

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Jänicke

**Die operative Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms unter
gesonderter Betrachtung der Rezidivoperationen:
Ergebnisse der Klinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums
Hamburg-Eppendorf von 1996 bis 2004**

Dissertation

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

vorgelegt von
Sabine Jung
aus Hamburg

Hamburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 25.01.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. F. Jänicke

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. C. Bokemeyer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. J. Izbicki

| Inhalt | Seite |
|--|--------------|
| 1. Arbeitshypothese und Fragestellung | 11 |
| 2. Theoretische Grundlagen | 12 |
| 2.1.Epidemiologie | 12 |
| 2.1.1. Inzidenz und Mortalität | 12 |
| 2.1.2. Risikofaktoren und Ätiologie | 12 |
| 2.1.3. Histogenese des Ovarialkarzinoms | 13 |
| 2.1.4. Früherkennung | 13 |
| 2.2.Symptomatik und Diagnostik | 15 |
| 2.2.1. Symptome..... | 15 |
| 2.2.2. Klinische Diagnostik | 15 |
| 2.2.2.1. Präoperative Diagnostik | 15 |
| 2.2.2.2. Diagnostische Laparotomie..... | 15 |
| 2.2.2.3. Zytologische Untersuchung..... | 16 |
| 2.2.3. Ausbreitungsformen | 16 |
| 2.2.3.1. Intraperitoneale Metastasierung | 16 |
| 2.2.3.2. Lymphatische Metastasierung..... | 16 |
| 2.2.3.3. Hämatogene Metastasierung | 17 |
| 2.3.Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms | 17 |
| 2.3.1. Histologische Klassifikation nach WHO | 17 |
| 2.3.2. Histopathologisches Grading | 17 |
| 2.3.3. Stadieneinteilung der FIGO und nach dem TNM – System | 17 |
| 2.4.Die operative Behandlung als Primärtherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms | 19 |
| 2.4.1. Geschichte der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms..... | 19 |
| 2.4.2. Begründung der operativen Vorgehensweise..... | 20 |
| 2.4.3. Operatives Vorgehen und Technik..... | 20 |
| 2.4.4. Operative Folgeeingriffe | 22 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 2.4.4.1. | Komplettierungsoperation..... | 22 |
| 2.4.4.2. | Sekundäres Debulking (Intervallaparotomie) | 23 |
| 2.4.4.3. | Second - look Operation..... | 23 |
| 2.4.4.4. | Rezidivoperation | 23 |
| 2.4.4.5. | Palliative Operation..... | 24 |
| 2.5. | Die Chemotherapie in der Behandlung des Ovarialkarzinoms | 24 |
| 2.5.1. | Geschichte der Chemotherapie..... | 24 |
| 2.5.2. | Chemotherapeutische Leitlinien..... | 25 |
| 2.5.2.1. | Postoperative adjuvante Therapie | 25 |
| 2.5.2.1.1. | Frühe Stadien..... | 25 |
| 2.5.2.1.2. | Fortgeschrittene Stadien..... | 25 |
| 2.5.2.2. | Präoperative neoadjuvante Therapie | 25 |
| 2.5.2.3. | Das rezidierte Ovarialkarzinom | 26 |
| 2.6. | Fragestellungen..... | 28 |
| 3. | Material und Methoden | 29 |
| 3.1. | Patientenkollektiv | 29 |
| 3.2. | Datenerhebung und Datenverarbeitung | 31 |
| 3.2.1. | Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren..... | 32 |
| 3.2.2. | Die Irrtumswahrscheinlichkeit p | 33 |
| 4. | Ergebnisse..... | 34 |
| 4.1. | Ergebnisse zum Tumorstadium FIGO I und II..... | 34 |
| 4.1.1. | Beschreibung einzelner Merkmale des Kollektivs FIGO I/II | 34 |
| 4.1.1.1. | Anzahl der Patientinnen | 34 |
| 4.1.1.2. | Alter der Patientinnen..... | 34 |
| 4.1.1.3. | Nachbeobachtungszeit..... | 34 |
| 4.1.1.4. | Durchgeführte OP – Prozeduren | 35 |
| 4.1.1.5. | Operationsdauer, Transfusionen und (Intensiv) Stationsaufenthalt | 35 |
| 4.1.1.6. | Operationsergebnis..... | 35 |
| 4.1.1.7. | Histologischer Gewebetyp und histologisches Grading..... | 36 |
| 4.1.1.8. | Aszitesmenge | 36 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 4.1.1.9. | Tumormarker CA - 125 präoperativ und postoperativ..... | 36 |
| 4.1.1.10. | Adjuvante Chemotherapie..... | 37 |
| 4.1.1.11. | Komplikationen der FIGO I / II – Patientinnen | 37 |
| 4.1.2. | Krankheitsbezogene Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall..... | 38 |
| 4.1.3. | Mortalität und Rezidive unter gesonderter Betrachtung des Zeitpunktes des Rezidivauftritts..... | 39 |
| 4.2. | Das Tumorstadium FIGO III und IV..... | 41 |
| 4.2.1. | Beschreibung des Patientenkollektivs | 41 |
| 4.2.1.1. | Anzahl der Patientinnen | 41 |
| 4.2.1.2. | Alter der Patientinnen..... | 41 |
| 4.2.1.3. | Nachbeobachtungszeit..... | 42 |
| 4.2.2. | Durchgeführte OP – Prozeduren | 42 |
| 4.2.3. | Operationsdauer, Transfusionen und Intensivstationsaufenthalt | 44 |
| 4.2.4. | Operationsergebnis..... | 44 |
| 4.2.5. | Histopathologische Merkmale..... | 45 |
| 4.2.5.1. | Histologischer Subtyp und histologisches Grading | 45 |
| 4.2.5.2. | Lymphknotenstatus und Lymphangiosis carcinomatosa..... | 45 |
| 4.2.5.3. | Ort der Metastasierung im Stadium FIGO IV | 46 |
| 4.2.6. | Aszitesmenge | 46 |
| 4.2.7. | Postoperative Chemotherapie..... | 46 |
| 4.3. | Überleben der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom..... | 47 |
| 4.3.1. | Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall nach Primäroperation der FIGO III / IV – Patientinnen | 47 |
| 4.3.2. | Vergleich der Überlebenskurven (Kaplan - Meier) von FIGO I / II bzw. FIGO III / IV – Patientinnen | 49 |
| 4.3.3. | Überleben in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivauftritts | 50 |
| 4.3.4. | Überleben und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Tumorreduktion..... | 51 |
| 4.3.4.1. | Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest (tumorfrei vs. Tumorrest)..... | 51 |
| 4.3.4.2. | Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumorrest | 52 |
| 4.3.4.3. | Überleben und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Resttumorgröße | 52 |

| | | |
|------------|---|----|
| 4.3.4.3.1. | Schwellenwertanalyse | 52 |
| 4.3.4.3.2. | Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest (bis zu 9mm vs. größer 9mm)..... | 53 |
| 4.3.4.3.3. | Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumorrest (bis zu 9 mm vs. größer 9 mm)..... | 54 |
| 4.3.5. | Die Bedeutung des Darmeingriffs | 55 |
| 4.3.5.1. | Vergleich bezüglich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit | 55 |
| 4.3.5.2. | Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit | 55 |
| 4.3.5.3. | Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Darmanastomosen | 55 |
| 4.3.6 | Die Bedeutung des Zwerchfelleingriffs | 56 |
| 4.3.6.1. | Vergleich bezüglich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit | 56 |
| 4.3.6.2. | Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit | 56 |
| 4.3.7. | Die Bedeutung des Oberbaucheingriffs | 57 |
| 4.3.7.1. | Vergleich bezüglich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit | 57 |
| 4.3.7.2. | Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit | 58 |
| 4.3.8. | Die Bedeutung der Komplikationen..... | 58 |
| 4.3.8.1. | Überblick | 58 |
| 4.3.8.2. | Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate | 59 |
| 4.3.8.3. | Auswertung von Komplikationen auf Überleben und Rezidiv- freiheit für FIGO III / IV – Patientinnen | 60 |
| 4.3.9. | Die Bedeutung des Lymphknotenbefalls und der Lymphonodektomie.... | 60 |
| 4.9.3.1. | Unterschiede der Patientinnen mit und ohne Lymphknoten- befall bzw. Lymphonodektomie hinsichtlich Komplikations- rate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit..... | 60 |
| 4.9.3.2. | Prognostische Wertigkeit des Lymphknotenbefalls bezüglich | |

| | |
|--|----|
| Überleben und Rezidivfreiheit | 61 |
| 4.3.10. Die Bedeutung der histologischen Subtypen | 62 |
| 4.3.10.1. Histologische Gewebetypen je nach FIGO III oder IV | 62 |
| 4.3.10.2. Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv.. | 63 |
| 4.3.11. Die Bedeutung des Gradings..... | 63 |
| 4.3.12. Die Bedeutung des Tumormarkers CA – 125 | 63 |
| 4.3.12.1. Vergleich prä - und postoperativer Tumormarkerwerte..... | 63 |
| 4.3.12.2. Prognostische Bedeutung des präoperativen Tumormarkers CA - 125 bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit..... | 64 |
| 4.3.12.3. Prognostische Wertigkeit des Abfalls des Tumormarkers bezüglich Überleben bzw. Rezidivfreiheit..... | 64 |
| 4.3.12.4. Präoperativer Cut – off – Wert von CA – 125, um makroskopische Tumorfreiheit vorherzusagen | 65 |
| 4.3.13. Die Bedeutung der Aszitesmenge | 65 |
| 4.3.13.1. Prognostische Bedeutung des Aszites bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit..... | 65 |
| 4.3.13.2. Unterschied der Gruppen hinsichtlich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage, Operationszeit und makroskopischer Tumorfreiheit..... | 66 |
| 4.3.14. Die Bedeutung der Erstlinien – Chemotherapie..... | 67 |
| 4.3.14.1. Prognostische Bedeutung der Chemotherapie bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit | 67 |
| 4.3.15. Die Bedeutung des Alters..... | 68 |
| 4.3.15.1. Prognostische Bedeutung des Alters bezüglich der Überlebenschancen..... | 68 |
| 4.3.15.2. Unterschied der Gruppen hinsichtlich Operationsprozeduren, Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit..... | 69 |
| 4.3.15.3. Korrelation von Alter und Operationsergebnis | 70 |
| 4.3.15.4. Korrelation von Alter und Lymphknotenbefall | 70 |
| 4.3.16. FIGO IV- Karzinome | 70 |
| 4.3.16.1. Überblick..... | 70 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.3.16.2. | Prognostische Bedeutung des zytologisch positiven Pleuraergusses vs. viszerale Metastasen hinsichtlich Überleben | 70 |
| 4.3.16.3. | Prognostische Bedeutung der Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit für Patientinnen im Stadium FIGO IIIc und FIGO IV | 71 |
| 4.3.16.4. | Überleben und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Stadium FIGO IIIc oder IV | 72 |
| 4.3.16.5. | Überleben und Rezidivfreiheit von Patientinnen im Stadium FIGO IIIc im Vergleich zu FIGO IV – Patientinnen mit zytologisch positivem Pleuraerguss | 73 |
| 4.3.17. | Ermittlung von Prognosefaktoren bei FIGO III / IV – Karzinomen | 73 |
| 4.4. | Beschreibung des Kollektivs der rezidivoperierten Patientinnen..... | 75 |
| 4.4.1. | Anzahl der Patientinnen und Erkrankungsstadien bei Erstdiagnose | 75 |
| 4.4.2. | Alter der Patientinnen..... | 75 |
| 4.4.3. | Nachbeobachtungszeit..... | 75 |
| 4.4.4. | Durchgeführte OP – Prozeduren | 76 |
| 4.4.4.1. | Vergleich bezüglich Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit | 77 |
| 4.4.4.2. | Postoperativer Tumorrest | 77 |
| 4.4.5. | Histopathologische Merkmale des Sekundärtumors | 77 |
| 4.4.5.1. | Histologische Subtypen und histologisches Grading der Rezidivtumoren | 77 |
| 4.4.5.2. | Lymphknotenbefall bei der Rezidivoperation..... | 78 |
| 4.4.5.3. | Aszitesmenge bei der Rezidivoperation..... | 78 |
| 4.4.5.4. | Lokalisation der Rezidive..... | 79 |
| 4.4.6. | Komplikationen bei der Rezidivoperation | 80 |
| 4.4.6.1. | Vergleich der Komplikationen bei der Rezidivoperation und der Primäroperation von Patientinnen im FIGO – Stadium III / IV | 80 |
| 4.4.7. | Zweitlinien – Chemotherapie | 82 |
| 4.4.8. | Tumormarkerwert CA – 125 beim Rezidivauftritt..... | 82 |
| 4.4.9. | Länge des rezidivfreien Intervalls von der Primäroperation bis zum ersten Rezidivauftritt | 82 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4.10. Länge des progressionsfreien Intervalls von der Rezidivoperation bis zum zweiten Rezidivauftritt | 83 |
| 4.4.11. Rezidivauftritt nach der Rezidivoperation | 83 |
| 4.5. Analyse der Rezidivoperationen | 83 |
| 4.5.1. Überlebenszeit und Rezidivfreiheit nach der Rezidivoperation (Methode nach Kaplan – Meier) | 83 |
| 4.5.2. Länge des rezidivfreien Intervalls hinsichtlich Überleben in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivauftritts nach der Primäroperation | 85 |
| 4.5.3. Überleben und erneuter Progress in Abhängigkeit vom Ausmaß der Tumorreduktion bei der Rezidivoperation | 86 |
| 4.5.3.1. Überleben und progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom Tumorrest (tumorfrei vs. Tumorrest) | 86 |
| 4.5.3.2. Schwellenwertanalyse | 87 |
| 4.5.3.2.1. Überleben in Abhängigkeit von der Resttumorgröße (bis zu 5 mm vs. größer 5 mm) | 87 |
| 4.5.3.2.2. Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Resttumorgröße (bis zu 5 mm vs. größer 5 mm)..... | 88 |
| 4.5.4. Überleben in Abhängigkeit vom Darmeingriff bei rezidivoperierten Patientinnen | 89 |
| 4.5.5. Überleben in Abhängigkeit vom Zwerchfelleingriff bei rezidivoperierten Patientinnen | 89 |
| 4.5.6. Überleben in Abhängigkeit vom Oberbaucheingriff bei rezidivoperierten Patientinnen | 89 |
| 4.5.6.1. Die prognostische Wertigkeit von Darmeingriffen, Zwerchfelleingriffen und Oberbaucheingriffen bei der Rezidivoperation | 89 |
| 4.5.7. Die Bedeutung der Komplikationsrate | 89 |
| 4.5.7.1. Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate | 89 |
| 4.5.7.2. Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Progressionsfreiheit | 90 |
| 4.5.8. Die Bedeutung des histologischen Gewebetyps des Rezidivs | 90 |
| 4.5.9. Die Bedeutung des Gradings des Rezidivs | 90 |
| 4.5.10. Die Bedeutung des Lymphknotenstatus | 91 |
| 4.5.10.1. Korrelation des Rezidivortes mit Befall der Lymphknoten | 91 |

