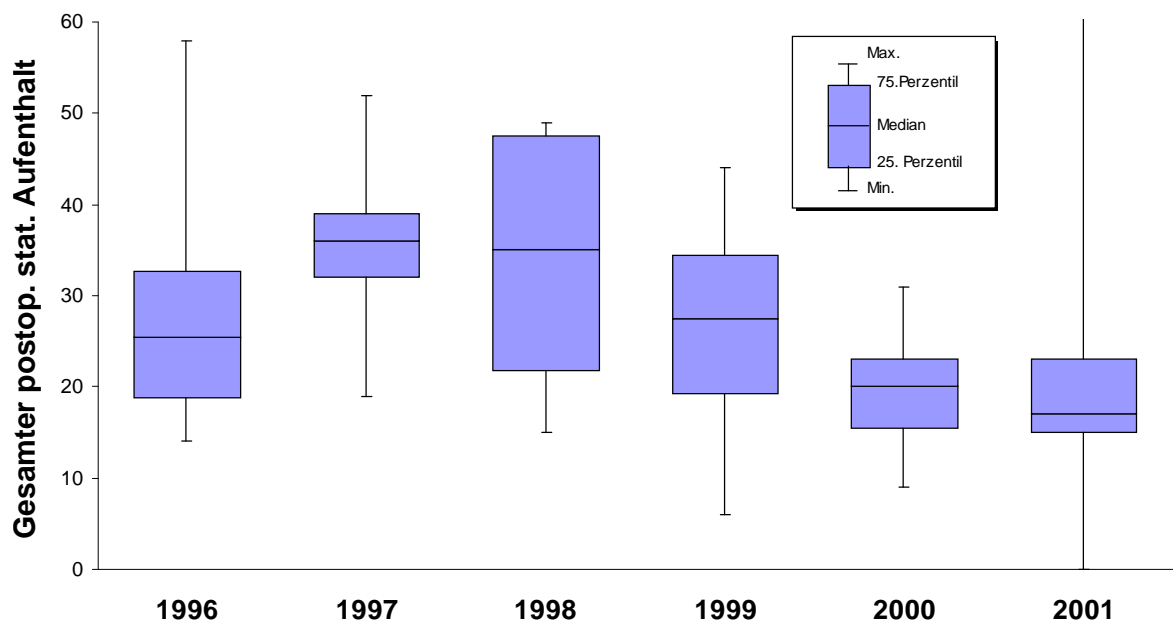


Abbildung 41: Beatmungszeit (Tage): Deskriptive Statistiken über die Operationsjahre 1996 bis 2001

Gesamter postop. stat. Aufenthalt



Eine Änderung im Anteil tumorfreier Patientinnen über die Jahre 1996 bis 2001 war fallzahlbedingt nicht testbar, scheint auf den ersten Blick jedoch anzusteigen (Tabelle 73) und hatte 2001 die höchste Rate (Abbildung 42).

Tabelle 73: Deskriptive Statistiken zur Rate tumorfreier Patientinnen (2. Spalte) je nach Jahr der OP

Jahr der OP	tumorfrei	%	Tumorrest	%	Gesamt
1996	5	31%	11	69%	16
1997	7	64%	4	36%	11
1998	4	57%	3	43%	7
1999	10	56%	8	44%	18
2000	9	50%	9	50%	18
2001	22	76%	7	24%	29
Gesamt	57	58%	42	42%	99

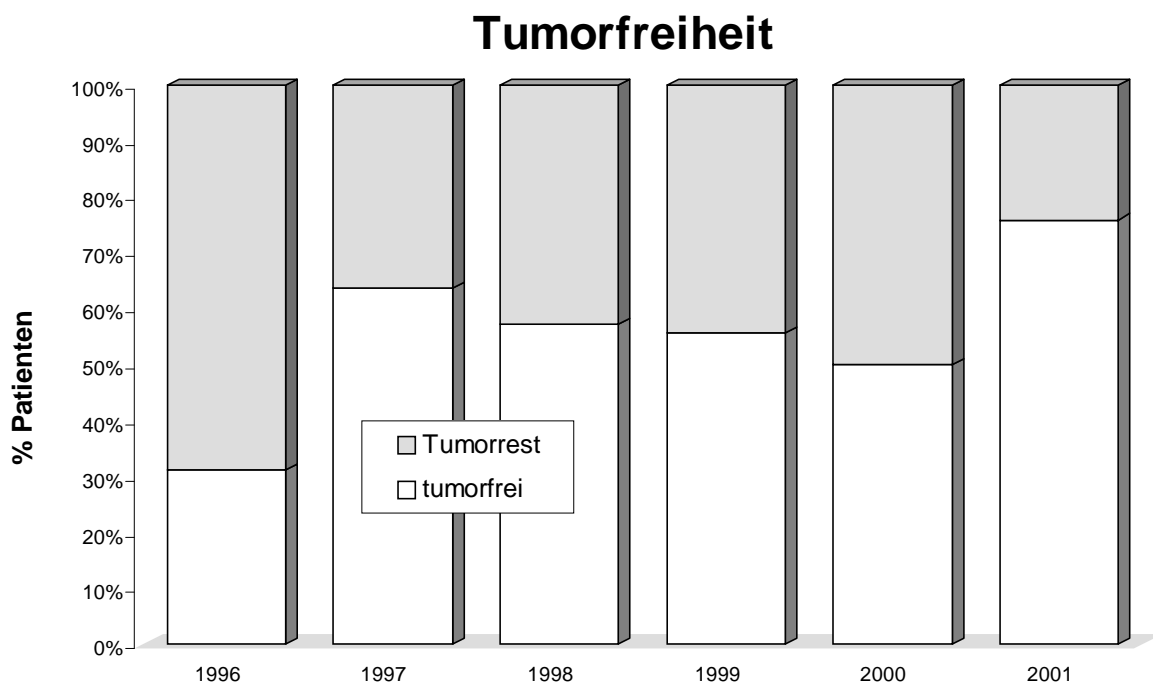


Abbildung 42: Deskriptive Statistiken zur Rate tumorfreier und nicht tumorfreier Patientinnen je nach Jahr der OP

Ein Vergleich der Überlebenskurven je nach Operationsjahr (Abbildung 43; die Jahre 1997-2000 wurden zusammengefaßt) zeigte statistisch gesehen keine signifikanten Unterschiede (siehe auch Tabelle 75).

Überleben

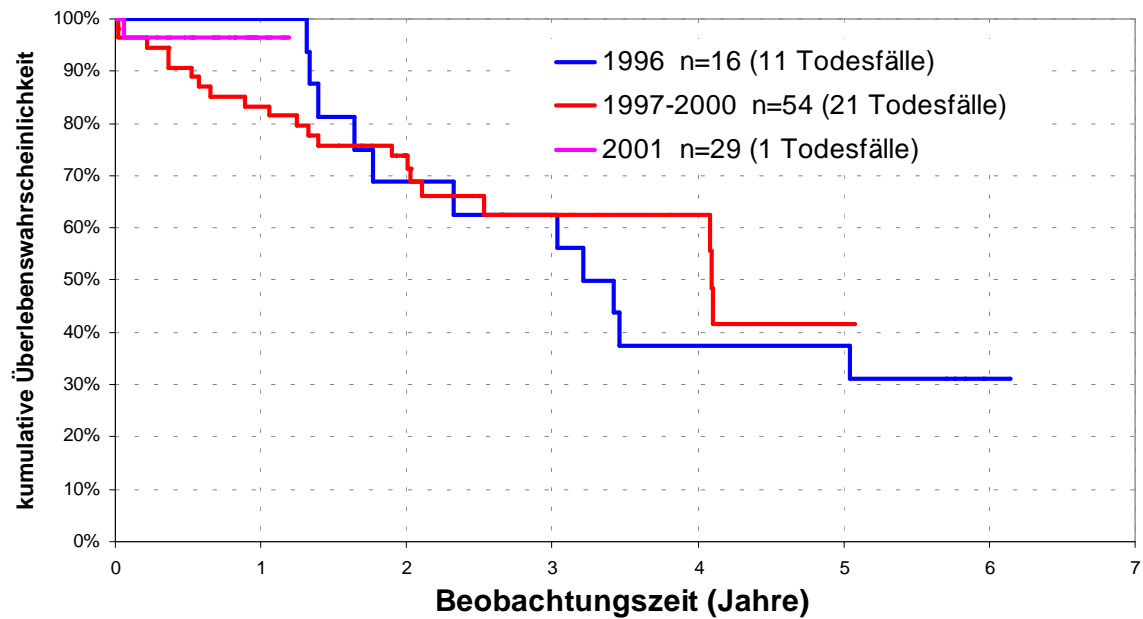


Abbildung 43: Zum Überleben je nach Operationsjahr

Tabelle 74: Deskriptive Statistiken

Jahr der OP	Überlebensstatus				kumulative Überlebendswahrscheinlichkeit							
	Fälle	verst.	lebend	%	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.	
1996	16	11	5	31%	6 J.	3 J.	2 J.	100%	69%	63%	38%	
1997-2000	54	21	33	61%	5 J.	4 J.	2 J.	83%	74%	62%	42%	
2001	29	1	28	97%	1 J.	1 J.	1 J.	97%	-	-	-	
Total	99	33	66	67%	6 J.	4 J.	2 J.	89%	74%	64%	42%	

Tabelle 75: Vergleiche der Überlebendswahrscheinlichkeiten mittels log-rank-Test

Jahr der OP	1996	1997-2000
1997-2000	Chi ² =0.2 p=0.68 n.s.	
2001	Chi ² =0.6 p=0.42 n.s.	Chi ² =1.5 p=0.21 n.s.

5. Diskussion

5.1. Die frühen Stadien

Der Anteil an „frühen Stadien“ (FIGO I/II) liegt im eigenen Kollektiv bei 25%.

Bei nahezu 90% der Patientinnen konnte ein korrektes Staging einschließlich Lymphonodektomie und Omentektomie durchgeführt werden. Keine Patientin verstarb an den Folgen des Eingriffs. Die Komplikationsrate war sehr gering, und die Komplikationen waren gut beherrschbar (2 Beinvenenthrombosen, 1 Wundheilungsstörung, 3 Lymphozelen). Insgesamt waren die Patientinnen mit im Median 18 Tagen nur kurz hospitalisiert. Das 5-Jahresüberleben lag bei 92%, das rezidivfreie Überleben innerhalb der ersten fünf Jahre bei 74%.