| | |
|--|------------|
| 4.5.11. Die Bedeutung des Alters..... | 91 |
| 4.5.12. Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Rezidivoperation | 92 |
| 4.5.12.1. Unterschied der Überlebensprognose im FIGO – Stadium III oder IV..... | 93 |
| 4.5.13. Ermittlung von Prognosefaktoren bei den rezidivoperierten Patientinnen..... | 93 |
| 5. Diskussion | 95 |
| 5.1.Die frühen Stadien..... | 95 |
| 5.2.Die fortgeschrittenen Stadien | 98 |
| 5.2.1. Die Bedeutung der maximalen Zytoreduktion | 99 |
| 5.2.1.1. Die Bedeutung der Darmeingriffe..... | 103 |
| 5.2.1.2. Die Bedeutung des Oberbaucheingriffs | 105 |
| 5.2.1.3. Die Bedeutung des Zwerchfelleingriffs | 106 |
| 5.2.1.4. Die Bedeutung des Aszites..... | 106 |
| 5.2.2. Das Tumorstadium FIGO IV..... | 108 |
| 5.2.3. Die Bedeutung des Nodalstatus und der Lymphonodektomie | 110 |
| 5.2.4. Die Bedeutung des Tumormarkers CA – 125 | 112 |
| 5.2.5. Die Bedeutung der histopathologischen Merkmale | 113 |
| 5.2.6. Die Bedeutung des Alters..... | 114 |
| 5.2.7. Komplikationen..... | 115 |
| 5.2.8. Die Rolle der Rezidivoperation..... | 116 |
| 6. Zusammenfassung..... | 123 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 125 |
| 8. Danksagung..... | 137 |
| 9. Eidesstattliche Versicherung..... | 138 |

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Korrelation zwischen der operativen Radikalität in der Therapie des Ovarialkarzinoms und der medianen Überlebenszeit der Patientinnen wurde in den letzten zwei Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Die herausragende Bedeutung der maximalen zytoreduktiven Operation konnte aber in Metaanalysen von van der Burg et al. (1995) und Bristow et al. (2002) mit klinischen Daten bestätigt werden.

Die primäre Radikaloperation gefolgt von der Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ist heute der weltweite Standard in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (Leitlinien der AGO OVAR 2007).

Es ist zu überprüfen, ob bei vehementer Einhaltung des therapeutischen Regimes und durch operative Behandlung in Kompetenzzentren die Morbidität und Mortalität beim Ovarialkarzinom reduziert werden kann.

Ein Problem in der Therapie des Ovarialkarzinoms stellt nach wie vor das Rezidiv dar.

Die meisten Patientinnen erleiden im Krankheitsverlauf ein Rezidiv und ein kurativer Ansatz ist zurzeit nicht möglich. Dennoch konnten in den letzten Jahren Fortschritte in der Rezidivtherapie gemacht werden, was nicht zuletzt auch auf die zunehmende Durchführung klinischer Studien zur Therapieoptimierung zurückzuführen ist.

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Ergebnisse aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf von Patientinnen, die im Zeitraum 1996 bis 2004 an einem epithelialen Ovarialkarzinom operiert wurden, mit vorhandenen Daten aus der aktuellen Literatur.

Das eigene perioperative Management soll im Sinne einer Qualitätskontrolle überprüft werden, und die gewonnenen Resultate zur Klärung offener Fragen und zur Optimierung des zurzeit gültigen therapeutischen Regimes beitragen.

Die Bedeutung der Rezidivoperation ist derzeit noch unklar. Die Frage nach der Zielsetzung insbesondere im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit soll näher beleuchtet werden. Ein weiterer umstrittener Punkt ist die Frage nach präoperativen Selektionskriterien für ein Benefit der Rezidivoperation und der damit eventuell verbundenen Komorbidität für die Patientinnen.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Epidemiologie

2.1.1. Inzidenz und Mortalität

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Endometriumkarzinom das zweithäufigste Genitalmalignom der Frau und steht mit einem Anteil von 4,7 % insgesamt an 5. Stelle der Häufigkeit maligner Tumoren bei der Frau (Schätzungen des Robert Koch – Instituts für Deutschland 2004).

Laut Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland erkranken in Deutschland jährlich circa 9660 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Mit 19 Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen jährlich entspricht die Inzidenzrate in Deutschland der anderer westeuropäischer Länder und der in den USA. In Asien und in Afrika ist die Erkrankungsrate geringer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 67 Jahren.

Das Ovarialkarzinom ist die zweithäufigste Todesursache bei gynäkologischen Krebs-erkrankungen. Im Jahr 2002 starben in Deutschland 5910 Frauen an einem Ovarialkarzinom.

Bundesweit geht die Sterblichkeit seit Mitte der 80er Jahre zurück, was u.a. einer verbesserten Chemotherapie zugeschrieben wird (Hamburger Krebsdokumentation 2002 bis 2004).

Ebenso ist eine deutliche Verbesserung der 5 - Jahresüberlebensrate zu verzeichnen; sie liegt mit derzeit bei ~50 %, wobei knapp 25 % der Patientinnen langfristig rezidivfrei bleiben (du Bois et al. 2003).

2.1.2. Risikofaktoren und Ätiologie

Zu den **Risikofaktoren** an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, gehört das *Lebensalter*; die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 58 Jahren.

Ebenso *Infertilität*, *Nulliparität* und *viele ovulatorische Zyklen* werden mit einem erhöhten Risiko in Zusammenhang gebracht. Auf der anderen Seite werden die Einnahme von

Ovulationshemmern, Multiparität und Laktation als protektive Faktoren einem verminderten

Risiko zugeschrieben. Frauen, die sich einer Tubenligatur unterzogen haben, besitzen ebenso ein reduziertes Risiko (Modan et al. 2001).

Die **Ätiologie** des Ovarialkarzinoms ist weitgehend unbekannt.

Die Entstehung erfolgt vermutlich meist schrittweise als Resultat somatischer Mutationen, wobei in der Literatur folgende Thesen diskutiert werden:

- a.) durch regelmäßige Ovulationen mit Ruptur und Trauma des Oberflächenepithels und anschließender Reparatur wird die maligne Transformation der Epithelzellen begünstigt

(Incessant – Ovulation – Hypothese). Mit zunehmender Ovulationsanzahl steigt das Risiko einer p53 – Mutation (Fathalla et al. 1971).

- b.) eine verstärkte mitotische Aktivität der Epithelzellen durch langandauernde Gonadotropinstimulation begünstigt eine maligne Transformation (**Gonadotropin – Theorie**) (Cramer et al. 1983).
- c.) **exogene Karzinogenese** durch Nahrungsaufnahme oder durch Noxen via Vagina, Uterus und Tuben (Pfleiderer et al. 1996).

Nur etwa 5 % entstehen auf Basis einer autosomal dominant vererbten genetischen Prädisposition. Man unterscheidet hier **drei hereditäre Syndrome**:

1. HBOC – Syndrom = hereditäres Brust – Ovarial – Carcinom – Syndrom (65-75 %); dieses Syndrom ist mit einer Veränderung des BRCA - 1- Gen (Breast Cancer Gene 1) auf Chromosom 17q assoziiert. Eine Mutation dieses Tumorsuppressor – Gens führt zu einem deutlich erhöhten Risiko.
2. OC – Syndrom = hereditäres Ovarialkarzinom - Syndrom (10-15 %) mit ausschließlicher Häufung von Ovarialkarzinomen.
3. Lynch II – Syndrom = gehäuftes Auftreten u.a. nonpolypöser Kolonkarzinome in Verbindung mit Ovarialkarzinomen. Bei positiver Familienanamnese ist das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, auf das 3- fache erhöht.

2.1.3. Histogenese des Ovarialkarzinoms

Das epitheliale Ovarialkarzinom entsteht durch die maligne Transformation des Oberflächeneithels (Epithel des Müllerganges) des Ovars. Dieses stammt vom Zölomepithel ab und entspricht dem Peritonealmesothel, in welches es übergeht. Sie unterscheiden sich nur dadurch, dass das Ovariepithel in direktem Kontakt mit Steroidhormonen und Wachstumshormonen steht (Pfleiderer et al. 1996).

2.1.4. Früherkennung

Durch den zunächst symptomarmen Verlauf der Erkrankung erfolgt die Diagnosestellung in der Mehrzahl der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III und IV). Dadurch erklärt

sich, dass die Überlebensaussichten im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen der weiblichen Genitale eher schlecht sind, obwohl sie sich mit der Zeit verbessert haben. Die relative 5 – Jahresüberlebensrate beträgt derzeit 47 % (Robert Koch – Institut 2004).

Eine Früherkennung und somit eine frühzeitige Therapie könnte zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose beitragen. Insbesondere die Risikogruppen könnten von Früherkennungsmethoden profitieren.

Ein Screening zur Früherkennung ist jedoch mit einigen Problemen behaftet. Nicht nur die niedrige Prävalenz und rasche Wachstumsgeschwindigkeit des Ovarialkarzinoms, sondern auch sonographische Fehldeutungen und daraus resultierende unnötige Operation sowie psychologische Belastung der betroffenen Frau, dürften den Gewinn solcher Untersuchungen erheblich in Frage stellen (Bell et al. 1998).

Dennoch wendet man bei familiär vorbelasteten Frauen die **transvaginale Sonographie** zur Beobachtung der Ovarien an. Sonographische Malignitätskriterien sind große Tumoren, multiple Septierungen, irreguläre und dicke Zystenwände, papilläre und solide Anteile, heterogenes Binnenecho und Aszites.

In der Prämenopause entsprechen etwa 50 % aller zystischen Adnextumoren funktionellen Zysten; hingegen liegt in der Postmenopause das Risiko für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms deutlich höher, sodass bei diesen Frauen die Indikation zur operativen Abklärung großzügig gestellt werden sollte.

Ein weiterer Parameter ist die **Bestimmung des Tumormarkers CA – 125**, ein von epithelialen Ovarialtumoren gebildetes Glykoprotein. Einen erhöhten Serumspiegel haben ca. 50 % aller Patientinnen im Stadium FIGO I und 90 % im Stadium II. Obwohl bei über 80 % aller Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der CA - 125 - Serumspiegel erhöht ist, ist diese Maßnahme allein weder ausreichend sensitiv, noch spezifisch genug, um eine Diagnose zu stellen.

Der CA - 125 - Spiegel kann ebenfalls bei anderen malignen Erkrankungen (z.B. Brust, Lunge, Magen, Bauchspeicheldrüse und Darm) erhöht sein, ebenso bei Endometriose, beim Uterus myomatosus, in der Schwangerschaft, bei der Menstruation und bei peritonealen und genitalen Infektionen.

In der Postmenopause besitzt der Tumormarker CA - 125 eine höhere Aussagekraft. Bei einem Serumspiegel von mehr als 65 U / ml [Normwert bis 35 U / ml] mit einem vergrößerten Bauchumfang steigt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Patientin an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist (Eltabbakh et al. 1997).

2.2. Symptomatik und Diagnostik

2.2.1. Symptome

Es gibt keine charakteristischen Symptome, die auf ein Ovarialkarzinom hinweisen. Patientinnen berichten unter anderem über Bauchschmerzen, Zunahme des Bauchumfanges sowie gastrointestinale Beschwerden, bedingt durch den ansteigenden intraabdominalen Druck aufgrund von Aszites oder tumorösen Raumforderungen.

2.2.2. Klinische Diagnostik

2.2.2.1. Präoperative Diagnostik

Das Ziel ist, neben der genauen Analyse des Gesundheitszustandes der Patientin, präoperativ viele Informationen über die extraperitoneale Tumorausdehnung zu erhalten, um die notwendigen Voraussetzungen für eine optimale Tumorreduktion zu schaffen.