Ein Vergleich bezüglich Inzidenz und Prognose der frühen Stadien mit der Literatur ist nur bedingt möglich, da nur wenig vergleichbare Zahlen existieren. Ein Netzbefall beziehungsweise ein Lymphknotenbefall der nur durch korrektes Staging zu diagnostizieren ist würde wie unter 2.3.3. ausgeführt zu einer Einordnung in ein fortgeschrittenes Stadium führen. Auf Grund eines fehlenden nationalen Krebsregisters werden Daten aus dem Tumorregister der Region München als Bezugsquelle zu unseren Daten herangezogen (Engel et al.1999). Im Gegensatz zum eigenen Kollektiv, in dem durch ein adäquates Staging, also einschließlich Lymphonodektomie und Omentektomie, eine verlässliche FIGO-Klassifikation durchgeführt werden konnte, ist anzunehmen, dass bei einer relevanten Anzahl der Patientinnen des Tumorregisters München kein korrektes Staging durchgeführt wurde. In der Literatur finden sich zwar keine absoluten Zahlen bezüglich des Anteils der Patientinnen, bei denen keine korrekte Staginglaparatomie durchgeführt wurde. Betrachtet man jedoch eine Analyse von Soper, so ist davon auszugehen, dass dieser Anteil nicht vernachlässigbar klein ist, da hier nach einem adäquatem Staging bei Relaparatomie sogar 30% der Fälle einem höheren Tumorstadium (FIGO III) zugeordnet werden mussten (Soper et al. 1992). Auch eine repräsentative Umfrage von du Bois im Jahr 2000 zeigt, dass in den deutschen Krankenhäusern der Regelversorgung lediglich in 30% der Fälle im Stadium FIGO II eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde (du Bois et al 2002). Dieses „Understaging“ könnte ursächlich dafür sein, dass der Anteil der „frühen Stadien“ mit 35% im Tumorregister München um 10% höher liegt als der im eigenen Kollektiv. Zudem könnte ein gewisser Selektionseffekt vorliegen, der die Inzidenz von lediglich 25% an „frühen Stadien“ im eigenen Kollektiv erklärt, unterstellt man eine Zuweisung

von vorwiegend fortgeschrittenen Stadien an eine Universitätsklinik.

Mit 92% 5-Jahresüberleben innerhalb der ersten fünf Jahre liegen die Werte etwas besser als die durchschnittlichen Vergleichszahlen der Literatur (5-Jahresüberleben FIGO Ia 86,9%, Ib 71,3%, Ic 79,2%, IIa 66,6%,IIb 55,1% IIc 57,0%) (Bauknecht 2001). Zum einen könnte die Tatsache einer postoperativen Platin-haltigen Chemotherapie mit in der Regel vier Zyklen in 42% der Fälle dieses gute Ergebnis erklären, da diese Therapie zur Zeit der früheren Publikationen noch keine Standardempfehlung war (vergleiche 2.6.3.1.), und vermutlich an nicht universitären Kliniken weniger häufig eingesetzt wurde (du Bois 2001). Zum anderen werden im eigenen Kollektiv fast ausschließlich Patientinnen mit einem exakt durchgeführten Staging betrachtet, also „echte“ FIGO I/II Stadien und nicht wie oben beschrieben FIGO I/II-Stadien, die eigentlich nach adäquatem Staging einem fortgeschrittenem Stadium mit schlechterer Prognose hätten zugeordnet werden müssen. Ein Vergleich der „low risk“ Fälle (FIGO Ia/Ib, Grading 1) mit den „high risk Fällen (FIGO Ic/II, alle Grading 2 und 3) war im eigenen Kollektiv, bedingt durch die geringe Fallzahl, nicht möglich.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass auch in den „frühen Stadien“ für die Prognoseabschätzung und die Therapieentscheidung die Durchführung einer adäquaten Staginglaparatomie unabdingbar erscheint, und dass dieses im eigenen Kollektiv ohne Mortalität und wesentliche Morbidität durchführbar war. Die Evaluation in unserem exakt klassifizierten homogen Kollektiv könnte in der Zukunft dazu beitragen, den Therapieeffekt mit anderen ebenso exakt klassifizierten Kollektiven zu vergleichen, um nicht die guten Chancen auf Heilung durch falsches Management zu verschlechtern.

5.2. Die fortgeschrittenen Stadien

Unser Gesamtkollektiv mit 99 Patientinnen und einem Verhältnis FIGO III zu FIGO IV von vier zu eins ist gut mit den Daten der Literatur vergleichbar. Bei insgesamt 6885 Patientinnen in 53 Kohorten aus einer aktuellen Metaanalyse aller relevanten Studien der letzten zehn Jahre liegt die durchschnittliche Fallzahl bei 85 Patientinnen pro Kohorte (Median 85, Minimum 20, Maximum 306) (Bristow et al. 2002). Will man die Subgruppen bezüglich Überlebensrate, progressionsfreiem Überleben oder Komplikationsrate analysieren beziehungsweise vergleichen, so treten bereits Schwierigkeiten durch fehlende Angaben der Rate an makroskopischer Tumorfreiheit und eine nicht einheitliche Definition des Begriffs "optimales Operationsergebnis" auf. Nach einer Umfrage von Eisenkop und Spiritos definieren von 640 befragten Gynäkologen nur 12,5% makroskopische Tumorfreiheit als optimal, wohingegen 60,8% ein Operationsergebnis mit einem Tumorrest von kleiner gleich 1cm als optimal einstufen (Eisenkop und Spiritos 2001). Entsprechend den theoretischen Überlegungen kann aber erst ab 50% makroskopisch tumorfrei operierter Patientinnen (im eigenen Kollektiv 58%) überhaupt ein Therapieeffekt nachgewiesen werden (vergleiche 2.5.1).

Da nahezu alle unsere Patientinnen eine Platin-haltige Therapie erhielten, und auch der Anteil der Kombination mit einem Taxan bei über 70% lag, kann der Faktor Chemotherapie bei der Beurteilung des operativen Resultats als Prognosefaktor unberücksichtigt bleiben. Bemerkenswert ist hierbei auch, daß der Einsatz von Taxanen bei uns keinen Benefit bezüglich Überleben und Rezidiv erbringt.

5.2.1 Die Bedeutung der maximalen Zytoreduktion

Entsprechend der Abbildung 44, die das Ergebnis der schon unter 6.2. angeführten Metaanalyse von Bristow als Exponentialfunktion bildlich darstellt, gibt es einen klaren Zusammenhang zwischen dem Tumorrest und der Überlebensrate im Stadium FIGOIII/IV. In Zahlen ausgedrückt bedeutet eine Steigerung der Rate der makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen um 10% mindestens einen Anstieg von 5,5% im medianen Überleben.

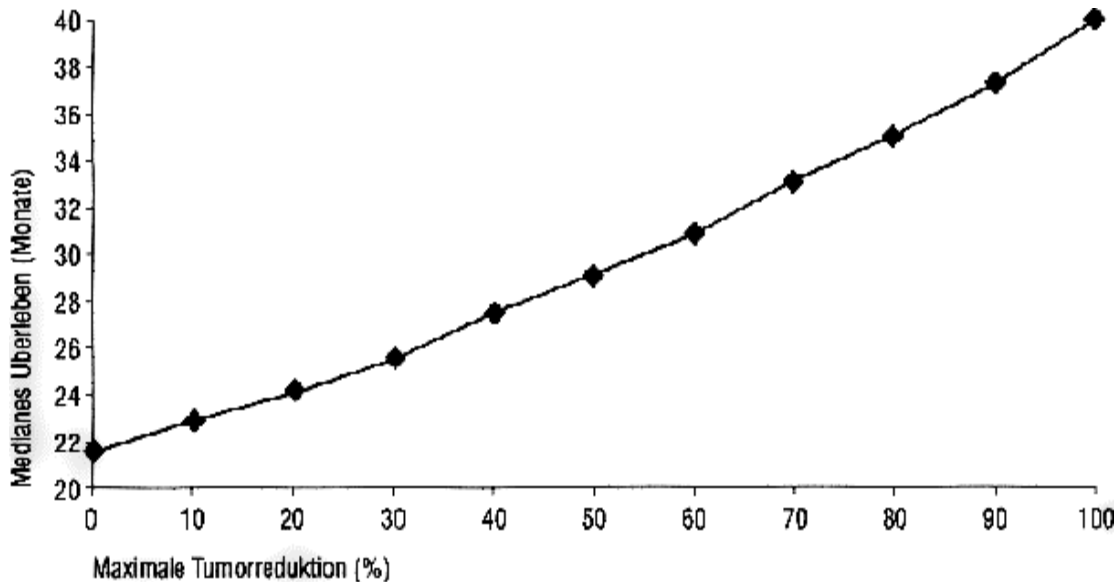
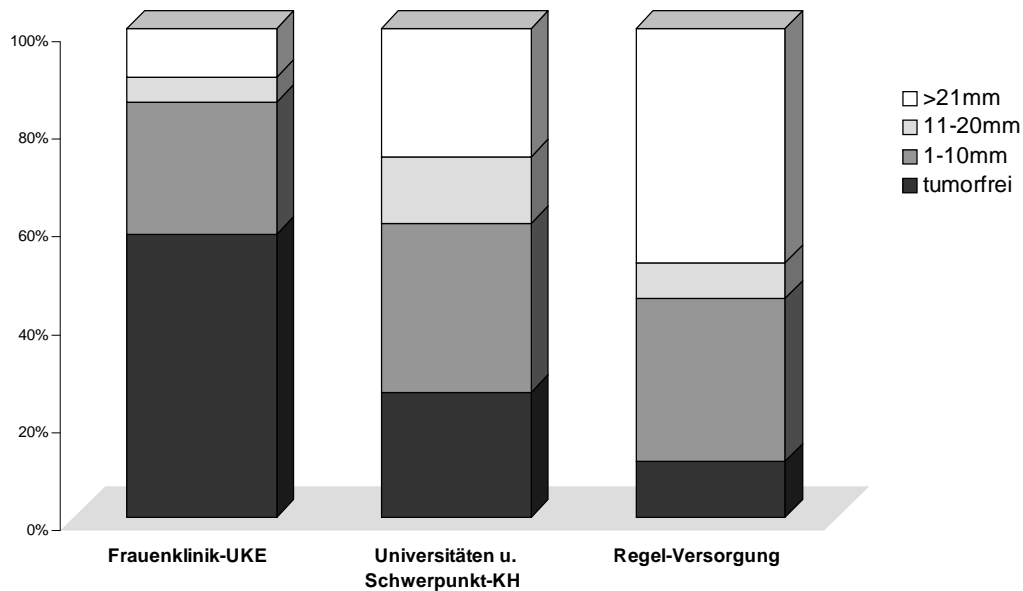


Abbildung 44: Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Tumorreduktion (Kuhn et al.2001, Bristow et al. 2002)

Die Kohorten mit einem optimalen Operationsergebnis in lediglich bis zu 25% der Fälle zeigen eine mediane Überlebenszeit von 23 Monaten, während die Kohorten mit einem optimalen Operationsergebnis in bis zu 75% der Fälle eine mediane Überlebenszeit von 36,8 Monaten aufweisen. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Zahlen im eigenen Kollektiv, so wird deutlich, dass die mediane Überlebenszeit bei uns sogar bei 48 Monaten liegt. Eine Erklärung für das noch bessere Abschneiden des eigenen Kollektivs könnte darin liegen, dass der hohe Anteil von Kohorten in der Metaanalyse mit relativ schlechten Operationsergebnissen und folglich statistisch fehlendem Nachweis einer Prognoseverbesserung die Kurve weniger steil ansteigen lässt. Insgesamt gibt es von den 53 Kohorten nur fünf, die eine ähnlich hohe oder noch höhere Rate von optimalen Operationsergebnissen aufweisen als unser eigenes Kollektiv mit 85% Tumorrest kleiner gleich 1cm. Ein nationaler Vergleich mit anderen Universitäten und Schwerpunktkrankenhäusern demonstriert ebenfalls die Qualität unseres operativen Regimes, da der Anteil makroskopisch tumorfrei operierter Patientinnen bei uns mit 58% mehr als doppelt so hoch liegt als die Vergleichszahlen mit 25% (du Bois 2001, Osterholz et al. 2002).