Obligat ist neben der *Anamnese* und der *klinischen Untersuchung* die Erhebung der *klinisch-chemischen Laborparameter* und des *CA - 125 Serumspiegels*. Der Tumormarker ist ein wichtiger Indikator zur Therapieverlaufskontrolle. Die Ansprechrate der postoperativen Chemotherapie kann angezeigt und möglicherweise ein Wiederauftreten der Erkrankung diagnostiziert werden.

Die Tumorgröße und eine eventuell vorhandene Aszitesmenge können *sonographisch* abgeschätzt werden. Eine Stauung der Harnwege und eine (selten vorhandene) Lebermetastasierung können präoperativ festgestellt werden.

Standard ist auch eine *Thorax – Röntgenaufnahme*, zum einen als anästhesiologische Vorbereitung, zum anderen zum Nachweis eines Pleuraergusses oder von (ebenfalls seltenen) pulmonalen bzw. mediastinalen Fernmetastasen. Ein Pleurapunktat zur Zytologiegewinnung ist notwendig um zu prüfen, ob ein FIGO IV - Stadium (siehe Kapitel 4.3.16) vorliegt.

Weiterführende Diagnostik (CT, MRT, PET, Koloskopie, Gastroskopie etc.) sind nach derzeitigem Kenntnisstand zur Operationsplanung nicht hilfreich und sollten daher nicht routinemäßig durchgeführt werden.

2.2.2.2. Diagnostische Laparotomie

Bei Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor sollte die Indikation zur Laparoskopie sehr restriktiv gestellt und der primären Laparotomie der Vorzug gegeben werden.

Prognoserelevantes Risiko bei der Laparoskopie ist z.B. die Gefahr der Zystenruptur und die damit verbundene Prognoseverschlechterung im Stadium Ia / b, die eine adjuvante Chemotherapie nach sich ziehen sollte (Jänicke 2004). Eine laparoskopische Operation maligner Ovarialtumoren ist zu verantworten, wenn die Einhaltung onkologischer Kautele, d.h. die

Entfernung des Tumors mittels Bergesack - Technik gewährleistet ist und eine enge Zusammenarbeit mit einem operativen Zentrum besteht (Salfelder 2002).

Die Laparotomie sollte als medianer Längsschnitt erfolgen, um eine Übersicht über den gesamten Bauchraum und ein genaues Bild von der Lokalisation und der Tumorausdehnung zu erhalten.

2.2.2.3. Zytologische Untersuchung

Zum Auffinden von Tumorzellen sollte eine zytologische Untersuchung von Peritonealflüssigkeit vorgenommen werden; befindet sich keine freie Flüssigkeit im Bauchraum wird eine Abdominallavage mittels Kochsalzlösung durchgeführt. Ebenso werden Abstriche von der Leber- und Zwerchfelloberfläche genommen.

2.2.3. Ausbreitungsformen

2.2.3.1. Intraperitoneale Metastasierung

Durch die Ablösung von Tumorzellen von der Oberfläche des Ovars gelangen diese durch die Zirkulation der Peritonealflüssigkeit in die Bauchhöhle und können sich auf dem Peritoneum festsetzen. Diese intraperitoneale Ausbreitung ist die häufigste und früheste Form der Ausbreitungsmöglichkeiten; somit lassen sich auch frühe Implantationsmetastasen gemäß dem typischen Strömungsmuster der Peritonealflüssigkeit vom Douglas – Raum, der Excavatio vesicouterinae, in den parakolischen Rinnen und auf den Zwerchfellkuppeln, meist auf der rechten Seite erklären.

Das große Netz ist sehr häufig befallen und oft in eine tumoröse Platte („omental cake“) transformiert. Die Ausbreitung verläuft via Colon transversum zur großen Magenkurvatur und entlang des gastrocolischen und gastrosplenischen Ligaments hin zur Milz und zum Pankreaschwanz.

Primär kommt es sehr selten zu einer Invasion des Parenchyms der Oberbauchorgane oder des Kolons; meist ist die Invasivität des Ovariakarzinoms nur auf die Serosa dieser Organe begrenzt, sodass Tumorabsiedlungen operativ organerhaltend entfernt werden können. Das Ovariakarzinom „respektiert die Organgrenzen“, was die Basis für die Möglichkeit des radikalen operativen Vorgehens liefert (Jänicke 2004).

2.2.3.2. Lymphatische Metastasierung

Der zweite typische Ausbreitungsweg findet über die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten statt. Der frühe Befall der pelvinen Lymphknoten erfolgt über das Ligamentum latum, die der

paraaortalen und pararenalen Lymphknoten über das Ligamentum infundibulum pelvicum und über die Lymphwege entlang des ovariellen Gefäßbündels.

Im Regelfall sind die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten unabhängig voneinander befallen.

2.2.3.3. Hämatogene Metastasierung

Dieser Ausbreitungsweg ist äußerst selten. Primär intrahepatische oder pulmonale Metastasen finden sich nur bei 2 - 3 % der Patientinnen. Allerdings sind sie mit zunehmender Progredienz der Erkrankung ebenfalls anzutreffen.

2.3. Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

2.3.1. Histologische Klassifikation nach WHO

Die histologischen Merkmale, die auf die mögliche Histogenese der entsprechenden Tumore hindeuten, bilden die Grundlage der zuletzt 1999 modifizierten Klassifizierung der Ovarialtumore durch die WHO (Scully RE et al. 1999).

Cirka 90 % der malignen Ovarialtumore sind Oberflächenepitheltumore (Adenokarzinome, Mischtumore, Plattenepithelkarzinome und undifferenzierte Karzinome) (Eder et al. 1990).

Differentialdiagnostisch finden sich weitere histologische Gewebetypen wie Granulosazelltumore, Keimzelltumore und Keimstrangstromatumore mit jeweiligen Subtypen, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll.

2.3.2. Histopathologisches Grading

Die Beurteilung des Differenzierungsgrades erfolgt anhand der Zellarchitektur, der Kernpleomorphie sowie anhand der Mitosezahl (Shimizu et al. 1998).

Man unterscheidet G1 (hoch differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 - G4 (gering differenziert oder undifferenziert).

2.3.3. Stadieneinteilung der FIGO und nach dem TNM – System

Die Stadieneinteilung von Ovarialtumoren erfolgt intraoperativ und ist von der Ausdehnung des makroskopischen Befundes und von der anschließenden histologischen Diagnosesicherung abhängig.

Voraussetzung für ein optimales Staging ist eine standardisierte operative Vorgehensweise mit Dokumentation. Jede makroskopisch erkennbare Peritonealauflagerung oder –veränderung muss biopsiert und histologisch abgeklärt werden.

Die Stadieneinteilung bzw. das Staging basiert auf den Richtlinien der FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d`Obstetrique) von 1997, die mit dem beim Ovarialtumor

wenig gebräuchlichem TNM - System der UICC (International Union against Cancer) von 1997 weitgehend übereinstimmt (Tabelle 1).

| 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 | IIIA | mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens |
| T3b | IIIB | makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung < 2 cm |
| T3c | IIIC | Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm und / oder regionale Lymphknotenmetastasen |
| M1 | IV | Fernmetastasen (ausgeschlossen Peritonealmetastasen) |
| NX | | regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | | keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | | regionäre Lymphknotenmetastasen |

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

Intrahepatische und extraabdominale Tumorabsiedlungen werden dem FIGO IV - Stadium bzw. M1 zugeteilt; hingegen sind Leberkapselmetastasen als FIGO III bzw. T3 klassifiziert.

Ein Pleuraerguss darf erst nach zytologischen Nachweis von Tumorzellen zu FIGO IV bzw. M1 eingeteilt werden (Dettmar et al. 2001).

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob Patientinnen, die wegen eines malignen Pleuraergusses als FIGO IV klassifiziert werden, eine bessere Überlebenschance haben als jene mit parenchymalen Lungen- und Lebermetastasen oder anderen extraperitonealen Absiedelungen (Eitan et al. 2005).

2.4. Die operative Behandlung als Primärtherapie des epithelialen Ovarial - karzinoms

2.4.1. Geschichte der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms

1935 vertrat Meigs die These, bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom soviel wie möglich an Tumormasse zu entfernen, um die Effektivität der postoperativen Radiotherapie zu erhöhen (Meigs 1935).

In den 40er und frühen 50er Jahren war, bevor eine erfolgsversprechende Chemotherapie eingeführt wurde, die radikale Operation die Methode der Wahl. Die Mortalität und Morbidität war hoch und es kam fast immer zu einem Wiederauftreten der Erkrankung, sodass der Trend eher wieder zu einer konservativen Behandlung überging.

Munell konnte 1968 erstmals darstellen, dass eine aggressive Operationstechnik mit einer 12 % höheren Überlebensrate assoziiert ist. D.h. diejenigen Patientinnen, die sich einer kompletten Resektion unterzogen haben, weisen eine signifikant höhere Überlebensrate auf als diejenigen mit partieller Resektion oder Biopsie (Munell 1968).

Einen Eckpfeiler in der standardisierten operativen Behandlung des Ovarialkarzinoms stellen die Arbeiten von Griffiths und seinen Mitarbeitern in den 70er Jahren dar.

Er beschrieb erstmalig den noch bis heute weitgehend gültigen operativen Standard der Tumorreduktion von < 1,5 cm, den er bei nahezu 80 % in einem Kollektiv von 26 Patientinnen erreichen konnte. Für die Frauen ergab sich dadurch ein Überlebensvorteil von 12 Monaten (Griffiths 1975, 1978 und 1979). Ebenso bezieht er sich auf Untersuchungen von Magrath, der den praktischen Wert der zytoreduktiven Operation für die postoperative Chemotherapie erkannte (Magrath et al. 1974). Das Ovarialkarzinom ist aufgrund seiner Tumorbilologie relativ chemosensitiv im Vergleich zu z.B. intestinalen Malignomen.

Viele retrospektive Studien folgten; sie alle demonstrierten, dass ein verbessertes medianes Überleben erreicht werden konnte, wenn entweder der Tumor komplett reseziert wurde oder ein

Tumorrest von < 1 cm verbliebe (Hacker 1983, Heintz et al. 1986, Goodman et al. 1992, Kuhn et al. 1993, Eisenkop et al. 1998, Bristow et al. 1999, Tamussino et al. 2001).

2.4.2. Begründung der operativen Vorgehensweise

Die radikale primäre Operation mit dem Ziel, makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen hat einen hohen Stellenwert für die Prognose, denn erst durch die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorabsiedlungen ist die Voraussetzung für eine effiziente Wirkung der nachfolgenden Kombinationschemotherapie erfüllt (Jänicke 2005):

- a.) Die größeren Tumoren weisen eine geringe Vaskularisation mit zentraler Hypoxie auf und sind relativ insensitiv gegenüber hohen Zytostatikakonzentrationen.
- b.) Mit zunehmender Größe postoperativ verbleibender Resttumoren sinkt der Anteil sich teilender Zellen im Verhältnis zur Gesamtzahl der Tumorzellen ab. Dadurch kommt es zur Abnahme der Wirksamkeit einer im Prinzip wirkungsvollen Chemotherapie. Bei großen Tumormassen kann man häufig eine sekundäre Resistenz nach 2 – 3 Chemotherapiezyklen beobachten.
- c.) Der typische Ausbreitungsweg, zunächst über die Peritonealhöhle und später erst in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten rechtfertigt ebenfalls die operative Vorgehensweise, zumal Lymphknotenmetastasen aufgrund ihrer geringen Blutzufuhr relativ resistent gegenüber zytostatischen Substanzen zu sein scheinen. Eine hämatogene Dissemination ist selten (Fernmetastasen < 3 %).
- d.) Die besondere Tumorbiologie, d.h. der wenig organinvasive- und destruktive Charakter des Ovarialkarzinoms, schafft die Voraussetzung einer operativen Tumorentfernung.
- e.) Das Ovarialkarzinom hat im Vergleich zu anderen soliden Tumoren eine hohe Ansprechrate auf Zytostatika.

Bristow et al. veröffentlichten 2002 eine Metaanalyse von 6800 Patientinnen, in der sie die lineare Korrelation zwischen maximaler Tumorreduktion und medianen Überlebenszeit der Patientinnen zeigen konnten.

2.4.3. Operatives Vorgehen und Technik

Es wird ein standardisiertes chirurgisches Vorgehen gewählt, das Grundlage für das Staging und Dokumentation ist. Die makroskopische Tumorausdehnung, die Biopsiestellen und Größe, sowie

Lokalisation des eventuell verbleibenden Tumorrestes werden beschrieben und gegebenenfalls mit einer Zeichnung ergänzt.

Eine interdisziplinäre Planung zusammen mit Viszeralchirurgen, gegebenenfalls Urologen, Anästhesisten und Intensivmedizinern ist unentbehrlich.

Beim Vorliegen eines malignen Ovarialtumors sollte grundsätzlich über einen Längsschnitt das Abdomen eröffnet werden. Er sollte von der Symphyse bis zum Nabel reichen und wird gegebenenfalls bis zum Processus xiphoideus verlängert.

Anschließend werden Peritonealflüssigkeit oder Aszites zur zytologischen Untersuchung asserviert.

Es folgt die sorgfältige manuelle Exploration der gesamten Peritonealhöhle, entsprechend dem typischen Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms: kleines Becken, pelvine und paraaortale Lymphknotenregionen, der gesamte Kolonrahmen, parakolische Rinnen, Dünndarm mit Mesenterium, Inspektion der Oberbauchorgane, insbesondere der Leber sowie beider Zwerchfellkuppeln. Auch bei makroskopisch unauffälligem Befund sollte an den Kuppeln ein Abstrich zur Diagnose okkulter Metastasen vorgenommen werden. Jede sichtbare, suspekte Veränderung muss durch eine Biopsie abgeklärt werden.