Abbildung 45: vergleichende Operationsergebnisse (Osterholz et al. 2002, adaptiert an du Bois 2001)



Die lineare Darstellung der Abhängigkeit der Prognose von der Größe des Tumorrestes im Sinne einer Exponentialfunktion, ist im eigenen Kollektiv nicht möglich, da durch die Verteilung der Fallzahlen nur ein Vergleich von makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen mit den relativ kleinen Subgruppen mit unterschiedlich großen Tumorrest möglich ist. In einer Schwellenwertanalyse fand sich bei uns der cut-off Wert von 9mm Tumorrest als Prädiktor für eine Verschlechterung im Hinblick auf das mediane Überleben.

Was die Prognose der Patientinnen anbelangt, so bestätigen die eigenen Daten welche Bedeutung der zunehmenden operativen Radikalität zukommt. Schon Hunter konnte 1992 in einer seiner Metaanalyse bei knapp 7000 Patientinnen den Einfluss des postoperativ verbliebenen Tumorrestes auf die Prognose herausstellen. Damals aber wurde der Faktor der Platin-haltigen Chemotherapie höher bewertet (Hunter et al. 1992). Dieser Faktor ist mittlerweile nur noch von historischer Bedeutung, da in allen Kohorten der aktuellen Metaanalyse von Bristow, wie auch in unserem Kollektiv, Platin-haltige Kombinationstherapien als Standard eingesetzt wurden. Der Stellenwert der operativen Radikalität wird auch, wie im Punkt 6.2.1. bereits ausgeführt, in der multivariaten Analyse offenbar, in der die makroskopische Tumorfreiheit als einziger unabhängiger Prognoseparameter erscheint.

Kritiker des Konzepts der radikalen zytoreduktiven Operation führen als Gegenargu-

ment an, dass ein optimales Operationsergebnis lediglich in Fällen mit weniger aggressiver Tumorbiologie zu erreichen sei, dass also die Verbesserung der Prognose nur durch den angeblichen Faktor eines optimalen Operationsergebnisses ausgedrückt würde, der vor dem tatsächlichen Faktor einer weniger aggressiven Tumorbiologie stehen würde (Covens 2000, Nunns et al. 2000).

Die Antwort auf die Frage nach den Einflussgrößen für den operativen Erfolg -tumorbiologisch vorgegebene Operabilität oder Erfahrung und Fähigkeit des Operateurs- kann hinsichtlich der Evidenzstufe I und II nur durch prospektiv randomisierte Studien beantwortet werden. Angesichts der vielen Hinweise, die die Tumorfreiheit als Prognosefaktor in zahlreichen retrospektiven Studien darstellt, ist die Durchführung solcher Studien in Hinblick auf ethische Kriterien mittlerweile problematisch. Ein Protokoll, dass eine alleinige Chemotherapie mit einer Kombination aus Operation und Chemotherapie vergleicht, wäre zu dem mangels Rekrutierung zum Scheitern verurteilt (Nunns et al.2000).

Auch die Ergebnisse von Le in Tabelle 76 unterstreichen, dass die Tumorresektionsrate nicht von der Ausgangstumgröße und der Tumorbiologie abhängt (Le et al. 1997).

Tabelle 76: Zahl der Rezidive und Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs bei Staging Laparatomien und zytoreduktiver Operation mit und ohne Tumorrest

	Staging Laparatomien (n=24)	zytoreduktive Op. (makroskop. Tumorfrei) (n=81)	zytoreduktive Op. Tumor- rest >2cm (n=191)
Rezidive	42% (n=10)	46% (n=37)	86% (n=164)
Intraabdominal	70% (n =7)	92% (n=34)	92% (n= 151)
Distant	30% (n =3)	8% (n= 3)	8% (n=13)
Rezidivfreie Zeit			
<2 Jahre	90%	73%	96%
2-5 Jahre	0%	27%	3%
>5 Jahre	10%	0%	1%

Die Tumorbiologie wird hier durch das Metastasierungsmuster beschrieben. Der Ort der Metastasierung, intraabdominal oder distant, und der Zeitpunkt des Auftretens der Metastasierung unterscheidet sich, wie aus Tabelle 78 hervorgeht, zwischen der Gruppe mit lediglich mikroskopischem Befall (Staginglaparatomien) von den beiden Gruppen mit makroskopischem Befall (makroskopische Tumorfreiheit oder Tumorrest >2cm).

Die beiden Gruppen mit makroskopischem Befall sind bezüglich diesen Parametern, also bezüglich ihrer Tumorbiologie, vergleichbar. Dennoch finden sich in der Gruppe

mit makroskopischer Tumorfreiheit mit 46% nur halb so viele Rezidive wie in der Gruppe mit Tumorrest >2cm mit 86%. Diese niedrige Rezidivrate ist wiederum vergleichbar mit der Gruppe mit lediglich mikroskopischem Befall (42%), das heißt, nicht der Ausgangsbefund (mikroskopischer Befall versus makroskopischer Befall) beziehungsweise eine unterschiedliche Tumorbiologie bestimmt den weiteren Verlauf der Erkrankung, sondern das postoperative Resektionsergebnis. Einen weiteren Beleg für die Bedeutung der makroskopischen Tumorfreiheit liefern die Ergebnisse von Scarabelli. Bei 66 Patientinnen mit Rectosigmoid/Colonresektion liegt das 2-/5-Jahresüberleben in der Gruppe mit makroskopischer Tumorfreiheit (n=25) bei 100%/42%, in der Gruppe mit Tumorrest größer 1cm (n=14) bei 0% schon nach zwei Jahren. Allerdings korreliert hier auch die Tumordinfiltrationstiefe und der Status der mesokolischen Lymphknoten als Ausdruck einer aggressiveren Tumorbiologie mit dem Überleben. Die 2-/5-Jahresüberlebensrate lag bei 87,7%/44,3% bei den 41 Patientinnen mit Infiltration von lediglich der Lamina muscularis propria und bei 42,7%/0% bei den 25 Patientinnen mit zusätzlicher Infiltration von mesokolischen Lymphknoten (Scarabelli et al.2000).

Entsprechend dem Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms (vergleiche 2.4.) kann man noch mehrere andere Zusatzkriterien heranziehen, die auf ein unterschiedliches, insbesondere auf ein aggressives tumorbiologisches Verhalten schließen lassen. Hier ist die Aszitesmenge, der Befall von Darm, Oberbauch (Magen, Milz, Pankreas) und Zwerchfell zu nennen. Die Tatsache, dass sich die Überlebens- und Rezidivraten, wie auch die Komplikationsraten, in unseren gut zu beschreibenden Subgruppen mit makroskopischer Tumorfreiheit mit und ohne oben genannter Indikatoren nicht unterscheiden, untermauert die Argumentation von Le.

Da sich bei unserer multivariaten Betrachtung des Tumorgradings kein Einfluss auf die Prognose nachweisen läßt, wird dieser Parameter (nach dem Modell von Silverberg G III sehr aggressiv versus G I wenig aggressiv, vergleiche 2.3.2) nicht weiter verfolgt. Eine Subgruppenanalyse im Hinblick auf die Histologie als weiterer Ausdruck einer unterschiedlichen Tumorbiologie (klarzellig aggressiv versus restliche Gruppen weniger aggressiv) ist nicht möglich, da in unserem Kollektiv 81% der Ovarialkarzinome als serös papillärer klassifiziert wurden.

5.2.1.1 Die Bedeutung des Aszites

Unterstellt man, dass große Aszitesmengen mit einem hohen Grad an Peritonealkarzinose, also einer aggressiveren Tumorbiologie einhergehen, so könnte man folgern, dass bei Patientinnen mit großen Aszitesmengen seltener ein optimales Operationsergebnis (makroskopische Tumorfreiheit) erzielt werden kann. Bei uns besteht keine Korrelation zwischen dem Tumorrest und der Aszitesmenge. Die Patientinnen ohne oder mit wenig Aszites konnten in 67% der Fälle makroskopisch tumorfrei operiert werden. Bei Patientinnen mit Aszitesmengen größer 500 ml gelang dies ohne Erhöhung der Komplikationsrate in 57%. Dieser Unterschied ist nicht signifikant, das heißt, dieser Faktor begrenzt nicht das operative Resultat.

Zu dem selben Ergebnis kommt Eisenkop in einer Fall-Kontroll-Studie bei 57 Patientinnen wie Tabelle 77 zeigt.

Tabelle 77: 3-Jahresüberleben mit und ohne Peritonealkarzinose (Eisenkop et al. 1993)

	keine Peritonealkarzinose (n=7)	Peritonealkarzinose makroskopisch tumorfrei (n=26)	Peritonealkarzinose (<1cm) als Tumorrest (n=34)
3-Jahresüberleben	85 %	75%	27%

Die 3-Jahresüberlebensraten in der Gruppe mit Peritonealkarzinose, also der Gruppe mit größeren Aszitesmengen, die durch peritoneales Stripping makroskopisch tumorfrei operiert werden konnte, und in der Gruppe ohne Peritonealkarzinose, also der Gruppe ohne Aszites, bei der dieser Operationsschritt nicht erforderlich war, weisen mit 85% und 75% statistisch keinen signifikanten Unterschied auf. Im Vergleich zu der Gruppe, bei der die Peritonealkarzinose als einziger Tumorrest belassen wurde, war die 3-Jahresüberlebensrate mit 85% beziehungsweise 75% versus 27% deutlich verlängert. Ebenso wie bei uns war durch das peritoneale Stripping kein Anstieg der Morbidität zu verzeichnen (Eisenkop et al. 1993)

Es gibt auch Untersuchungen, bei denen die Radikalität durch die Aszitesmenge begrenzt erscheint (Kuhn et al.1993). Im eigenen Kollektiv erlaubt die Rolle des Aszites keine prognostische Aussage im Hinblick auf Rezidiv oder Überleben, da der tumorbiologische Faktor Aszites durch den Faktor Tumorfreiheit überdeckt wird.

5.2.1.2 Die Bedeutung der Darmresektion

Um makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen, sind bei uns in etwa zwei Drittel der Fälle Darmresektionen erforderlich. Gemäß dem Modell der Tumorausbreitung müßte eine Infiltration von Darmabschnitten mit einer aggressiveren Tumorbilogie einhergehen, was sich nach den Kritikern der zytoreduktiven Operation in einer schlechteren Prognose widerspiegeln müßte. Im eigenen Kollektiv makroskopisch tumorfreier Patientinnen unterscheidet sich die Überlebens- beziehungsweise Rezidivrate nicht zwischen der Gruppe mit und ohne Darmresektionen (3-Jahresüberlebensrate 71% versus 76%, Rezidivrate 55% versus 49%). Ebenso ist die absolute Zahl der Darmanastomosen in der Regression nach Cox kein Überlebensprediktor. Der Darmeingriff per se steigert nicht die Komplikationsrate, gleichwohl, wie erwartet, verlängert sich die Operationszeit und erhöht sich der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und FFP`s. Für die Überlebens- beziehungsweise die Rezidivprognose kann die Tatsache einer Darmresektion nicht herangezogen werden.

In der Literatur finden sich bezüglich der Frage nach Effektivität und Morbidität von Darmeingriffen unterschiedliche Ergebnisse. Vor allem in der neueren Literatur gibt es zahlreiche retrospektive Untersuchungen, die eine akzeptable Komplikationsrate bei verbessertem Überleben herausstellen (Obermeier et al. 2001, Hertel et al. 2001, Gillette- Cloven et al. 2001).