Das folgende operationstechnische Verfahren ist abhängig von der Tumorausdehnung und vom Alter und Allgemeinzustand der Patientin. Makroskopische Tumorfreiheit oder ein verbleibender Tumorrest < 1 cm sollte Ziel der Operation sein und mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln angestrebt werden.

Die Zytoreduktion erfolgt in der Regel beginnend vom kleinen Becken. Dabei ist die Hysterektomie und beidseitige Adnektomie obligater Bestandteil der Operation. Ein retroperitonealer Zugang zum kleinen Becken von kranial her empfiehlt sich zur besseren Übersicht und zur Darstellung der Ureteren und der Ovarialgefäßbündel, welche an ihrem Abgang aus der V. renalis bzw. V. cava abgesetzt werden.

Bei Vorlage eines Konglomerattumors aus Adnexen, Uterus und Beckenperitoneum sowie Beteiligung von Sigma und Rektum, ist eine sogenannte „en bloc – Resektion“ günstig, die durch retroperitoneale Mobilisierung der Beckeneingeweide gelingt.

Tumorabsiedlungen oder suspekter Veränderung des Peritoneums müssen reseziert werden.

Bei Invasion in die Muscularis des Zwerchfells muss eine Zwerchfellteilresektion erfolgen.

Zumeist ist auch ein aufwändiges Abschälen von multiplen kleinen Tumorknoten

(„Metastasenpicking“) im Bereich des Dünndarmmesenteriums notwendig, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen.

Bei Implantationsmetastasen auf der Leberkapsel können diese, gegebenenfalls nach Mobilisierung der Leber, abgeschält werden.

Das große Netz muss auch bei makroskopisch unauffälligem Befund und in frühen Stadien abgesetzt werden, da oft okkulte Metastasen vorliegen. Man unterscheidet die infrakolische von der radikaleren infragastrischen Omentektomie, die distal der Gefäßarkaden der großen Magenkurvatur erfolgt. Nachfolgend kann einerseits die Bursa omentalis ausgetastet werden, und andererseits werden dadurch häufig am Colon transversum auftretende Rezidive vermieden. Es sollte auch immer eine Appendektomie erfolgen.

In den FIGO - Stadien III / IV ist die Entfernung von pelvinen und paraaortalen Lymphknoten obligat. In fortgeschrittenen Tumorstadien sind bei 60 – 75 % der Patientinnen die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten befallen (Burghardt et al. 1991).

Der Einfluss der systematischen Lymphonodektomie auf die Prognose ist nach wie vor nicht geklärt (siehe unter 5.2.3.).

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien sind in 30 – 50 % der Fälle Darmresektionen notwendig, um Tumorfreiheit bzw. einen Tumorrest < 1 cm zu erreichen oder spätere Darmstenosen zu verhindern. Hierbei sollte nicht mehr als ein bis zwei Dünn – Dünndarm bzw. eine Dünn - Dickdarmanastomose und in der Regel eine tiefe Rektumanastomose bestehen. Des Weiteren sollte die Anlage eines Anus praeter vermieden werden.

Beim Vorliegen eines FIGO IV – Stadiums mit intrahepatischen Metastasen oder anderen extraabdominalen Absiedlungen muss die Radikalität des Eingriffes unter rein palliativen Gesichtspunkten vorgenommen bzw. abgewogen werden, ob intraabdominale Tumorfreiheit zu erreichen ist. Ausgenommen ist dabei das FIGO IV - Stadium mit malignem Pleuraerguss, da dieser relativ chemosensitiv ist.

Die Komplikation und die Mortalität steigen mit Zunahme der Radikalität, sodass das Ausmaß des Eingriffes einer sorgfältigen Indikationsstellung bedarf (Kuhn et al. 2001, Schneider et al. 2002, Chi et al. 2006).

2.4.4. Operative Folgeeingriffe

2.4.4.1. Komplettierungsoperation

Die Komplettierungsoperation ist eine Nachoperation in einem spezialisierten Zentrum bei inkomplettem erstem Eingriff, wenn die apparativen, strukturellen und personellen Voraussetzungen für eine radikale Tumorreduktion nicht gegeben waren.

2.4.4.2. Sekundäres Debulking (Intervalllaparotomie)

Eine erneute Tumorreduktion nach 3 - 4 Zyklen der initialen Chemotherapie soll eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Gesamtlebensdauer bewirken. Voraussetzung ist allerdings eine partielle Remission des Tumors unter Chemotherapie; bei Progredienz oder Chemoresistenz macht eine erneute Tumorreduktion keinen Sinn. Eine EORTC – Studie konnte zeigen, dass eine signifikant längere Progressionsfreiheit und Überlebensrate mit dieser Methode bestehe (van der Burg et al. 1995), was jedoch in einer weiteren Studie der GOG (Rose et al. 2002) wieder angezweifelt wurde.

Generell gilt die radikale Therapie beim primären operativen Eingriff als Methode der Wahl, um überflüssige operative Eingriffe zu vermeiden.

2.4.4.3. Second - look Operation

Die Second - look - Operation ist eine aus diagnostischen Gründen durchgeführte und geplante Zweitlaparotomie nach Abschluss der Primärbehandlung, da ein CA – 125 – Serumspiegel < 35 U / ml und fehlende radiologische Befunde keine histologische Tumorfreiheit beweisen. Auch wenn die second – look – Operation in den letzten zwei Jahrzehnten eine breite Anwendung fand, ist sie heute kein Bestandteil mehr in der Therapie des Ovarialkarzinoms aufgrund eines fehlenden Überlebensvorteils für die Patientinnen und dem gesteigerten Morbiditätsrisiko durch den Eingriff, ohne dass therapeutische Konsequenzen resultieren würden.

2.4.4.4. Rezidivoperation

Die Rezidivoperation erfolgt bei Auftreten eines klinisch lokalisierten Rezidivtumors. Der Beginn der Rezidivtherapie, sei es durch chirurgische Intervention oder durch systemische Therapie, richtet sich derzeit nach der Symptomatik und dem klinisch fassbaren Rezidiv, nicht nach steigenden Tumormarkern.

Patientinnen sollten nur dann einer Rezidivoperation unterzogen werden, wenn makroskopische Tumorfreiheit erreichbar erscheint (Jänicke et al. 1992).

Profitieren können diejenigen Patientinnen mit initial frühem Tumorstadium, Tumorfreiheit nach Erstoperation, gutem Allgemeinzustand und fehlendem Nachweis von Aszites und Peritonealkarzinose (Harter et al. 2006).

Die Rezidivoperation sollte lediglich beim Spätrezidiv (rezidivfreies Intervall nach Beendigung der Primärtherapie > 6 Monate) vorgenommen werden; bei Patientinnen mit Frührezidiv (rezidivfreies Intervall nach Beendigung der Primärtherapie < 6 Monate) ist die Aussicht, makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen gering (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft 2002).

Auf dem 2. Internationalen Consensus Meeting 1998 wurden folgende Selektionskriterien für die Rezidivoperation beschlossen: krankheitsfreies Intervall > 12 Monate, gutes Ansprechen auf die Erstlinien - Chemotherapie, guter Allgemeinzustand und mögliche komplette Tumorresektion (Berek et al. 1999).

2.4.4.5. Palliative Operation

Eine palliative Operation ist in Erwägung zu ziehen, wenn stenosierende Tumoren, z. B. im Bereich des Darmes, entfernt werden müssen. Bei Vorliegen eines Ileus muss trotz der begrenzten Prognose operativ interveniert werden; beim Subilius kann hingegen konservativ vorgegangen werden. Die Anlage eines Anus praeter sollte „ultima ratio“ bleiben, da die Lebensqualität bei infauster Prognose im Vordergrund steht.

2.5. Die Chemotherapie in der Behandlung des Ovarialkarzinoms

2.5.1. Geschichte der Chemotherapie

Seit etwa 40 Jahren stellt die Chemotherapie neben der Operation einen wichtigen Pfeiler in der Behandlung des Ovarialkarzinoms dar. Bis Mitte der 70er Jahre wurden Monosubstanzen wie z.B. Cyclophosphamid, Melphalan oder Chlorambucil eingesetzt.

Mit Einführung von Cisplatin 1979 hat das chemotherapeutische Regime an Bedeutung gewonnen.

In mehreren randomisierten Studien konnte die Überlegenheit cisplatinhaltiger Kombinationstherapien im Vergleich zu Alkylantien oder anderen nicht platinhaltigen Substanzen nachgewiesen werden (Neijt et al. 1984, Omura et al. 1986), sodass Cisplatin in den 80er Jahren therapeutischer Standard wurde.

Anfang der neunziger Jahre kamen Taxane hinzu (Rowinsky 1997). Die Überlegenheit der Kombination von Platin und Taxanen gegenüber den etablierten Kombinationen konnte in zwei großen prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden: der 1996 publizierte GOG – III – Studie (Mc Guire et al. 1996) und der im Anschluss erfolgten Intergroupstudie der EORTC, die den Überlebensvorteil für die Cisplatin / Paclitaxel – Kombination bestätigte (Piccart et al. 2000).

Eine weitere Studie, die 2002 veröffentlichte ICON 3 – Studie hingegen konnte keinen Überlebensvorteil von Carboplatin plus Paclitaxel gegenüber dem etablierten Standard zeigen, hatte aber auch nicht genügend statistische Power, um den zu erwartenden Unterschied zu belegen (ICON Group 2002).

Die zuvor genannten Metaanalysen zeigen jedoch einen signifikanten Vorteil der Platin - Taxan - Kombination, sodass diese Therapie derzeit der weltweite Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist.

Die AGO - Ovar - 3 - Studie konnte eine Äquieffektivität der Kombinationen Cisplatin / Paclitaxel und Carboplatin / Paclitaxel zeigen, wobei die Nebenwirkungen bei der zuletzt genannten signifikant reduziert waren (Du Bois et al. 2003). Carboplatin weist eine geringere Oto-, Neuro- und Nephrotoxizität als Cisplatin auf.

Diese Ergebnisse konnten in einer großen amerikanischen Studie bei optimal tumorreduzierten Patientinnen bestätigt werden (Ozols et al. 2003).

2.5.2. Chemotherapeutische Leitlinien

Es muss zwischen frühen (FIGO Ia, b, c / IIa) und späten Stadien (FIGO IIb, c / III / IV) sowie Rezidiven unterschieden werden.

2.5.2.1. Postoperative adjuvante Therapie

2.5.2.1.1. Frühe Stadien

Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium Ia G1 benötigen nach derzeitigem Kenntnisstand keine adjuvante Chemotherapie. Voraussetzung ist allerdings ein adäquates chirurgisches Staging.

Patientinnen mit Stadien Ib bis IIa benötigen eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie, um das Risiko des Wiederauftretens der Erkrankung zu minimieren und die Gesamtüberlebensrate zu verbessern (AGO OVAR 2007).

Diese Ergebnisse wurden durch die Phase III - Studien ACTION und ICON – 1 trial gewonnen, bei denen 925 Patientinnen prospektiv untersucht wurden. Durch die adjuvante platinhaltige Chemotherapie wurde das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren von 65 % auf 76 %, sowie die 5 – Jahres – Gesamtüberlebensrate von 75 % auf 82 % erhöht (Vergote et al. 2001).

2.5.2.1.2. Fortgeschrittene Stadien

Das Standard - Regime für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom ist die Kombination aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175mg / m² über 3h i.v. alle 3 Wochen für insgesamt 6 Zyklen.

2.5.2.2. Präoperative neoadjuvante Therapie

Standard in der Therapie des Ovarialkarzinoms ist die radikale Primäroperation, um möglichst Tumorfreiheit zu erreichen, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie.

In Einzelfällen können Patientinnen jedoch eventuell von einer präoperativen neoadjuvanten Chemotherapie profitieren, wenn große Tumormassen oder größere Mengen Aszites (> 500ml) vorhanden sind. Die neoadjuvante Therapie könnte ein “downstaging“ des Tumors induzieren und somit die Operabilität verbessern.

Dennoch gibt es bisher keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien, die eine Gleichwertigkeit oder gar Überlegenheit der neoadjuvanten Chemotherapie mit sekundärem Debulking definitiv belegen. Neoadjuvante Therapien sollten nur innerhalb von Studien in Erwägung gezogen werden (AGO 2007).

Kuhn und Mitarbeiter führten zwischen 1985 und 1995 eine prospektive, nicht randomisierte Phase II - Studie durch, in der 31 Patientinnen mit FIGO IIIc - Stadium und großer Aszitesmenge präoperativ 3 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie erhielten, gefolgt von einer Debulkingoperation und 3 weiteren postoperativen Zyklen. Der Vergleichsarm mit 32 Patientinnen erhielt die herkömmliche Therapie, d.h. radikale Primäroperation gefolgt von 6 Zyklen platinhaltiger Chemotherapie. Die Tumorresektionsrate im neoadjuvanten Arm war signifikant höher; ebenso signifikant länger war die mediane Überlebensrate von 42 Monaten versus 23 Monate im Vergleichsarm (Kuhn et al. 2001).

2.5.2.3. Das rezidierte Ovarialkarzinom

Mehr als 50 % aller Patientinnen erleiden trotz optimaler Primärtherapie ein Rezidiv. Eine Heilung ist in diesem Fall nicht mehr möglich. Dennoch kann ein palliativer Therapieerfolg erreicht werden, der sich nicht nur auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Überlebens insgesamt stützt, sondern auch die Beibehaltung der Lebensqualität mit einbezieht. Für welche Patientinnen nochmals eine chirurgische Intervention in Frage kommt, ist individuell abzuwägen (siehe unter 2.4.4.4.).

Hinsichtlich der Ansprechrate der Zweitlinien – Behandlung unterscheidet man zwei Arten von Rezidiven (Markman 1992 und Pfisterer und du Bois 2004):

- a.) Das **platinrefraktäre** Ovarialkarzinom – Rezidiv ist charakterisiert durch ein fehlendes Ansprechen auf eine platinhaltige Primärtherapie oder durch das Auftreten einer Progression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie. Bei der Rezidiv – Chemotherapie bringt eine Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie für das Überleben keine Vorteile, ist eher mit höherer Toxizität verbunden. Bei taxannaiven Patientinnen sollte Paclitaxel zum Einsatz kommen; bei taxanvorbehandelten Patientinnen stehen pegyliertes liposomales Doxorubicin sowie Topotecan, Gemcitabine und Alkylanzien zur Verfügung (Pfisterer et al. 2007).

b.) Das **platinensible** Ovarialkarzinom – Rezidiv zeichnet sich durch einen Rezidivauftret frhestens 6 Monate nach Abschluss der Primrbehandlung aus. Es ist eine gute Ansprechrate auf eine erneute Platinbehandlung zu erwarten.

Der ICON 4/ Ovar - 2.2.trial ergab, dass die Kombinationsbehandlung aus Platin und Paclitaxel gegenber der Monotherapie hinsichtlich der Ansprechrate (66 % vs. 54 %) und des Gesamtberlebens (29 Monate versus 24 Monate) signifikant berlegen ist. Auch das mediane progressionsfreie berleben differierte um 3 Monate (13 Monate versus 10 Monate) (The ICON and AGO Collaborators 2003).

Eine randomisierte Phase III - Studie des National Cancer Institute Canada und der EORTC zeigte, dass die Kombinationstherapie Gemcitabin und Carboplatin versus Carboplatin mono hinsichtlich Ansprechrate (47 % versus 31 %, $p=0,0016$) und progressionsfreiem berleben (8,6 Monate versus 5,8 Monate, $p=0,0031$) signifikant berlegen war. Beim Gesamtberleben fand sich nur ein nicht signifikanter Trend zugunsten der Kombinationstherapie (Pfisterer et al. 2006).

Standardtherapie ist bei diesem Patientinnenkollektiv aus heutiger Sicht entweder Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175mg / m² alle 3 Wochen fr 6 Zyklen oder Carboplatin AUC 4 Tag 1 und Gemcitabin 1000mg / m² Tag 1 und 8 i.v. alle 3 Wochen fr 6 Zyklen (Pfisterer et al. 2007) bzw. Carboplatin mono, falls eine Kombinationstherapie nicht durchfhrbar ist.

2.6. Fragestellungen

Unser Patientenkollektiv soll charakterisiert und auf folgende Fragen hin untersucht werden:

1. Inwieweit ist der unter 2.4.3. beschriebene operative Standard erfüllt?
2. Ist der Ansatz der maximalen operativen Zytoreduktion mit der damit verbundenen Morbidität gerechtfertigt?
3. Gibt es Grenzen hinsichtlich des Ausmaßes der Operation? D.h. inwieweit ist die Indikation zum Zwerchfell- und Oberbaucheingriff, zur Lymphknotendisektion und zur Operation im Tumorstadium FIGO IV gerechtfertigt?
4. Was für Überlebens- / Rezidivfreiheitsraten werden erreicht?
5. Durch welche Faktoren werden die Überlebens- / Rezidivfreiheitsraten beeinflusst?
6. Welchen Einfluss hat die Chemotherapie auf das Überleben der Patientinnen? Welchen Nutzen hat der Einsatz eines Taxans?
7. Gibt es einen Unterschied bezüglich Überlebens- / Rezidivraten zwischen Tumorstadium FIGO III und IV? Gibt es unterschiedliche Therapieansätze?
8. Unterscheiden sich Prognose und Möglichkeit der maximalen Zytoreduktion zwischen FIGO IIIc und FIGO IV mit Pleuraerguss?
9. Gibt es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate zwischen FIGO IV – Stadium mit Pleuraerguss und Ovarialkarzinom - Patientinnen mit viszerale Metastasen?
10. Welchen Nutzen hat die Rezidivoperation? Ist diese hinsichtlich Morbidität und Mortalität gerechtfertigt? Welche Patientinnen profitieren von einer zweiten zytoreduktiven Operation? Und welche Patientinnen profitieren eher von einer alleinigen Zweitlinien - Chemotherapie?

Welchen Einfluss hat die Rezidivoperation auf das Überleben? Welche Faktoren beeinflussen das Überleben bzw. das rezidivfreie Intervall?
11. Wie komplikationsreich ist die Rezidivoperation?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

In der Frauenklinik des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf wurden im Zeitraum vom 01.01.1996 bis 30.06.2004 233 Patientinnen an einem epithelialen Ovarialkarzinom operiert. 216 Patientinnen erhielten die primäre operative Therapie (Abbildung 1, rote Balken); 17 Patientinnen wurden in anderen Kliniken voroperiert und unterzogen sich einer Kompletierungs- oder second – look – Operation.

48 Patientinnen wurden an einem Rezidiv operiert (Abbildung 1, blaue Balken).

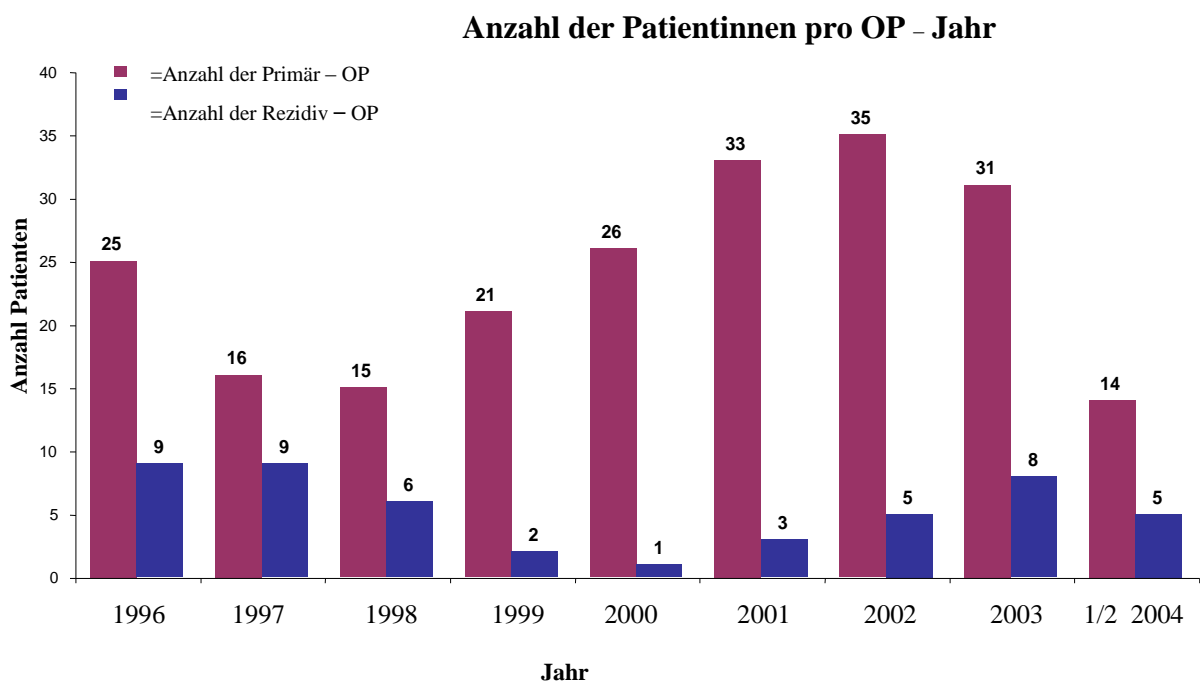


Abbildung 1: Anzahl der Patientinnen, die pro Jahr an einem Ovarialkarzinom primär oder im Rezidiv operiert wurden

Die Stadieneinteilung der Patientinnen erfolgte gemäß der unter 2.3.3. beschriebenen FIGO – Klassifikation der WHO. Die Zuteilung zu der jeweiligen FIGO – Subgruppe unterlag der standardisierten operativen Vorgehensweise und Dokumentation und wurde anschließend histologisch abgesichert.

Demnach ergab sich die in Tabelle 2 angeführte Verteilung der FIGO – Subgruppen:

| FIGO - Stadium | Fälle | % |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Ia | 16 | 7 % |
| Ib | 1 | 1 % |
| Ic | 20 | 9 % |
| IIa | 3 | 1 % |
| IIb | 4 | 2 % |
| IIc | 13 | 6 % |
| IIIa | 5 | 2 % |
| IIIb | 5 | 2 % |
| IIIc | 123 | 53 % |
| IV | 41 | 17 % |
| Nicht bekannt | 2 | 1 % |
| Gesamt | n=233 | 100 % |

Tabelle 2: Krankheitsstadien der Patientinnen

In zwei Fällen wurde aufgrund fehlender FIGO – Stadien – Zuordnung auf eine Auswertung verzichtet, so dass sich das Kollektiv insgesamt aus 231 Patientinnen zusammensetzt. Es wurde jeweils in drei Subkollektive unterteilt, die hinsichtlich Überlebens- und Rezidivraten, Operationsprozeduren, Komplikationen, Histologie und weiterführende Therapien u.a. untersucht wurden: Frühstadien, Spätstadien und Rezidive.

Zur Abgrenzung bzw. Verdeutlichung, welches Subkollektiv erörtert wird, sind die Abbildungen in Kapitel 4 („Ergebnisse“) jeweils in unterschiedlichen Blautönen dargestellt: hellblau für die Frühstadien, mittelblau für die fortgeschrittenen Stadien und dunkelblau für das Rezidivkollektiv.

Die histologische Diagnosesicherung erfolgte am Institut für Pathologie / Abteilung für Gynäkopathologie des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf.

Nichtepitheliale Ovarialmalignome und Borderline – Tumoren (low malignant potential – Karzinome) des Ovars wurden von unserem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

21 von den 231 Patientinnen erkrankten zu einem früheren Zeitpunkt bereits an einem anderen Karzinom, u.a. an einem Mamma – und Endometriumkarzinom und erhielten entsprechende Therapien.

Die Operationen erfolgten gemäß der unter 2.4.3. beschriebenen Vorgehensweise.

Die Planung und Durchführung der Operationen erfolgte durch ein interdisziplinäres Team, bestehend aus gynäkoonkologischen Operateuren, Viszeralchirurgen und Anästhesisten.

Die anschließende postoperative Chemotherapie wurde in einer interdisziplinären onkologischen Konferenz, bestehend aus gynäkologischen Onkologen, internistischen Onkologen, Radiologen,

Strahlentherapeuten und Pathologen des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf für jede Patientin individuell bestimmt.

Die therapeutischen Empfehlungen richten sich nach den Leitlinien der Organkommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, wie sie unter 2.5.2. beschrieben wurden.

Die Nachsorge der Patientinnen erfolgte in der Poliklinik der Frauenklinik oder bei niedergelassenen Frauenärzten, um therapiebegleitende Nebenwirkung zu behandeln und die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten und eine Rezidivkrankung zu erkennen.

Im Kollektiv der Rezidivoperationen sind Patientinnen, bei denen ein Rezidiv nach Abschluss der Primärtherapie auftrat und makroskopische Tumorfreiheit bei Primäroperation bestand.

Ebenso wurde nur dann eine Rezidivoperation in Erwägung gezogen, wenn eine erneute makroskopische Tumorfreiheit erreichbar erschien und die Patientin sich im guten Allgemeinzustand befand.

3.2. Datenerhebung und Datenverarbeitung

Als Informationsquelle der Datenerhebung standen die Patientenakten der Frauenklinik des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf zur Verfügung. Die Daten konnten den Operationsberichten, dem pathologischen Befund und der Dokumentation des stationären Verlaufs entnommen werden.

Ebenso dienten die Nachsorgeakten einschließlich der Arztbriefe der niedergelassenen Ärzte als Grundlage. Um eine aktuelle Nachbeobachtung erheben zu können, wurden die niedergelassenen Frauenärzte und zum Teil die Patienten selbst telefonisch oder schriftlich kontaktiert. Somit ergab sich eine komplette Erfassung der Patientinnen einschließlich aktueller Nachbeobachtung im Zeitraum vom 01.07.2004 bis zum 15.06.2005.

Als Ergänzung der erhobenen Daten wurden diese im Mai 2005 mit denen des Hamburgischen Krebsregisters verglichen, welches alle in Hamburg gemeldeten Krebserkrankungs- und gegebenenfalls Sterbefälle erfasst. Es konnte eine hohe Übereinstimmung der Daten festgestellt bzw. diese an einigen Stellen ergänzt werden.

Zur genauen Datenerfassung bzw. Dokumentation standen Computermasken zur Verfügung, mit deren Hilfe die Patientendaten zu Operation, FIGO – Stadium, Histologie, Vorerkrankungen, postoperativer Verlauf und weiterführende Therapien eingegeben werden konnten (OV.CA Programm, Betriebssystem DOS 5, Datenbanksystem Fox Pro EXE, © 1996: Prochoska, Jänicke, Kuhn, Version 5.0).