Shimada konnte in einer prospektiven Studie darlegen, dass sich die 3- und 5-Jahresüberlebensrate bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen in der Gruppe mit Darmresektionen (n=24) nicht von der ohne Darmresektionen (n=23) unterscheiden, wenngleich seine Resultate nicht an unsere heranreichen. Die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 46,8% gegenüber 59,1%, die Komplikationsrate lag bei 21,6% versus 13,0% (Shimada et al. 1999). Zu dem selben Fazit gelangt Scarabelli, wie bereits auch unter 5.2.1. ausgeführt. Bei 66 prospektiv untersuchten Patientinnen findet sich ein Überlebensvorteil in der Gruppe, bei der durch Rektosigmoidresektion makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte (Scarabelli et al. 2000).

In einer älteren Studie von Potter gibt es keinen Überlebensvorteil in der Gruppe der durch Darmresektion makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen. Die Überlebensrate ist vergleichbar mit der Gruppe von Patientinnen, die einen Tumorrest aufweist. Bedingt durch die kleine Fallzahl (12 von 107 Patientinnen) ist die Aussage-

kraft allerdings eingeschränkt (Potter et al. 1991), wobei Potter von der Gruppe um Jaeger unterstützt wird. Auch hier ging die Darmresektion zur Erzielung makroskopischer Tumorfreiheit nicht mit einer Verbesserung der Prognose einher (Jaeger et al. 2001).

Unsere Ergebnisse belegen ebenso wie ein Großteil der Daten der aktuellen Literatur, dass Darmresektionen nicht nur bei Stenosierung, sondern auch in allen anderen Fällen zur maximalen Zytoreduktion durchgeführt werden sollten, um zu einer Prognoseverbesserung beizutragen.

5.2.1.3 Die Bedeutung des Oberbaucheingriffs

Der Ausdruck Oberbaucheingriff subsummiert Resektionen von Leberparenchym, Magenanteilen, Pankreasschwanz und der Milz. Ebenso wie große Aszitesmengen und wie die Infiltration von Darmabschnitten steht auch die Ausbreitung im Oberbauch für eine späte Ausbreitungsform des Ovarialkarzinoms beziehungsweise für eine aggressivere Tumorbiologie.

Im Hinblick auf die Überlebens- beziehungsweise die Rezidivprognose besteht in unserer makroskopisch tumorfreien Subgruppe kein Unterschied zwischen den 16 Patientinnen bei denen dazu ein Oberbaucheingriff erforderlich war und den 41 Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit ohne Oberbaucheingriff. Ähnlich wie bei den Darmeingriffen war die Operationszeit durch diesen Teil der Operation verlängert. Auch der Verbrauch an Erythrozytenkonzentrate und FFP` s war erhöht. Es besteht aber kein signifikanter Unterschied bezüglich der Komplikationsrate mit 36% versus 30%. Diese ist mit den Angaben in der Literatur vergleichbar. So konnte auch Chen mit 23,1% Komplikationen oder Scarabelli mit 25% Komplikationen durch Splenektomie die Überlebensrate in der makroskopisch tumorfreien Gruppe steigern (Scarabelli et al. 1998, Chen et al. 2000). Die Prognoseverbesserung durch den Oberbaucheingriff in unserem Kollektiv wird durch die Daten von Kuhn unterstützt. Bei ihm ergibt sich ebenso kein Unterschied in der medianen Überlebenszeit in den Gruppen mit und ohne Oberbaucheingriff. Im Gegensatz zu uns, war aber bei den 23 Patientinnen von Kuhn mit Oberbaucheingriff die perioperative Morbidität doppelt so hoch als bei Patientinnen mit alleinigem Zwerchfelleingriff. Die Mortalität innerhalb der ersten 60 Tage lag bei 26% (bei uns 0%) (Kuhn et al. 1998).

Hierfür könnte die größere abdominalchirurgische Erfahrung in unserem Haus ursächlich sein, da die Universitätsklinik Hamburg Eppendorf im Gegensatz zum Universitätsklinikum Rechts der Isar München eine eigenständige Abteilung für Lebertransplantation vorhält, und Oberbaucheingriffe wesentlich häufiger auch in anderem Zusammenhang durchgeführt werden. Daneben konnte mit dem Wissen um die Kuhnschen Daten bei uns die Indikation bezüglich Oberbaucheingriff enger gestellt werden und gezielter Strategien zur Vermeidung von Komplikationen eingesetzt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auf einen Oberbaucheingriff nicht verzichtet werden sollte, sofern makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen ist, da dadurch die Prognose der Patientinnen bei einer akzeptablen Komplikationsrate verbessert werden kann.

5.2.1.4 Die Bedeutung des Zwerchfelleingriffs

In Analogie zur Darmresektion, beziehungsweise zum Oberbaucheingriff, kann auf Grund unserer Ergebnisse die Durchführung eines Zwerchfelleingriffs empfohlen werden. Auch diese Maßnahme verbessert die Prognose der Patientinnen. In unserem Kollektiv makroskopischer tumorfrei operierter Patientinnen besteht kein Unterschied hinsichtlich Überleben oder Rezidiv zwischen der Gruppe mit Zwerchfelleingriff (35 Patientinnen) und der Gruppe, bei der dieser Operationsschritt nicht erforderlich war (22 Patientinnen). Die Komplikationsrate war dadurch nicht erhöht. Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten von Kuhn überein. In seinem Kollektiv blieb durch den Zwerchfelleingriff nicht nur die Komplikationsrate, im Gegensatz zum Oberbaucheingriff (vergleiche 5.2.2.3) unverändert, sondern ging sogar mit einer Prognoseverbesserung einher (Kuhn et al. 1998).

5.2.2 Das Tumorstadium FIGO IV

Im eigenem Kollektiv war, übereinstimmend mit der Literatur, die mediane Überlebensrate im Stadium FIGO IV mit 24 Monaten im Vergleich zum Stadium FIGO III mit 48 Monaten verkürzt. Die Komplikationsrate von 30% ist vergleichbar mit der in der aktuellen Literatur. Die Tabelle 78 zeigt eine Literaturübersicht zu den operativen Ergebnissen und zu den Überlebensraten im Stadium FIGO IV im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen.

Tabelle 78: Literaturübersicht zytoreduktive-Operation im Stadium FIGOIV

Autor	Op-Ergebnis	Pat. [n]	Rate optimales Ergebnis [%]	ernste Komplikationen	Mortalität	Überlebensrate [Monate]	p
Munkarah et al. 1996	optimal ≤2cm	31	34%	15%	1%	25	0,02
	suboptimal	61				15	
Curtin et al. 1997	optimal <2cm	41	45%	k.A.	k.A.	40	0,01
	suboptimal	51				18	
Bristow et al. 1999	optimal ≤1cm	25	30%	32%	6%	38	0,0004
	suboptimal	59				10	
Akahira et al. 2001	optimal <2cm	70	31%	k.A.	k.A.	32	0,0001
	suboptimal	155				16	
eigenes Kollektiv	optimal (makroskop. tumorfrei)	10	43%	30%	0%	24 ¹⁾	
	suboptimal	13					

1) auf Grund einer zu kleinen Fallzahl ist keine Subgruppenanalyse zwischen optimal und suboptimaler Gruppe möglich

Es ist offensichtlich, dass im Stadium FIGO IV bei einer erheblichen Zahl an Patientinnen ein optimales Ergebnis (im eigenen Kollektiv 43% makroskopische Tumorfreiheit) durch die zytoreduktive Operation erzielt werden konnte. Dieser Faktor geht mit einer signifikanten Verlängerung des Überlebens einher. Als Argument gegen eine zytoreduktive Operation im Stadium IV kann lediglich eine Studie von Bonnefoi angeführt werden. Diese Studie ist zu hinterfragen, da in seinem Kollektiv von 192 Patientinnen nur bei 25 Patientinnen (14,8%) ein Tumorrest von kleiner zwei Zentimeter erreicht wurde. Zusätzlich erscheint bei einer Zeitspanne von 1972 bis 1994 das Kollektiv in puncto Stagingmethode und Chemotherapie sehr heterogen (Bonnefoi et al. 1999).

Der Ort der Metastasierung stellt in der Literatur keinen Prognosefaktor dar. Zum Beispiel ist die zusätzliche komplette Resektion von Leberparenchymmetastasen bei ansonsten makroskopischer Tumorfreiheit ohne einen Anstieg der Komplikationsrate, mit einer Verbesserung des medianen Überlebens (27 Monate versus 50,1 Monate) vergesellschaftet (Bristow et al 1999). Mangels ausreichend hoher Fallzahl konnte im eigenen Kollektiv allerdings nicht untersucht werden, ob der Ort der Metastasierung einen Prognosefaktor darstellt.

In der Zusammenschau bestätigen unsere Ergebnisse den weitgehenden Konsens der Literatur. Intraabdominal makroskopische Tumorfreiheit im Stadium FIGO IV kann bei uns unabhängig vom Ort der Metastasierung in knapp der Hälfte der Fälle erreicht werden. Da ein optimales Operationsergebnis mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht, sollte eine radikale zytoreduktive Operation auch im Stadium FIGO IV angestrebt werden.

5.2.3 Die Bedeutung der präoperativen Chemotherapie

Große Aszitesmengen als Ursache eines schweren „capillary leak“ Syndroms mit erheblichen intra- bzw. postoperativen Flüssigkeitsverschiebungen und folglich anästhesiologischen Problemen in der perioperativen Phase mit verzögerter Rekonvaleszenz stellen mitunter einen limitierenden Faktor der radikalen zytoreduktiven Operation dar. Deshalb ist, ebenso wie bei Pleuraergüssen und bei großen Tumormassen im Oberbauch, als weitere mögliche Indikation, das Konzept einer präoperativen („neoadjuvanten“) Chemotherapie mit dem Ziel der Verbesserung der Operabilität von besonderem klinischem Interesse. Bis heute gibt es aber keine allgemeingültige Leitlinie hinsichtlich dem exakten Indikationsspektrum einer präoperativen Chemotherapie. Wie bereits im Punkt 2.5.1. in dem mathematischen Modell von Goldie und Coldman dargelegt, besteht zumindest theoretisch die Möglichkeit der Resistenzentwicklung, so dass sich sogar einige Autoren vehement gegen diesen Ansatz aussprechen (Kehoe 1996, Eisenkop et al. 1999).

Im eigenen Kollektiv wurden 17 von 99 Patientinnen vor der eigentlichen zytoreduktiven Operation mit durchschnittlich zwei Zyklen Taxol/Carboplatin chemotherapiert. Hier ist eine negative Selektion zu unterstellen, da vor allem die Patientinnen mit sehr großen Aszitesmengen als Kriterium eines sehr fortgeschrittenen Tumorstadiums (vergleiche 5.2.2.1.) für eine präoperative Chemotherapie ausgewählt wurden. Im Vergleich zu den konventionell therapierten Patientinnen konnte dennoch ebenso häufig makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Das Ausmaß des Eingriffs und die Komplikationsraten waren identisch, jedoch erholten sich die Patientinnen bei einer um eine Stunde kürzeren Operationszeit und einem um ca. fünf Tage kürzeren postoperativen Aufenthalt rascher von dem Eingriff. Hinsichtlich Rezidiv und medianem Überleben ergaben sich keine Unterschiede im Vergleich zu den konventionell therapierten Patientinnen.