Zur Weiterverarbeitung wurden die erfassten Daten in das Programm Excel® 2000 (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim) überführt und aufbereitet (deskriptive Statistik). Für die statistischen Berechnungen wurden die Rohdaten in die Statistik Software SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) eingelesen.

3.2.1. Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren

Die unter Kapitel 4 aufgeführten Analysen enthalten folgende **statistische Kennwerte**:

- ⇒ *absolute und relative Häufigkeiten* (Angaben in %)
- ⇒ **Streuungsmaße**: *Standardabweichung (SD)* (Maß für die Streuung der Messwerte); *Spannweite* (Differenz zwischen dem größten und dem kleinsten Wert); *Minimum* (kleinster Wert) und *Maximum* (größter Wert)
- ⇒ **Lagemaße**: *Mittelwert* (arithmetisches Mittel der Messwerte) und *Median* (derjenige Punkt der Messwertskala unterhalb und oberhalb dessen jeweils die Hälfte der Messwerte liegen)
- ⇒ **Perzentilwerte** (25, 50 (=Median), 75)

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren.

| Verfahren | Anwendungsbereich und Zielsetzung |
|-----------------------------|---|
| Logistische Regression | Multivariates Verfahren, mit dessen Hilfe die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit von einer oder mehreren unabhängigen Variablen zu einer Kategorie der abhängigen Variablen bestimmt wird. |
| Methode nach Kaplan - Meier | statistische Methode zur Überlebensanalyse oder besser Ereignisdaten-Analyse, bei der die Zeit von Interesse ist, die vergeht bis ein Ereignis eintritt (z.B. Tod eines Patienten). Fälle, bei denen dieses Ereignis bis zum Ende dieses Beobachtungszeitraumes nicht eintritt, nennt man "zensierte" Fälle. |
| Log – rank – Test | Test zum Vergleich mehrerer Grundgesamtheiten, d.h. er untersucht die statistische Äquivalenz der Kaplan - Meier - Überlebensfunktionen zweier oder mehrerer Gruppen. |
| Regression nach Cox | Multivariates Verfahren, um zu überprüfen, ob verschiedene Merkmalsausprägungen (sog. Prädiktoren) der Individuen in den Gruppen signifikant sind und damit die Eintrittswahrscheinlichkeit des zu untersuchenden Ereignisses (z.B. Tod) verändern bzw. Einfluss auf die Überlebenschancen haben. Die Cox - Regression wird benutzt, um Effekte zwischen Gruppen vergleichen zu können. |
| Chi – Quadrat – Test | Der Chi ² - Test findet Anwendung bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen. Er überprüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden. Sie gelten als voneinander unabhängig, wenn die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten übereinstimmen. |

| | |
|---|---|
| Wilcoxon – Test | Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier abhängiger Stichproben. Er basiert auf einer Rangreihe absoluter Wertepaar-Differenzen. |
| Man – Whitney – U – Test | Nichtparametrischer Vergleich zweier unabhängiger Stichproben basierend auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben. Er testet, ob die Verteilungen zweier unterschiedlicher Grundgesamtheiten übereinstimmen. |
| Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman | Der Rangkorrelationskoeffizient r_s ist ein Maß für die Ausprägtheit des Zusammenhangs. Es gilt $-1 \leq r_s \leq 1$ (Wertebereich). Er trifft keine Aussage über einen kausalen Zusammenhang. positiver Koeffizient $r_s > 0 \Rightarrow$ Rangzahlen der beiden Merkmale sind gleichläufig negativer Koeffizient $r_s < 0 \Rightarrow$ Rangzahlen der beiden Merkmale sind gegenläufig |

Tabelle 3: Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren (Quelle: Institut für Statistik und Ökonometrie der Universität Hamburg 2006 und Bühl / Zöfel 2005)

3.2.2. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p

Beim Vergleich zweier Mittelwerte kann man zwei Hypothesen formulieren. Zum einen die *Nullhypothese*, d.h. die beiden Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit und zum anderen die *Alternativhypothese*, bei der die beiden Stichproben aus verschiedenen Grundgesamtheiten kommen.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p ist die Wahrscheinlichkeit, sich zu irren, wenn man die Nullhypothese verwirft, denn diese vermutet man zunächst als wahr ("kein Unterschied") und die Alternativhypothese annimmt ("signifikanter Unterschied"). Je niedriger man die Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit wählt, unterhalb derer man die Nullhypothese verwirft, desto größer ist die Sicherheit, eine Fehlentscheidung zu vermeiden.

In der Literatur gelten Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ als signifikant, wie in Tabelle 4 dargestellt.

| Irrtumswahrscheinlichkeit | Bedeutung | Symbolisierung |
|---------------------------|--------------------|----------------|
| $p > 0,05$ | nicht signifikant | n.s. |
| $p \leq 0,05$ | signifikant | * |
| $p \leq 0,01$ | sehr signifikant | ** |
| $p \leq 0,001$ | höchst signifikant | *** |

Tabelle 4: Verschiedene Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeit p und Bedeutung für die Interpretation (Bühl und Zöfel 2005)

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse zum Tumorstadium FIGO I und II

4.1.1. Beschreibung einzelner Merkmale des Kollektivs FIGO I / II

4.1.1.1. Anzahl der Patientinnen

Die Anzahl der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom in den jeweiligen Stadien ist in Tabelle 5 aufgeführt.

| FIGO - Stadium | Datenbasis | % |
|----------------|------------|----|
| Ia | 16 | 28 |
| Ib | 1 | 2 |
| Ic | 20 | 35 |
| IIa | 3 | 5 |
| IIb | 4 | 7 |
| IIc | 13 | 23 |

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen mit FIGO I / II – Ovarialkarzinom, n=57

4.1.1.2. Alter der Patientinnen

Die Altersverteilung der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom ist in Abbildung 2 aufgeführt mit einem Altersgipfel zwischen 50 – 59 Jahren.

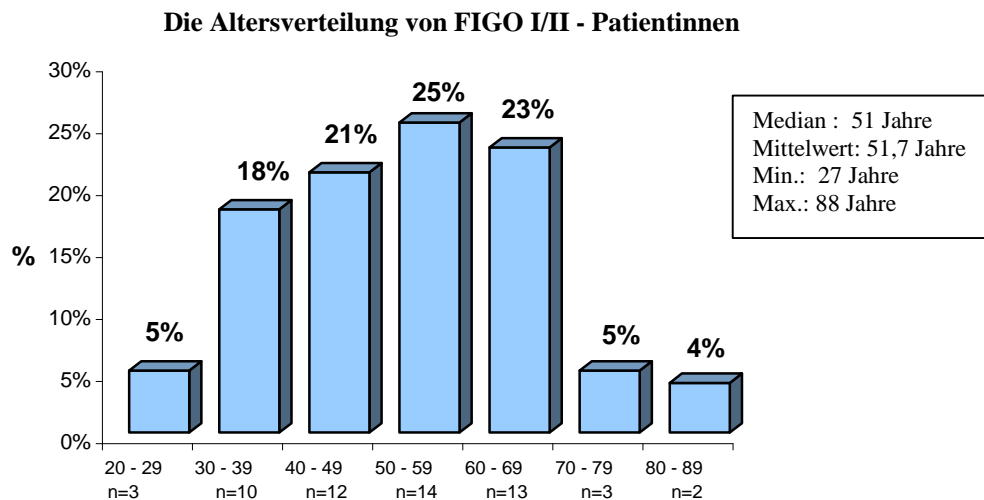


Abbildung 2: Überblick über die Verteilung der Altersdaten, Datenbasis n=57

4.1.1.3. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der Primäroperation lag zwischen 1 und 144 Monaten, im Median betrug sie 38 Monate.

4.1.1.4. Durchgeführte OP - Prozeduren

Tabelle 6 stellt die OP – Prozeduren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I / II im Überblick zusammen.

| OP - Prozeduren | % | Anzahl Patientinnen | Datenbasis |
|--------------------|----|---------------------|------------|
| Hysterektomie | 66 | 37 | 56 |
| Adnektomie rechts | 86 | 48 | 56 |
| Adnektomie links | 82 | 46 | 56 |
| Appendektomie | 46 | 26 | 56 |
| Omentektomie | 89 | 50 | 56 |
| Lymphonodektomie | 88 | 49 | 56 |
| Darmanastomosen | 7 | 4 | 57 |
| Zwerchfelleingriff | 0 | 0 | 56 |

Tabelle 6: Tabellarischer Überblick über die Verteilung der OP – Prozeduren von FIGO I / II – Patientinnen (Datenbasis n=57; Prozentzahlen gerundet)

4.1.1.5. Operationsdauer, Transfusionen und Intensivstationsaufenthalt

Weitere Merkmale der Operation wie Operationszeit, Tage auf Intensivstation, gesamter postoperativer Aufenthalt und Verbrauch an Blutkonserven sind in Tabelle 7 dargestellt.

| | Mittelwert | SD | Minimum | Median | Maximum | Datenbasis |
|---|------------|------|---------|--------|---------|------------|
| OP – Zeit (Min) bei Primäroperation | 215 | 75 | 50 | 195 | 400 | 51 |
| Tage auf Intensivstation | 0,36 | 0,56 | 0 | 0 | 2 | 55 |
| Postoperativer stationärer Aufenthalt bei Primäroperation | 17 | 7 | 5 | 15 | 40 | 55 |
| Anzahl der Erythrozytenkonzentrate | 1,75 | 2,6 | 0 | 0 | 10 | 48 |
| Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten | 1,5 | 2,95 | 0 | 0 | 14 | 48 |

Tabelle 7: Operationsdauer, Transfusionen und Intensivstationsaufenthalt bei FIGO – Patientinnen I / II

4.1.1.6. Operationsergebnis

96 % (n= 54) aller FIGO I / II – Patientinnen wurden tumorfrei operiert bzw. verblieben mit einem Tumorrest kleiner gleich 1 cm. Bei 4 % (n= 2) der Patientinnen lagen keine Ergebnisse aufgrund fehlender Angaben in den Operationsberichten zum Operationsergebnis vor, daher wurden diese für die Analyse nicht als „tumorfrei“ klassifiziert.

4.1.1.7. Histologischer Gewebetyp und histologisches Grading

Abbildung 3 zeigt die histologischen Gewebetypen und das Grading der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom.

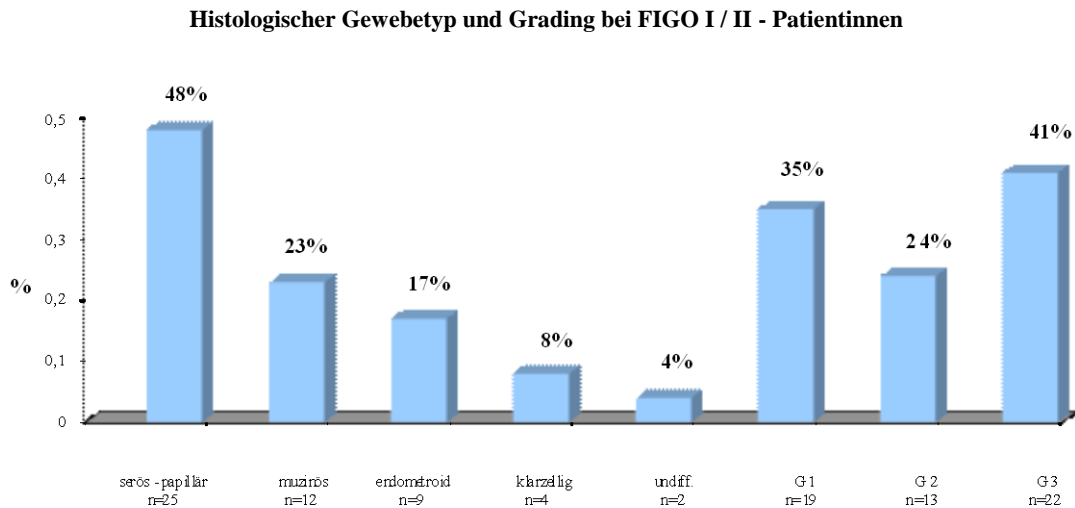


Abbildung 3: Überblick über die histologischen Subtypen und über die Verteilung des Grading

4.1.1.8. Aszitesmenge

Bei 70 % (n= 38) der Patientinnen war kein Aszites vorhanden; 21 % (n= 11) hatten Aszitesmengen von weniger als 500 ml und 9 % (n= 5) mehr als 500 ml Aszites präoperativ.

4.1.1.9. Tumormarker CA - 125 präoperativ und postoperativ

Tabelle 8 zeigt die Tumormarkerwerte vor und nach der Operation.

| Tumormarker CA - 125 | Minimum | Median | Maximum | Datenbasis | Anzahl Pat mit CA - 125 > 35 [U / ml] | CA - 125 > 35 [U / ml] in % |
|--------------------------------|---------|--------|---------|------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| CA - 125 präoperativ [U / ml] | 9 | 65 | 1867 | 46 | 31 | 67 % |
| CA - 125 postoperativ [U / ml] | 2 | 43 | 1410 | 26 | 15 | 58 % |

Datenbasis n=57; Werte nicht verfügbar präoperativ n=11, postoperativ n=31

Tabelle 8 : Tumormarkerwerte CA - 125 [U / ml] prä- und postoperativ

4.1.1.10. Adjuvante Chemotherapie

Tabelle 9 listet die adjuvante Chemotherapie der Patientinnen auf.

| Art der Chemotherapie | % | Anzahl |
|---|------|--------|
| Paclitaxel / Carboplatin | 32 % | 18 |
| Cyclophosphamid / Carboplatin | 16 % | 9 |
| Carboplatin mono | 2 % | 1 |
| Paclitaxel / Carboplatin / Gemcitabine | 2 % | 1 |
| | | |
| keine Chemotherapie | 49 % | 28 |

Tabelle 9: Art der adjuvanten Chemotherapie bei FIGO I / II – Patientinnen;
Datenbasis n=57

4.1.1.11. Komplikationen der FIGO I / II – Patientinnen

Tabelle 10 führt die perioperativen Komplikationen der Patientinnen auf.