Hierin stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Schwartz überein. In seiner retro-

spektiven Analyse ergab sich kein Unterschied bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens zwischen der Gruppe mit präoperativer Chemotherapie, gefolgt von zytoreduktiver Operation (59 Patientinnen) und der konventionell therapierten Kontrollgruppe (206 Patientinnen). Hierbei wiesen die Patientinnen der präoperativen Chemotherapiegruppe ein höheres Lebensalter und einen schlechteren Allgemeinzustand bei Beginn der Therapie auf, was, wie in unserer Subgruppe an eine negative Präselektion denken lässt (Schwartz et al. 1999). Unterstützt wird diese Beobachtung durch eine retrospektive Analyse von Vergote. Hier profitierten die Patientinnen in der präoperativ chemotherapierten Gruppe (71 von 285) mit einer Verlängerung im medianen Überleben (Vergote et al. 1998). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in einer prospektiven EORTC-Studie. In der Gruppe, bei der durch die Chemotherapie eine Zytoreduktion auf kleiner gleich 1cm erreicht werden konnte (81 von 130) war eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens von 41,6 Monaten gegenüber 19,4 Monaten nachweisbar. Allerdings ist hier ein Sortierungseffekt zu vermuten, da 25% von den ursprünglich 425 Patientinnen wegen Progress unter Chemotherapie oder aus anderen Gründen überhaupt nicht operiert wurden (van der Burg et al. 1995). Dieses Selektionsphänomen, das heißt, ein Benefit lediglich in der chemosensitiven Gruppe, wird auch in einer prospektiven französischen Multizenterstudie bei 54 Patientinnen mit zunächst inoperablem Situs konstatiert (Ansquer et al. 2001). Folglich stellt die präoperative Chemotherapie als Nebeneffekt eine in vivo Chemosensibilitätstestung dar, die für die weitere Therapieplanung genutzt werden könnte. Die aktuellsten Ergebnisse der präoperativen Chemotherapie finden sich in einer nicht randomisierten Phase-II-Studie bei 63 Patientinnen mit historischem Vergleichskollektiv. Es besteht eine Verbesserung der Rate an maximaler Zytoreduktion, mit einer Verlängerung des medianen Überlebens von 42 gegenüber 23 Monaten in der konventionell therapierten Gruppe (Kuhn et al. 2001).

Im Gegensatz dazu gibt es auch Untersuchungen, nach denen die Gruppe der präoperativ chemotherapierten Patientinnen, mit optimalen Operationsergebnis die selbe Prognose aufweist wie die nach dem konventionellen Standard behandelte Gruppe mit suboptimalem Ergebnis. Im Vergleich zu der Gruppe mit optimalem Operationsergebnis nach Standardtherapie ist die Prognose zudem signifikant schlechter. Dabei handelt es sich um niedrige Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen mit per se unterschiedlicher Prognose (Nejit et al. 1991).

Zusammenfassend lassen die eigenen Ergebnisse vermuten, dass eine präoperative Chemotherapie bei klinisch sehr fortgeschrittenen Tumorstadien keinen Nachteil für die Patientinnen bedeutet. Diese Gruppe profitiert zumindest durch eine schnellere Rekonvaleszenz nach der Operation. Deshalb ist die Durchführung einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie, wie sie derzeit multizentrisch in Deutschland geplant wird, zu unterstützen.

5.2.4 Die Bedeutung der Lymphknoten

Bis Ende der 80-iger Jahre wurde die Inzidenz von pelvinen und paraortalen Lymphknotenmetastasen weit unterschätzt. Der Befall bei 68% unserer Patientinnen stimmt mit den Zahlen (70% bis 75%) der neueren Literatur überein (Burghardt et al. 1990). Die Tabelle 79 vergleicht die Anzahl der durchgeführten Lymphonodektomien des eigenen Kollektivs mit fünf aktuellen Studien.

Tabelle 79: Anzahl der Lymphonodektomien

Autor	Patientinnen [n]	Lymphknotenentfernung [%]
Kuhn et al. 1993	103	47%
Makar et al. 1995	455	16%
Eisenkop et al. 1998	163	93%
Naik et al. 2000	37 (nur FIGOIV)	16%
Tamussino et al. 2000	180	10%
eigenes Kollektiv	99	70%

Die große Streubreite von durchgeführten Lymphonodektomien (10% bis 93%) in dieser Darstellung demonstriert, dass die Indikationsstellung der systematischen Lymphonodektomie zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch kontrovers diskutiert wird.

Der Nodalstatus stellt sich in einigen retrospektiven Studien als Prognosefaktor dar (Burghardt et al 1990, Kuhn et al. 1993, Winter et al. 1993, Spiritos et al 1995, Shimada et al. 1999).

Kritisch muss hierzu angemerkt werden, dass in einer erheblichen Anzahl der Fälle bei diesen Untersuchungen der Nodalstatus unbekannt war. Folglich leiten andere Autoren keine prognostische Relevanz aus der Lymphonodektomie ab (Bertelsen et al. 1990, Le et al. 1997, Eisenkop et al. 1998). In unserem Kollektiv unterscheiden sich die Überlebens- und Rezidivraten nicht zwischen der N_0 und der N_1 Gruppe, aber auch bei uns liegt der Anteil von 30% der Patientinnen mit unbekanntem Nodalstatus hoch, so dass auch diese Aussage mit Vorsicht zu bewerten ist. Interessant erscheint die Tatsache, dass diese Gruppe der N_x Patientinnen hinsichtlich Überleben schlechter abschneidet und in der univariaten Analyse die Lymphonodektomie als Prognosefaktor identifiziert werden kann. Dies ist aber auch die Gruppe bei der Tumorreste von in der Regel mehr als 1cm belassen werden mussten. N_x beziehungsweise keine Lymphonodektomie gilt also vermutlich in einem Kollektiv mit einer hohen Rate an optimalen Operationsergebnissen lediglich als Synonym für ein suboptimales Operationsergebnis welches die eigentliche Ursache für die Prognoseverschlechterung darstellt.

Nach Hochrechnungen aus dem Kollektiv von di Re zur potentiellen Effizienz der Lymphonodektomie bei fortgeschrittenen Tumorstadien, ließe sich dem entsprechend eine maximale Steigerung der 5-Jahresüberlebenschance von 21% auf 32% errechnen. Auf der Grundlage dieser Kalkulation wären über 600 Patientinnen erforderlich, um den therapeutischen Effekt mit einer prospektiv randomisierten Studie zu belegen (Höckel 2001). Ob daher die von Hacker initiierte und bereits laufende Studie bei 340 geplanten Patientinnen (systematische pelvine und paraortale Lymphonodektomie versus alleiniger Resektion von „bulky nodes“) die erforderliche "statistische power" aufbringt, bleibt abzuwarten (Hacker 1995).

Die weitgehende "Chemoresistenz" von Lymphknotenmetastasen kann als ein weiteres Argument angeführt werden, das für eine systematische Entfernung der Lymphknoten spricht. In vier Studien bei insgesamt 47 Patientinnen im Stadium FIGO III waren bei einer second look Laparotomie nach Chemotherapie durchschnittlich 79,5% (72,7% bis 93,3%) nodal positiv (Burghardt et al. 1990). Bei 88 Patientinnen fanden sich nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie bei einer radikalen Lymphonodektomie 33 mit positiven Lymphknotenmetastasen und bei vier Patientinnen waren die Lymphknoten die einzige Lokalisation der Metastasierung (di Re et al. 2000).

Zur Inzidenz und prognostischen Wertigkeit des positiven Nodalstatus an anderen

anatomischen Lokalisationen liegen nur sehr wenig Daten vor. Bei Befall der Lamina muscularis propria des Dickdarms ist von positiven mesocolischen Lymphknoten in ca. 40% auszugehen (Scarabelli et al. 2000). Auch fanden sich bei sieben von 37 Patientinnen im Stadium FIGO III/IV Lymphknotenmetastasen bei offener Scale-nusbiopsie. Bei dieser Gruppe konnte nie operativ makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden, und alle sieben verstarben innerhalb des ersten Jahres trotz ausge-dehnter postoperativer Chemotherapie (Petru et al. 1991). In Autopsiestudien findet sich zudem ein inguinaler Befall in 4% und ein mediastinaler Befall in 30% (Dvoret-sky et al.1988).

Die Komplikationsrate wird bei uns durch eine zusätzliche Lymphonodektomie nicht gesteigert. Vergleichende Daten finden sich bei Scarabelli. Bei ihm lassen sich bei der Durchführung einer Lymphonodektomie bis auf eine Verlängerung der Op-Zeit um ca. 100 Minuten (bei bei uns 70 Minuten Verlängerung) keine Unterschiede im Vergleich zu der Gruppe ohne Lymphonodektomie ausmachen (Scarabelli et al. 1995).

Trotz fehlender Evidenz einer prospektiv randomisierten Studie unterstützen unsere Ergebnisse das Konzept der therapeutischen Lymphonodektomie insofern als da-durch die Morbidiät nicht erhöht wird.

5.2.5 Die Bedeutung des Tumormarkers CA 125

Der präoperativ gemessene CA 12-5 Wert läßt in unserem Kollektiv weder in der univariaten, noch in der multivariaten Analyse Rückschlüsse auf die Prognose der Patientinnen zu. Während zahlreiche Autoren zu dem selben Ergebnis kommen (Kuhn et al.1993, Eisenkop et al. 1998, Clark et al. 2001), messen andere dem Tu-mormarker CA 12-5 eine prädiktive Bedeutung bei (Lavin et al. 1987, Chi et al. 2000, Schmalfeldt et al.2001). Im Gegensatz zu anderen Autoren (Hunter et al. 1990, Geisler et al 1996) läßt auch der Verlauf des CA- 125 Wertes im eigenen Kollektiv keine Rückschlüsse auf die Prognose der Patientinnen zu. Es konnte kein präoperati-ver cut-off Wert bestimmt werden, der anzeigt ob makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen ist.

5.2.6 Zusammenfassung der Prognosefaktoren

Bei unseren fortgeschrittenen Tumorstadien haben sich die Tatsache der makroskopischen Tumorfreiheit und das Tumorstadium FIGO III als die einzigen unabhängigen prognostischen Parameter erwiesen. Alle anderen Faktoren, wie Alter, Aszitesmenge, Oberbaucheingriff, Grading, CA 12-5, denen in der Literatur, mehr oder weniger häufig, eine prognostische Bedeutung zukommt, liegen im eigenen Kollektiv unter dem Signifikanzniveau, das heißt, sie wurden durch den Parameter der makroskopischen Tumorfreiheit überdeckt. Was die Chemotherapie betrifft, bewirkt in unserem Kollektiv das Hinzufügen eines Taxans keine Prognoseverbesserung entsprechend den Ergebnissen von ICON 3. Ursache hierfür könnte sein, daß der Benefit des Taxans primär in Kollektiven mit einer hohen Zahl von suboptimalen Operationsergebnissen überprüft wurde (Mc Guire et al. 1996, Piccart et al. 2000) welche sich in dieser Hinsicht von unserem Kollektiv unterscheiden (vergleiche 4.2.6.).

5.2.7 Komplikationen

Bei einem aggressiven operativen Konzept, das auf eine maximale Tumorreduktion abzielt, ist die Betrachtung der Komplikationen von besonderem klinischem Interesse. Insgesamt wird die Schwelle an der der mögliche Nachteil, der durch die Operation verursachten Morbidität, den Vorteil eines optimalen Operationsergebnisses, also die makroskopische Tumorfreiheit, übersteigt, nie klar festzulegen sein, weil diese Schwelle von zu vielen Faktoren beeinflusst wird. Darüber hinaus wird diese Schwelle entsprechend der Philosophie des Operateurs, unterschiedlich hoch angelegt sein. Bristow unterscheidet in seiner Metaanalyse, wie schon im Punkt 5.2.1. erörtert, zwei Gruppen von Zentren, nämlich jene mit einem optimalen Operationsergebnis in ca. 75% der Fälle und jene mit einem optimalen Ergebnis in lediglich ca. 25% der Fälle (Bristow et al. 2002). Ein Vergleich der Komplikationsraten in unterschiedlichen Kollektiven ist nur in der Zusammenschau mit dem Operationsergebnissen sinnvoll, da die Autoren mit verhältnismäßig wenig optimalen Operationsergebnissen teilweise auch von einer niedrigen Komplikationsrate berichten. Deshalb sind in Tabelle 80 lediglich Kollektive aufgeführt, die hinsichtlich ihres Operationsergebnisses so weit wie möglich mit den eigenen Daten übereinstimmen.

Tabelle 80: ernste Komplikationen und Mortalität bei der zytoreduktiven Operation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Autor	Patientinnen [n]	Op-Ergebnis	Komplikationen [%]	Mortalität [%]
Heintz et al. 1986	70	70% <1,5cm	44%	3%
Kuhn et al. 1993	103	38% makroskop. tumorfrei 41% <2cm	22%	1%
Guidozzi et al. 1994 ¹⁾	30	76% <2cm	43%	7%
Eisenkop et al. 1998	163	85% makroskop. tumorfrei	42%	2%
Shimada et al. 1999	64	84% <2cm	22%	1%
Tamussino et al. 2000	180	16% <1cm 43% <2cm	29%	1%
eigenes Kollektiv	99	82% <1,5cm 58% makroskop. tumorfrei	31%	3%

1) nur Patientinnen mit präoperative Tumormasse >10cm

Die Komplikationsrate im eigenen Kollektiv stellt sich genauso wie die Mortalitätsrate im Durchschnitt der in Tabelle 82 aufgeführten Studien dar und liegt bei 31%, beziehungsweise bei 3%. Traten Komplikationen auf, so war es im Mittel nur eine einzige. Am häufigsten sind hier länger anhaltendes Fieber, Relaparatomie, respiratorische Insuffizienz und Pneumothorax zu nennen.

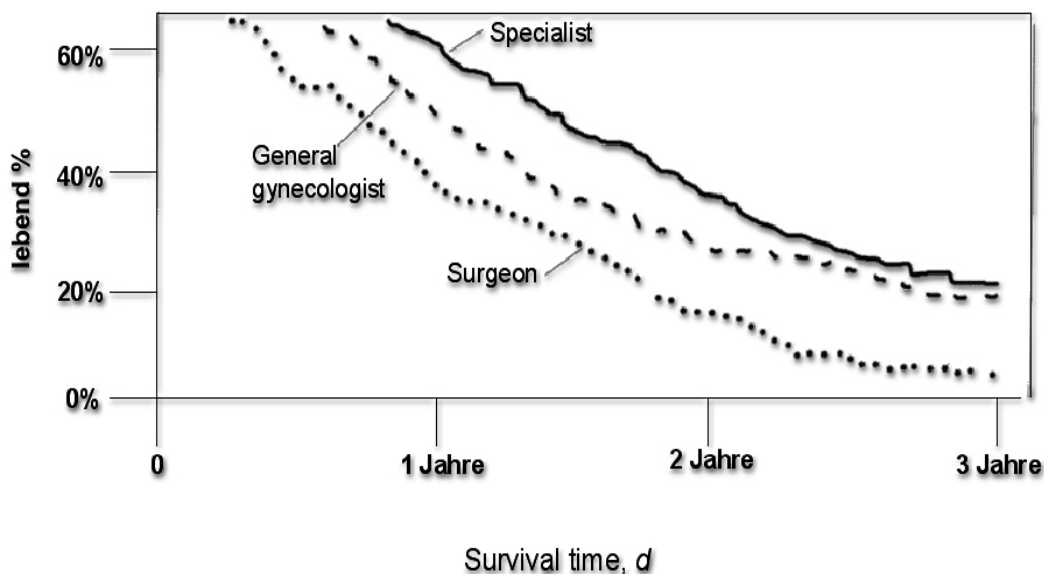
In unserem Kollektiv finden sich keine Prädiktoren wie Alter, Tumorstadium, oder Ausmaß des Eingriffs, die eine Vorhersage auf das Auftreten von Komplikationen zulassen würden. Die Gesamtsumme der Komplikationen ermöglicht jedoch eine Vorhersage bezüglich Rezidiv- beziehungsweise Sterberisiko. Dies bedeutet, je mehr Komplikationen auftraten, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln oder zu sterben. Ursache dafür könnte eine längerfristige Immunsuppression sein, die mit einer verzögerten, durch ein großes Komplikationsspektrum bedingten Rekonvaleszenz einhergeht (Moore 1980). Zudem wirkt sich bei einem verzögerten Beginn der postoperativen Chemotherapie die Tatsache der raschen Teilung der Ovarialkarzinomzellen mit einer erneuten Entwicklung einer relevanten Tumormasse, beziehungsweise sich daraus ableitender Chemoresistenz (vergleiche 2.5.1), auch bei optimalem Operationsergebnis nachteilig auf den weiteren Verlauf der Erkrankung aus. Die Korrelation zwischen Erhöhung des Sterberisikos und der Anzahl an Komplikationen findet sich jedoch nicht in der Subgruppenanalyse (0 vs.1 vs. 2 und mehr Komplikationen) nach Kaplan Meier.

Die Ursache hierfür könnte neben der Anwendung von zwei unterschiedlichen statistischen Verfahren in den hier im Vergleich zur absoluten Zahl 99 kleineren Fallzahlen liegen der mit einem Verlust von „statistischer power“ einhergeht. Daneben könnte auch das Zusammenfassen der Patientinnen mit zwei und mehr Komplikationen in einer Subgruppe eine Rolle spielen.

Differenziert man im eigenem Kollektiv zwischen den einzelnen Operationsjahren, so kann man dem Trend nach erkennen, dass die Komplikationsrate in etwa gleich bleibt, dass aber die Rate an makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen ansteigt und im Jahr 2001 bei 76% liegt. Dies widerspricht der These von Covens, der postuliert, dass die Komplikationsrate vor allem von dem Ausmaß des chirurgischen Eingriffs bestimmt wird (Covens 2000). Vielmehr hängt die chirurgische Erfolgsrate insbesondere von der Erfahrung des operativen Teams ab, die, wie bei uns zu sehen ist, über die Zeit verbessert werden kann.

Die Tatsache, dass ein Zuwachs an operativer Erfahrung in einer Verbesserung der Überlebensrate mündet, belegt auch eine Untersuchung von Junor, dessen Ergebnisse in Abbildung 46 demonstriert werden.

Abbildung 46: Überlebensrate und Operateur (Junor et al. 1999)



Hier wurden die Mortalitätsraten von 1599 Patientinnen verglichen, die entweder von "allgemeinen" Gynäkologen von speziell operativ ausgebildeten Gynäkologen oder von Chirurgen operiert wurden. Wie Abbildung 46 veranschaulicht, lag in der Gruppe der speziell ausgebildeten Gynäkologen der Anteil der lebenden Patientinnen nach zwei Jahren im Vergleich zu den Chirurgen mehr als doppelt so hoch und im Vergleich zu den Gynäkologen um ca. ein Drittel höher (Junor et al. 1999). In der multivariaten Analyse von Eisenkop bei 263 Patientinnen, die in 14 unterschiedlichen Einrichtungen operiert wurden, gilt das spezielle gynäkoonkologisch operative Training sogar als prädiktiv für die Überlebensprognose (Eisenkop et al. 1992). Die größte Fallzahl findet sich bei Nguyen mit 12316 Patientinnen, der ebenso eine erhöhte Rate von optimal operierten Patientinnen und eine Verbesserung im medianen Überleben in der Gruppe nachweisen konnte, die von gynäkoonkologisch erfahrenen Operateuren behandelt wurden (Nguyen et al. 1993).

6. Zusammenfassung

In den frühen Stadien ist eine adäquate Staginglaparatomie in ca. 90% der Fälle ohne wesentliche Komplikationen möglich. Das 5-Jahresüberleben liegt vermutlich etwas über den in der Literatur angegebenen Werten.

Die Tatsache der makroskopischen Tumorfreiheit erweist sich in den fortgeschrittenen Stadien als einziger unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich dem Überleben. Insgesamt liegt die Rate an makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen mehr als doppelt so hoch als im nationalen Vergleich der Universitäten und Schwerpunktkrankenhäuser und rangiert im internationalen Vergleich der Studien bei den besten 10%.

Die mediane Überlebensrate liegt mit 48 Monaten im Gesamtkollektiv über dem rechnerisch zu erwartenden Wert und lässt sich auf den hohen Anteil von optimal operierten Patientinnen zurückführen.

Günstige tumorbiologische Faktoren begründen bei uns nicht die hohe Rate an optimalen Operationsergebnissen. Die Resultate in der Gruppe mit ungünstigen Zusatzkriterien, ausgedrückt durch große Aszitesmengen und der Notwendigkeit von Darm-, Oberbauch-, oder Zwerchfelleingriffen, unterscheiden sich nicht vom Restkollektiv. Durch das Ausmaß des Eingriffs werden weder die Prognose noch die Komplikationsrate negativ beeinflusst, so dass bei jeder Patientin unabhängig vom Alter eine maximale operative Zytoreduktion anzustreben ist.

Die Komplikationsrate von 31% ist mit den Zahlen der aktuellen Literatur vergleichbar. Das Auftreten von mehreren Komplikationen gleichzeitig stellt insgesamt ein seltenes Ereignis dar und ist mit einem höheren Rezidiv- und Sterberisiko vergesellschaftet.

Das Stadium FIGO IV hat im Vergleich zum Stadium FIGO III eine schlechtere Prognose. Bei knapp der Hälfte der Patientinnen im Stadium FIGO IV kann ohne eine Zunahme der Komplikationsrate makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Insgesamt belegen unsere Daten, daß auch die Subgruppe FIGO IV von der Operation profitiert.

Die Gruppe mit präoperativer Chemotherapie schneidet trotz negativer Präselektion im Vergleich zum Restkollektiv bei kürzerer Operationszeit und schneller Rekonvaleszenz zumindest ebenso gut ab wie die Kontrollgruppe.