Bei über zwei Drittel der Patientinnen traten keine Komplikationen bei der Primäroperation auf (73 %). Die häufigste Komplikation war die Lymphozele (7 %).

| Art der Komplikation | n | % |
|----------------------------|----|-------|
| Wundheilungsstörung | 1 | 2 % |
| Relaparatomie | 1 | 2 % |
| Nervensensibilitätsausfall | 1 | 2 % |
| Nervenschädigung | 1 | 2 % |
| Lungenembolie | 1 | 2 % |
| Thrombose | 3 | 5 % |
| Sonstige Komplikationen | 3 | 5 % |
| Lymphozele | 4 | 7 % |
| Keine Komplikation | 42 | 73 % |
| Gesamt | 57 | 100 % |

Tabelle 10: Komplikationen der FIGO I / II – Patientinnen bei der Primäroperation
(Datenbasis n=57, Mehrfachnennungen waren möglich)

4.1.2. Krankheitsbezogene Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall

Bei den frühen Ovarialkarzinomen traten insgesamt 4 Todes- und 10 Rezidivfälle auf.

Drei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIc und eine Patientin mit Ovarialkarzinom FIGO Ic verstarben. 7 Patientinnen wurden aufgrund anderer Todesursachen aus der Überlebensanalyse ausgeschlossen. Die 5 – Jahresüberlebensrate lag bei 95 % (Abbildung 4).

Bei allen Patientinnen, die verstarben, traten Rezidive auf.

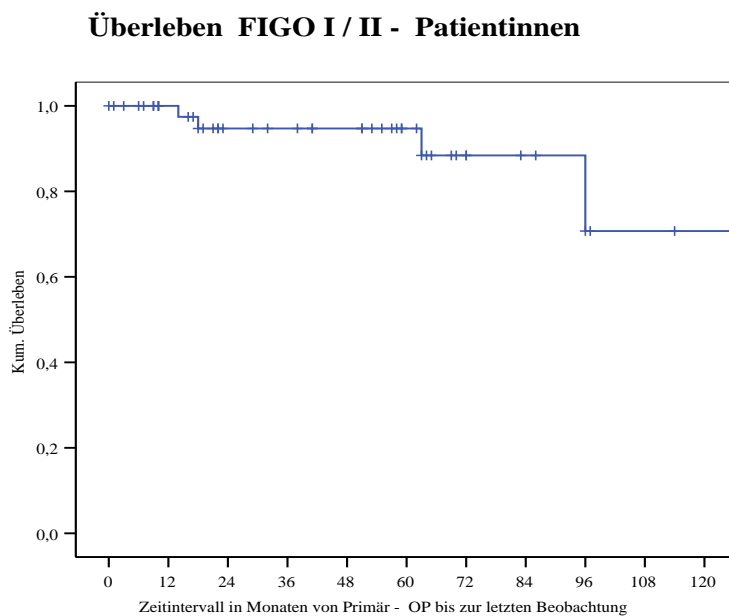


Abbildung 4: Überlebensfunktionskurve nach Kaplan – Meier (die Pluszeichen stellen zensierte Fälle dar, d.h. am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebende Patientinnen) (Datenbasis n=57, 4 Todesfälle)

Abbildung 5 zeigt das rezidivfreie Überleben.

18 % aller FIGO I / II – Patientinnen erlitten ein Rezidiv. Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr rezidivfrei zu sein, lag bei 93 % und die 5 – Jahres – Rezidivfreiheitsrate bei 73 % .

Nach 58 Monaten waren 75 % der Patientinnen noch rezidivfrei.

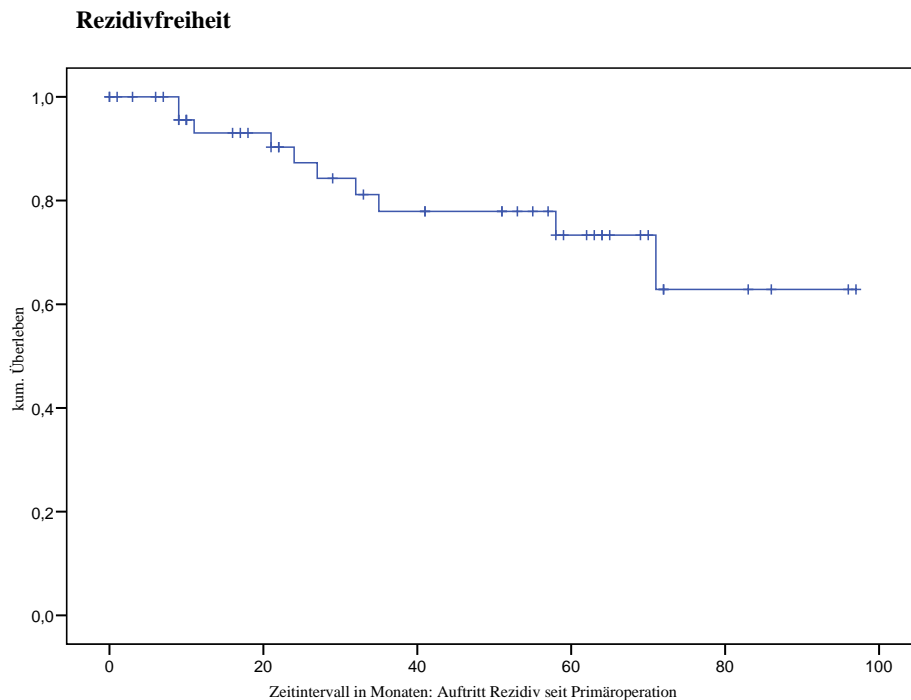


Abbildung 5: Rezidivfreies Überleben (Methode nach Kaplan – Meier; die Pluszeichen stellen zensierte Fälle dar, d.h. am Ende des Beobachtungszeitraumes noch rezidivfreie Patientinnen) (Datenbasis n=57, 10 Rezidivfälle)

4.1.3. Mortalität und Rezidive unter gesonderter Betrachtung des Zeitpunktes des Rezidivauftritts

Die Tabellen 11 und 12 geben die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten von FIGO I / II – Patientinnen mit Früh – bzw. Spätrezidiv wieder.

Bei den FIGO I / II – Patientinnen sind insgesamt 10 Rezidivfälle aufgetreten, wobei ein Drittel auf die Frührezidive und zwei Drittel auf die Spätrezidive verteilt sind.

2 der 3 Frührezidivfälle sind verstorben (67 %). Die mediane kumulative Überlebenschance mit Frührezidiv betrug 18 Monate ($\pm 3,3$ Monate). Die Chance nach einem Jahr mit Frührezidiv am Leben zu sein betrug 67 %.

Von den 7 aufgetretenen Spätrezidivfällen sind 2 Patientinnen verstorben (29 %) und 5 (71 %) im Beobachtungszeitraum am Leben.

Die mediane kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von FIGO I / II – Patientinnen mit Spätrezidiv lag bei 96 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Früh- und Spätrezidiven unterscheidet sich somit signifikant ($p= 0,017$, *, log – rank – Test).

| Überlebensstatus mit Frührezidiv | | | | | | |
|--|-------------------------|-------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
| Fälle insgesamt | davon Todesfälle | % | davon lebend | % | | |
| n=3 | 2 | 67 % | 1 | 33 % | | |
| kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit | | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 5 Jahre |
| - | 18 Monate | 14 Monate | 67 % | 0 % | 0 % | 0 % |
| - | SD 3,3 | SD 0 | SD 27,2 % | SD 27,2 % | SD 27,2 % | SD 27,2 % |

Tabelle 11: Deskriptive Statistiken zum Überleben von FIGO I / II – Patientinnen mit Frührezidiv (Berechnung nach Kaplan – Meier; alle Zeitangaben in Monaten)

| Überlebensstatus mit Spätrezidiv | | | | | | |
|--|-------------------------|-------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
| Fälle insgesamt | davon Todesfälle | % | davon lebend | % | | |
| n=7 | 2 | 29 % | 5 | 71 % | | |
| kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit | | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahr | 2 Jahre | 5 Jahre | 8 Jahre |
| - | 96 Monate | 63 Monate | 75 % | 75 % | 75 % | 50 % |
| - | SD 0 | SD 0 | SD 21,7 % | SD 21,7 % | SD 21,7 % | SD 25 % |

Tabelle 12: Deskriptive Statistiken zum Überleben von FIGO I / II – Patientinnen mit Spätrezidiv (Berechnung nach Kaplan – Meier; alle Zeitangaben in Monaten)

4.2. Das Tumorstadium FIGO III und IV

4.2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

4.2.1.1. Anzahl der Patientinnen

Tabelle 13 zeigt die Stadienverteilung der 174 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

| FIGO- Stadium | Datenbasis | % |
|---------------|------------|------|
| IIIa | 5 | 3 |
| IIIb | 5 | 3 |
| IIIc | 123 | 71 |
| IV | 41 | 24 |
| Gesamt | n=174 | 100% |

Tabelle 13 : Anzahl der Patientinnen mit FIGO III und IV – Stadium

4.2.1.2. Alter der Patientinnen

Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit einem Gipfel zwischen 60 bis 69 Jahren.

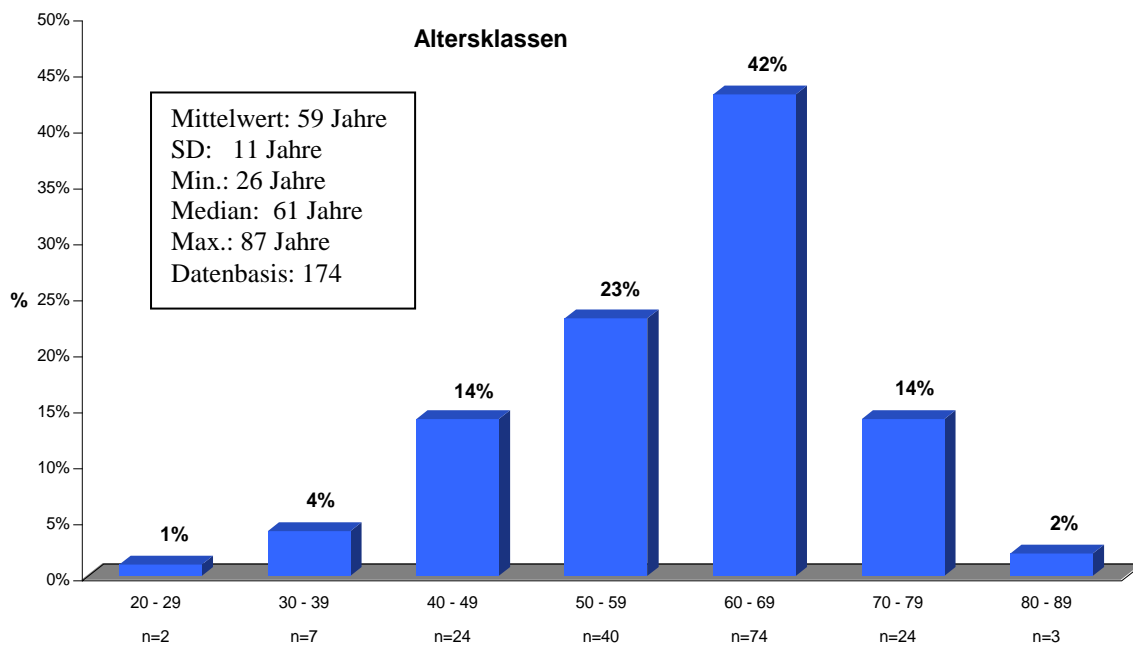


Abbildung 6: Altersverteilung der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

4.2.1.3. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der Primäroperation betrug im Median 26 Monate (Range 1 – 221 Monate).