Im eigenen Kollektiv ist vom Trend her eine Verbesserung der Rate von optimalen Operationsergebnissen bei gleichbleibender Komplikationsrate darstellbar. Diese Zunahme an Erfahrung stellt übereinstimmend mit der Literatur einen entscheidenden Faktor dar, um die Behandlung des Ovarialkarzinoms weiter zu verbessern. Eine Zentralisierung oder auch Zertifizierung, wie sie zum Beispiel beim Mammakarzinom geplant wird, würde somit zur Optimierung der Ergebnisse beitragen.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Akahira J.I., Yoshikawa H, Shimizu Y et al.: Prognostic Factors of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Retrospective Study
Gynecologic Oncology 2001; 81: 398- 403
- 2 Ansquer Y., Leblanc E., Cluogh K. et al.: Neoadjuvant Chemotherapy for Unresectable Carcinoma.
Cancer 2001; 91: 2329- 2334.
- 3 Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie: Studienübersicht, Leitlinien
[http:// ago-ovar.de](http://ago-ovar.de).
- 4 Bauknecht T.:Tumorbiologie und prognostische Faktoren
Ovarialkarzinom State of the Art, AGO- Symposium Hamburg, Herausgeber: Jänicke F., Friedrichs K., Thomssen C; Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York 2001: 16-21
- 5 Behrens B.C., Grotzinger K.R., Hamilton T.C.: cytotoxicity of 3- cisplatin analogues in a drug sensitive and new cisplatin resistant human ovarian cancer cell line.
Proc Am Assoc Cancer Res 1985; 26: 262.
- 6 Bell R., Petticrew M., Sheldon T.: The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review.
British Journal of Obstetrics and Gynecology 1998; 105: 1136-1147.
- 7 Bonnefoi H., A` Hern R.P, Fisher C. et al: Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer
Journal of Clinical Oncology 1999; 17: 767- 775.
- 8 Bristow R.E., Montz F.J., Leo K.M. et al.: Survival Impact of Surgical Cytoreduction in Stage IV Epithelial Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 1999; 72: 278- 287
- 9 Bristow R.E., Rafael S., Tomacruz D.K. et al.: Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta- Analysis
Journal of Clinical Oncology 2002; Vol 20, 5 (March 1),: 1248- 1259
- 10 Brunschwig A.: Attempted palliation by radical surgery in pelvic and abdominal carcinomatosis primary in the ovaries.
Clin. Obstst. Gynecol. 1961; 4 : 875.
- 11 Burghardt E., Giardi F., Lahousen M. et al.: Patterns of pelvic and paraortic lymph node involvement in ovarian cancer.
Gynecologic Oncology 1991; 40: 103-106.

- 12 Burghardt E., Lahousen M, Stettner H.: Die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1990; 50: 670- 677
- 13 Chen L., Leuchter R.S., Lagasse L.D. et al.: Splenectomy and Surgical Cytoreduction for Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 2000; 77: 362- 368
- 14 Chi D.S., Venkatraman E.S., Masson V. et al.: The Ability of Preoperative Serum CA- 125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma
Gynecologic Oncology 2000; 77: 227- 231
- 15 Clark T.G., Stewart M.E., Altman D.G. et al: A prognostic model for ovarian cancer
British Journal of Cancer 2001; Sep 28; 85 (7): 944-52
- 16 Covens A.L.: A Critique of Surgical Cytoreduction in Advanced Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 2000; 78: 269- 274
- 17 Curtin J.P., Malik R., Venkatraman E.S. et al.: Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking.
Gynecologic Oncology 1997; 64: 9-12
- 18 Deppe G., Baumann P.: Stand der Chemotherapie maligner Tumoren des Ovars in den USA.
Frauenarzt 2001; 42, Nr.3: 260-276.
- 19 Dettmar P., Diebold J., Mayr D., Nathrath W.: Histologische Klassifikation. Manual Tumorzentrum München, Maligne Ovarialtumoren 2001: 16-20
W. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York.
- 20 Di Re F., Baiocchi G.: Value of lymph node assesment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium.
International Journal of Gynecological Cancer 2000; Nov; 10 (6): 435- 442
- 21 Du Bois A., Luck H.J, Bauknecht T.: 2nd –line Therapien beim Ovarialcarcinom: eine Übersicht konventioneller sytemischer Therapiemodalitäten.
Zentralblatt für Gynäkologie 1997; 119: 299-323.
- 22 Du Bois A., Luck H.-J., Pfisterer J. et al.: Anthracycline in der Therapie des Ovarialkarzinoms: eine Übersicht zur Primär- und 2nd- line- Therapie nach Platin
Zentralblatt für Gynäkologie 2000, 122 (5): 255- 267

- 23 Du Bois A., Pfisterer J., Kellermann L.: Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland Ergebnisse einer Umfrage der Organkommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Der Onkologe 2002, Band 8: 1201-1215
- 24 Du Bois A.: Primäres Ovarialkarzinom nicht ausreichend nach dem Standard therapiert
journal Onkologie 2001; 12
- 25 Dvoretzky P.M., Richards K.A., Angel C. et al.: Distribution of Disease at Autopsy in 100 Women with Ovarian Cancer.
Human Pathology 1988; Vol.19, No.1: 57-63.
- 26 Eder, Gedeigk: Ovar- Die epithelialen Tumoren.
Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie 1990; 33.Auflage: 754-756
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona.
- 27 Eisenkop S.M, Nalick R.H., Wang H.-J. et al.: Peritoneal Impalnt Elimination during Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer: Impact on Survival
Gynecologic Oncology 1993; 51: 224- 229
- 28 Eisenkop S.M., Friedmann R.L., Wang H-J.: Complete Cytoreductive Surgery Is Feasible and Maximizes Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Study.
Gynecologic Oncology 1998; 69: 103-108.
- 29 Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Friedman R.L.: Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 1999; 74: 311-313
- 30 Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Montag T.W. et al.: The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer.
Gynecologic Oncology 1992; 47-: 203
- 31 Eisenkop S.M., Spirtos N.M.: What Are the Current Surgical Objectives, Strategies, and Thechnical Capabilities of Gynocologic Oncologists Treating Advanced Epithelial Ovarian Cancer?
Gynecologic Oncology 2001 82, 489- 497
- 32 Engel J., Schmidt M., Schubert-Fritschle G, Tretter W. et al.: Jahresbericht 1999 des klinisch epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München-Schwerpunkt: Gynäkologische Tumoren.
W. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York.
- 33 Faradi A., Schröder W., Rath W.: Aktuelle Standortbestimmung zur operativen Therapie des Ovarialkarzinoms.
Zentralblatt für Gynäkologie 1998; 120: 3-16.

- 34 Feldman G. B., Knapp R.C.: Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1974; 119: 991-994.
- 35 Gadducci A., Carnino F., Chiara S. et al.: Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: A randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Oviest.
Gynecologic Oncology 2000; 76: 157-162.
- 36 Geisler J.P., Miller G.A., Lee T.H. et al.: Relationship of preoperative serum CA- 125 to survival in epithelial ovarian carcinoma.
Journal of Reproductive Medicine 1996; 41: 140- 142
- 37 Gillette- Cloven N., Burger R.A., Monk B.J.: Bowel Resection at the Time of Primary Cytoreduction for Epithelial ovarian Cancer
Journal by the American Colleague of Surgeons Dec. 2001, Vol 6: 626- 632
- 38 Gilweski T, Norton L.: (1968 Cytokinetics and Breast cancer Chemotherapy. In: Diseases of the Breast Lippincott-Raven Philadelphia, New York, 751-768
- 39 Goldie J.H., Coldman A.J.: The genetic origin of drug resistance in neoplasms: Implications for systemic therapy.
Cancer Research 1984 Sep; 44(9): 3643-3653.
- 40 Griffiths C.T., Fuller A.F.: Intensive Surgical and Chemotherapeutic Management of Advanced Ovarian Cancer.
Surgical Clinics of North America 1978; Vol. 58, No. 1: 131-142.
- 41 Griffiths C.T., Parker L.M., Fuller A.F.: Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer.
Cancer Treatment Report 1979; 63.2: 235- 240.
- 42 Griffiths C.T.: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma Monogr Natl Cancer Inst 1975; 42: 101-104.
- 43 Guidozi F., Ball J.: Extensive Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Epithelial Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 1994; 53: 326-330
- 44 Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D. et al.: Primary Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian Cancer.
Obstetrics and Gynecology 1983; Vol.61, NO.4: 413-420.
- 45 Hacker N.F.: Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy for Advanced Ovarian Cancer-Therapeutic Advance or Surgical Folly?
Gynecologic Oncology 1995; 56: 325- 327

- 46 Heintz A.P.M., Hacker N.F., Berek J.S. et al.: Cytoreductive Surgery in Ovarian Carcinoma: Feasibility and Morbidity. *Obstetrics and Gynecology* 1986; Vol.67, NO.6 : 783-788.
- 47 Hertel H., Diebolder H., Herrmann J. et al. : Is the decision for colorectal resection justified by histopathologic findings: a prospective study of 100 patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2001; Dec, 83 (3): 481-484
- 48 Höckel M.: Die Bedeutung der Lymphonodektomie beim Ovarialkarzinom Ovarialkarzinom State of the Art, AGO- Symposium Hamburg, Herausgeber: Jänicke F., Friedrichs K., Thomssen C; Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York 2001: 31-32
- 49 Holschneider CH., Berek J.S.: Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; Jul- Aug; 19(1): 3-10.
- 50 Hunter V.J., Daly M., Helms J.T. et al.: The prognostic significance of CA 125 half- life in patients with ovarian cancer who have received primary chemotherapy after surgical cytoreduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 63: 1164- 1167
- 51 Hunter W.R., Alexander N.D.E., Soutter W.P.: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, February 1992: 504- 511
- 52 ICON Group: Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single- agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *The Lancet* 2002; Vol.360, August 17: 505-515.
- 53 Jaeger W., Ackermann S. Kessler A.: The Effect of Bowel Resection on Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer *Gynecologic Oncology* 2001; 83, No. 2, November 1: 286- 291
- 54 Jänicke F., Hölscher M., Kuhn W. et al.: Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70: 2049-2062.
- 55 Junor E.J., Hole D.J., Mc. Nulty L. et al.: Specialist gynecologists and survival outcome in ovarian cancer: A Scottish national study of 1866 patients. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 106: 1130- 1136
- 56 Kehoe S.: Primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; Vol. 103: 291-293

- 57 Kuhn W., Florack G., Roder J. et al.: The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with patients with advanced ovarian cancer FIGO III and FIGO IV. International Journal of Gynecological Cancer 1998; 8: 56- 63
- 58 Kuhn W., Hamann U., Kimmig R. et al.: Operative Therapie. Manual Tumorzentrum München, Maligne Ovarialtumoren 2001: 24-31 W. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York.
- 59 Kuhn W., Jänicke F., Prache L. et al.: Entwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialcarcinoms FIGO III. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 1993; 53: 293-302.
- 60 Kuhn W., Rutke S., Späthe K. et al.: Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Tumordebulking Prolongs Survival for Patients with Poor Prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC Ovarian Carcinoma. Cancer 2001; 92: 2585-2591.
- 61 Lavin P.T., Knapp R.C., Malkasian G. et al.: CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. Obstetrics and Gynecology 1987; 69: 223- 227
- 62 Le T., Krepart G.V., Lotocki R.J., Heywood M.S.: Does Debulking Surgery Improve Survival in Biologically Aggressive Ovarian Carcinoma? Gynecologic Oncology 1997; 67: 208-214.
- 63 Magrath I.T., Lwanga S., Carswel W. et al.: Surgical reduction of tumor bulk in management of abdominal Burkitt's lymphoma. British Medical Journal 1974; 2: 308-312.
- 64 Makar A. P., Baekelandt M., Trope C.G., Kirstensen G.B.: The Prognostic Significance of Residual Disease, FIGO Substage, Tumor Histology and Grade in Patients with FIGO Stage III Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 1995; 56: 175-180.
- 65 Markman M., Rothman R., Hakes T. et al.: Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. Journal of Clinical Oncology 1991; 9: 389-393.
- 66 Mc Guire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.: Cyclophosphamid and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. New England Journal of Medicine 1996; 334: 1-6.
- 67 Meier W., Römisch M., Hepp H.: Stellenwert der Rezidivchirurgie in der Behandlung des Ovarialcarcinoms. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1993; 53: 30-34.
- 68 Meigs J.V.: Tumors of the Female Pelvic Organs. Mc Millan, New York 1935.

- 69 Montazzeri A, Mc Ewen J., Gillis C. R.: Quality of life in patients with ovarian cancer, current state of research.
Support Care Cancer 1996; May 4(3): 169-179.
- 70 Moore G.E.: Debunking Debulking.
Surgery Gynecology and Obstetrics 1980; Vol.150: 395-396.
- 71 Munell E., Jacox H.W., Taylor H.C.: Treatment and prognosis in cancer of the ovary.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1957; 1174: 1187
- 72 Munell E.: The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1968; 100: 790-805.
- 73 Munkarah A.R., Hallum III. A.V., Morris M. et al.: Prognostic Significance of Residual Disease in Patients with Stage IV Epithelial Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 1997; 64, 13- 17
- 74 Naik R., Nordin A., Cross P.A.: Optimal Cytoreductive Surgery is an Independent Prognostic Indicator in Stage IV Epithelial Ovarian Cancer with Hepatic Metastases
Gynecologic Oncology 2000; 78: 171-175
- 75 Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg M.E.L. et al.: Randomised trial comparing two combination therapy regimes (Hexa- CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma.
Lancet 1984; 2: 594- 600
- 76 Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg M.E.L.: Long- term- survival in ovarian cancer: mature data from the Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer.
European Journal of Cancer 1991; 27: 1367- 1372
- 77 Nguyen H.N., Averette H.E., Hoskins W. et al.: National survey of ovarian carcinoma, part V
Cancer 1993; 72: 3663
- 78 Nunns D., Symonds P., Ireland D.: Surgical Management Of Advanced Ovarian Cancer
Obstetriacal And Gynecological Survey 2000; Volume 55 Number 12: 746-751
- 79 Obermair A., Hagenauer S., Tamandl D. et al.: Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer.
Gynecologic Oncology 2001; Oct. 83 (1): 115- 120.
- 80 Omura G., Blessing J.A., Ehrlich C.E. et al.: A randomized trial of cyclophosphamid and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study.
Cancer 1986; 57: 1725- 1730

- 81 Ong KC, Indumathi v, Poh WT et al.: The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions.
Singapore Medical Journal 2000; 41 (1): 19-23
- 82 Osterholz T, Utler Ch., Thomssen Ch. et al.: Ergebnisse der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms
Poster der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Kongresszentrum Hamburg 2002 und Poster der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Düsseldorf 10.-14. 09. 02
- 83 Petru E., Pickel H., Tamussino K.: Pretherapeutic Scalene Lymph Node Biopsy in Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 1991; 43: 262- 264
- 84 Piccart M.J., Bertelsen K., James K. et al.: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamid in women with advanced ovarian cancer: three year result.
J Natl. Cancer 2000; 92: 699-708.
- 85 Potter M.E., Partridge E.E., Hatch K.D. et al.: Primary Surgical Therapy of Ovarian Cancer: How Much and When
Gynecologic Oncology 1991; 40: 195- 200
- 86 RKI (2000) Krebskrankheiten (Robert- Koch- Institut: <http://www.rki.de>, Berlin 2000).
- 87 Rodriguez C., Patel A.V., Calle E.E. et al.: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women.
JAMA 2001; 285: 1460-1465.
- 88 Sachs, L. . Angewandte Statistik. Springer Verlag Berlin Heidelberg (1992).
- 89 Scarabelli C., Gallo A., Campagnutta E. et al.: Splenectomy during primary and secondary cytoreductive surgery for epithelial ovarian carcinoma
International Journal of Gynecological Cancer 1998; 8: 215- 221
- 90 Scarabelli C., Gallo A., Franceschi S. et al.: Primary Cytoreductive Surgery with Rectosigmoid Colon Resection for Patients with Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma
Cancer 2000; January 15, Volume 88, Number2: 389- 397
- 91 Scarabelli C., Gallo A., Zarrelli A. et al.: Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival.
Gynecologic Oncology 1995; 56: 328-337
- 92 Schelling M., de Waal J.C.: Präoperative Diagnostik, Diagnosesicherung
Manual Tumorzentrum München, Maligne Ovarialtumoren 2001: 14-15
W. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York.

- 93 Schmalfeldt B., Diebold J, Harbeck N. et al.: Prognosefaktoren
Manual Tumorzentrum München, Maligne Ovarialtumoren 2001: 21-23
W. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York.
- 94 Schneider A., Köhler C., Possover M., Diebold H.: Operative Therapie
des Ovarialkarzinoms.
gynäkologische Praxis 2002; Heft 2: 293-304.
- 95 Schwartz P.E., Rutherford T.J., Chambers J.T. et al.: Neoadjuvant chemo-
therapy for advanced ovarian cancer: long term survival.
Gynecologic Oncology 1999; 72: 93-99.
- 96 Shimada M., Kigawa J., Minagawa Y. et al.: Significance of Cytoreductive
Surgery Including Bowel Resection for Patients With Advanced Ovarian
Cancer.
American Journal of Clinical Oncology (CCT) 1999; 22(5): 481-484.
- 97 Shimizu Y., Kamoi S., Amada S. et al.: Toward the development of a uni-
versal grading system for ovarian epithelial carcinoma: Testing of a propo-
sed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-
up.
Cancer 1998; 82: 893-901.
- 98 Skipper H.E.: Thoughts on cancer chemotherapy and combination modality
therapy.
JAMA 1974; 230: 1033-1035.
- 99 Soper J.T., Johnson P., Johnson V. et al.: Comprehensive restaging in
women with apparent early ovarian carcinoma
Obstetrics and Gynecology 1992, Dec. 80 (6): 949- 953
- 100 Spirtos N.M., Gross G.M., Freddo J.L. et al.: Cytoreductive Surgery in
Advanced Epithelial Cancer of the Ovary: the Impact of Aortic and Pelvic
Lymphadenectomy.
Gynecologic Oncology 1995; 56: 345- 352
- 101 Stewart D.E., Wong F., Duff S. et al.: "What Doesn` t Kill You Makes You
Stronger": An Ovarian Cancer Survivor Survey.
Gynecologic Oncology 2001; Vol.83: 537-542.
- 102 Tamussino K.F. Lim P.C., Webb M.J.: Gastrointestinal Surgery in Patients
with Ovarian Cancer
Gynecologic Oncology 2001; 80: 79- 84
- 103 Tei S., Kigawa J., Okada M. et al.: Quality of life in patients with advanced
ovarian cancer who underwent cytoreductive surgery followed by chemo-
therapy.
Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1996; Oct.48(10): 883-887.
- 104 Tekay A., Jouppila P.: Controversies in assesment of ovarian tumors with
transvaginal color doppler ultrasound.
Acta Obstetrics Gynecology Scandinavia 1996; 316-329.

- 105 Trimbos J.B.(Leiden University Medical Center Niederlande): Chemotherapie beim frühen Ovarialcarcinom.
Vortrag in der Frauenlinik der Universitätsklinik Eppendorf Hamburg im Rahmen eines gynäkoonkologischen Symposiums am 30.08.02.
- 106 Trimbos J.B., Schueler J.A., van der Burg M. et al.: Watch and Wait After Careful Surgical Treatment and Staging in Well-Differentiated Early Ovarian Cancer
Cancer 1991; February, Vol. 67: 597- 602
- 107 UICC (1997) TNM Classification of malignant tumors.
Sobin LH, Wittekind Ch (eds). Wiley- Liss, New York.
- 108 Utler Ch, Borntraeger J, Thomssen Ch et al.: Primäre (neoadjuvante) Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms
Poster der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Kongresszentrum Hamburg 2002
- 109 Valdutiu AO, Brason FW, Adler RH: Differential diagnosis of pleural effusions: clinical usefulness of cell marker quantitation.
Chest 1981 March; 79 (3): 297-301
- 110 Van der Burg M.E.L., van Lent M., Buyse M. et al.: The Effect Of Debulking Surgery After Induction Chemotherapy On The Prognosis In Advanced Epithelial Ovarian Cancer
The New England Journal of Medicine; 1995, March, Vol 10 No. 10: 629-634)
- 111 Vergote I., De Wever I., Tjalma W. et al.: Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Carcinoma: A Retrospective Analysis of 258 Patients.
Gynecologic Oncology 1998; 71:431-436.
- 112 Vergote I.: ICON1 + ACTION two Randomised Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early stage Epithelial Ovarian Cancer.
ASCO 2001: oral presentation
- 113 Winter R., Lahousen M., Pickel H.: Indikation und Bedeutung der Lymphadenektomie beim Stadium II und III des Ovarialkarzinoms.
Das Ovarialkarzinom,. Herausgeber: Meerpohl H.G. Pfeleiderer A., Profous C.Z. Berlin: Springer 1993: 11- 17
- 114 Zablocki R, Nargela R.: Diagnostic value of pleural fluid cytologic examination
Medicina (Kaunas) 2002; 38 (12): 1171-1178

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med Christoph Thomssen möchte ich für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion und Überlassung des Themas sowie für die Betreuung danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Fritz Jänicke für die vielen Anregungen und für die Dursicht meiner Arbeit.

Frau Tina Osterholz möchte ich für die Hilfe bei der Erstellung der Datenbank danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter und meinem Bruder für die uneingeschränkte und tatkräftige Unterstützung vor allem während meines Wirkens in Bayern.

Zu allerletzt auch meiner Ehefrau Frau Dr. med. Jana Borntraeger für ihre Motivation und immer währende Loyalität ein großes Dankeschön.

9. Lebenslauf

31.12.1965	geboren in Vilsbiburg, verheiratet mit Dr. med. Jana Borntraeger, zwei Kinder, Maximiliane und Alma
1970 – 1974	Grundschule Gerzen
1974 – 1983	Gymnasium Vilsbiburg
1983 – 1984	Modelltischlerlehre BMW Dingolfing
1984 – 1987	Gymnasium Vilsbiburg und Abitur
1987 – 1989	Zivildienst Kreiskrankenhaus Vilsbiburg
1989 – 1995	Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München
1991	Aufnahme als Stipendiat in die Studienstiftung des Deutschen Volkes
1995 – 1996	AIP, Medizinische Klinik I, CA Prof. Dr. F. Dürr Klinikum Landshut
1997	Assistent, Praxis für Allgemeinmedizin, Dr. C. Brand Velden
1997 – 2000	Assistent, Frauenklinik, CA Prof. Dr. H. Becker Klinikum Passau
2000 – 2001	Assistent Frauenklinik, CA Prof. Dr. R. Strigl Klinikum Landshut, Beginn der Weiterbildung psychodynamisch fundierte Psychotherapie
2001	wissenschaftlicher Assistent, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Hamburg Eppendorf, Direktor Prof. Dr. F. Jänicke
04.09. 2002	Anerkennung als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachverteter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.