4.2.2. Durchgeführte OP – Prozeduren

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die OP - Prozeduren, die bei Patienten mit FIGO III / IV – Stadium durchgeführt wurden.

| OP - Prozeduren | % | Anzahl Patientinnen | Datenbasis |
|--------------------|------|---------------------|------------|
| Adnektomie rechts | 98 % | 170 | 174 |
| Adnektomie links | 97 % | 169 | 174 |
| Hysterektomie | 71 % | 123 | 174 |
| Appendektomie | 46 % | 79 | 173 |
| Omentektomie | 97 % | 166 | 172 |
| Lymphonodektomie | 73 % | 127 | 173 |
| Zwerchfelleingriff | 41 % | 72 | 174 |
| Darmanastomosen | 61 % | 107 | 174 |
| Oberbaucheingriff | 25 % | 42 | 171 |

Tabelle 14: Durchgeführte OP – Prozeduren bei Patientinnen im Krankheitsstadium III / IV

In Tabelle 15 sind die OP - Prozeduren weiter aufgeschlüsselt. Wenn Eingriffe zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt wurden, die nicht unmittelbar im Zusammenhang mit der Erkrankung des Ovarialkarzinoms stehen, sind diese getrennt zu den aktuellen Eingriffen angegeben. Dies trifft insbesondere für die Hysterektomie und Appendektomie zu. Zu den Oberbaucheingriffen zählt die Resektion von Leberparenchym, Milz, Pankreasschwanz und Magenteilresektionen.

| Adnektomie rechts | n | % |
|-------------------|-----|-----|
| nein | 4 | 2 |
| ja | 153 | 88 |
| Teilresektion | 17 | 10 |
| Gesamt | 174 | 100 |

| Adnektomie links | n | % |
|------------------|-----|-----|
| nein | 5 | 3 |
| ja | 148 | 85 |
| Teilresektion | 21 | 12 |
| Gesamt | 174 | 100 |

| Hysterektomie | n | % |
|----------------------|----------|----------|
| nein | 13 | 7 |
| ja | 123 | 71 |
| früher | 38 | 22 |
| Gesamt | 174 | 100 |

| Appendektomie | n | % |
|----------------------|----------|----------|
| nein | 52 | 30 |
| ja | 79 | 46 |
| früher | 42 | 24 |
| Gesamt | 173 | 100 |

| Omentektomie | n | % |
|----------------------|----------|----------|
| nein | 6 | 3 |
| infragastrisch | 149 | 87 |
| infrakolisch | 15 | 9 |
| Netz - Probeexzision | 2 | 1 |
| Gesamt | 172 | 100 |

| Zwerchfelleingriff | n | % |
|---------------------------|----------|----------|
| nein | 102 | 59 |
| beidseits | 13 | 7 |
| rechts | 58 | 33 |
| links | 1 | 1 |
| Gesamt | 174 | 100 |

| Oberbaucheingriff | n | % |
|--------------------------|----------|----------|
| nein | 129 | 75 |
| ja | 42 | 25 |
| Gesamt | 171 | 100 |

| Darmanastomosen | n | % |
|------------------------|----------|----------|
| nein | 67 | 38 |
| eine | 76 | 44 |
| zwei oder mehr | 21 | 12 |
| Anus praeter | 10 | 6 |
| Gesamt | 174 | 100 |

| Lymphonodektomie | n | % |
|-------------------------------|----------|----------|
| nein | 46 | 27 |
| pelvin beidseits | 8 | 5 |
| paraaortal beidseits | 7 | 4 |
| pelvin + paraaortal beidseits | 103 | 58 |
| pelvin homolateral | 1 | 1 |
| LK - Sampling | 8 | 5 |
| Gesamt | 173 | 100 |

Tabelle 15: Details der durchgeführten OP – Prozeduren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

4.2.3. Operationsdauer, Transfusionen und Intensivstationsaufenthalt

Tabelle 16 führt zusätzliche Merkmale der Operationen auf.

| | Mittelwert | SD | Minimum | Median | Maximum | Datenbasis |
|--|------------|-----|---------|--------|---------|------------|
| OP - Zeit (Minuten) | 338 | 129 | 47 | 340 | 615 | 153 |
| Tage auf Intensivstation | 2 | 3 | 0 | 1 | 29 | 168 |
| gesamter postoperativer stationärer Aufenthalt (Tage) | 23 | 10 | 2 | 20 | 75 | 169 |
| Anzahl der Erythrozytenkonzentrate | 6 | 5 | 0 | 5 | 35 | 155 |
| Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten | 12 | 11 | 0 | 10 | 74 | 155 |

Tabelle 16: Operationsdauer, Transfusionen und Intensivstationsaufenthalt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

4.2.4. Operationsergebnis

60 % der Patientinnen konnten makroskopisch tumorfrei operiert werden und 25 % verblieben mit einem Tumorrest bis 1 cm. Die restlichen 15 % der Patientinnen hatten nach der Primäroperation einen Tumorrest größer als 1 cm; bei 4 Patientinnen (2 %) bestand eine inoperable Situation.

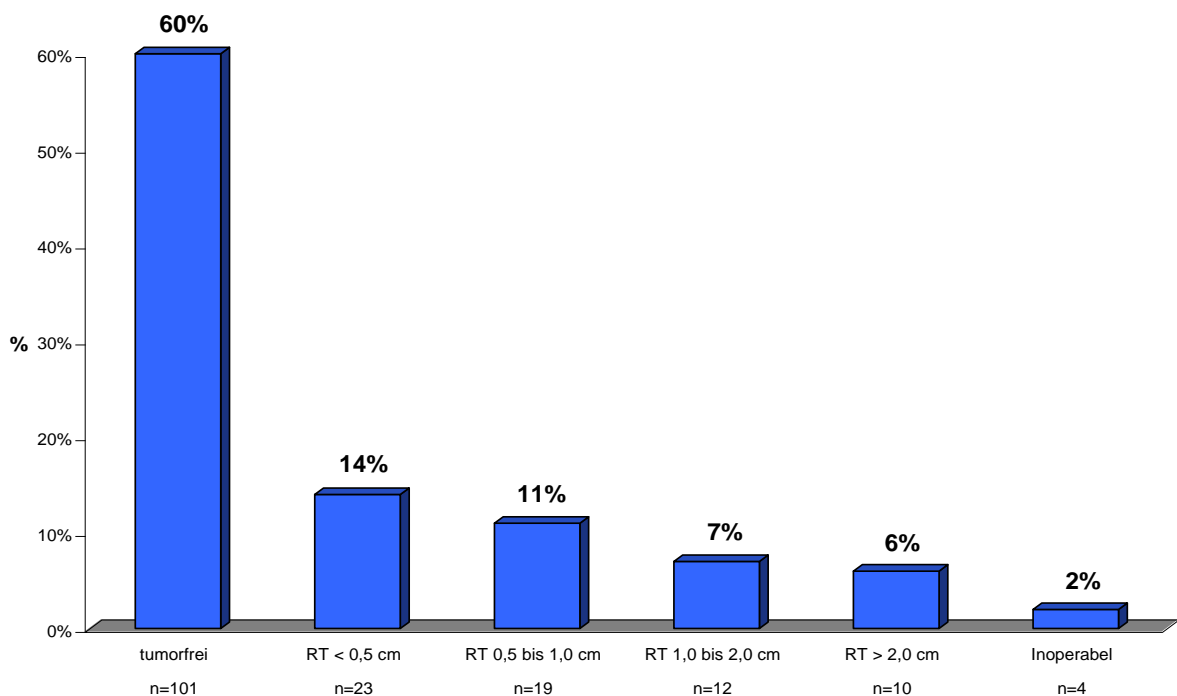


Abbildung 7: Operationsergebnis bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bzw. Erhebung der Resttumorgröße (Datenbasis n=169, Werte nicht verfügbar n=5)

4.2.5. Histopathologische Merkmale

4.2.5.1. Histologischer Subtyp und histologisches Grading

Abbildung 8 zeigt die histologischen Subtypen und das Grading bei den Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

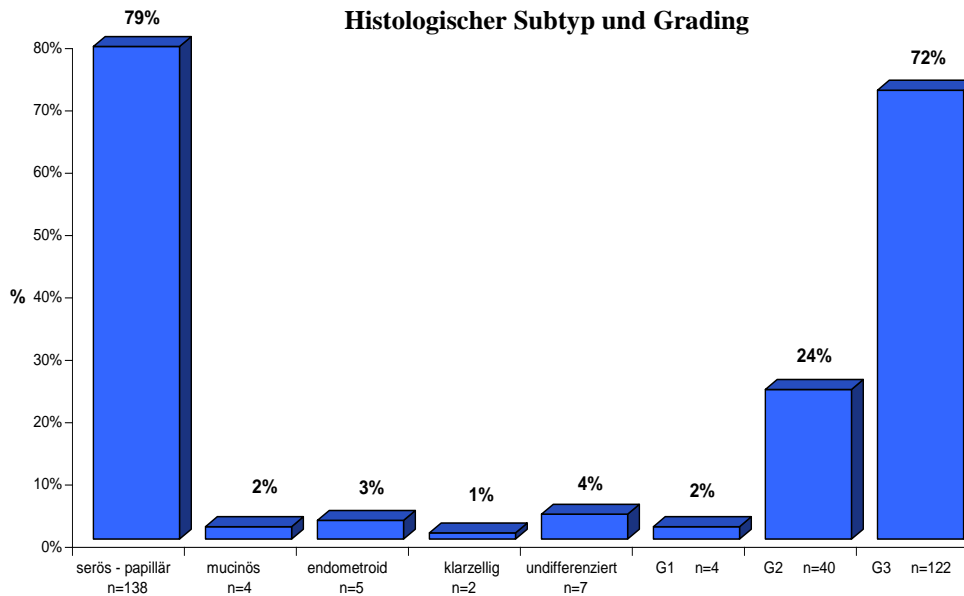


Abbildung 8: Überblick über die histologischen Gewebetypen (Datenbasis n=156; keine Angaben n=18) und des histologischen Gradings (Datenbasis n=166, keine Angaben n=8)

4.2.5.2. Lymphknotenstatus und Lymphangiosis carcinomatosa

Abbildung 9 zeigt den Lymphknoten – Metastasierungsstatus und das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa.

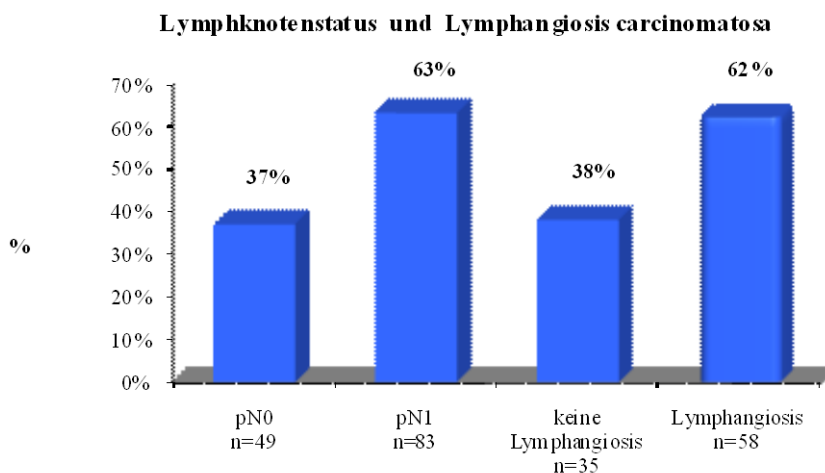


Abbildung 9: Lymphknotenstatus N0 / N1 (Datenbasis n=132; Werte nicht verfügbar n=42) und Häufigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa (Datenbasis n=93; Werte nicht verfügbar n=81)

4.2.5.3. Ort der Metastasierung im FIGO – Stadium IV

40 Patientinnen wurden in das FIGO – Stadium IV eingestuft. Die Lokalisationen sind in Abbildung 10 aufgeführt. Am häufigsten fanden sich Metastasen in der Pleura und im Leberparenchym.

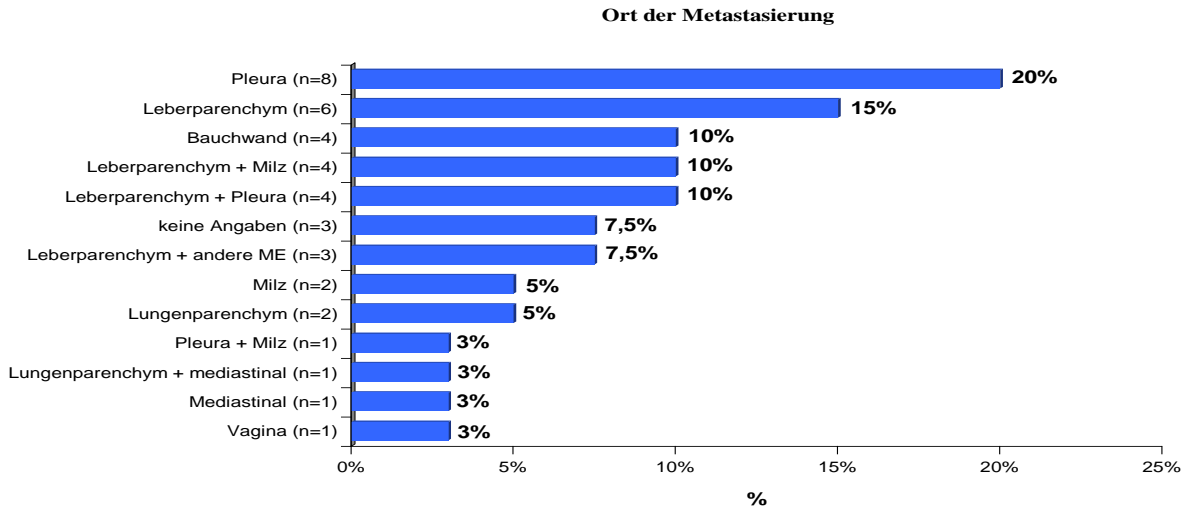


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung zur Lokalisation der Metastasen (=ME) im Krankheitsstadium FIGO IV (Datenbasis n=40)

4.2.6. Aszitesmenge

23 Patientinnen (13 %) hatten keinen Aszites, 40 Patientinnen eine Aszitesmenge bis 500 ml (23 %) und 94 Patientinnen hatten mehr als 500 ml (54 %). Bei 17 Patientinnen (10 %) lagen keine Angaben zur Aszitesmenge vor.

4.2.7. Postoperative Chemotherapie

In der überwiegenden Anzahl haben die Patientinnen eine platinhaltige Chemotherapie erhalten; 52 % erhielten die Kombination Carboplatin / Paclitaxel, wie Tabelle 17 zeigt. 5 % der Patientinnen haben keine Chemotherapie erhalten; entweder aufgrund schlechten Allgemeinzustandes oder weil sie eine zytostatische Therapie ablehnten.

Im Mittel wurden 6 Zyklen verabreicht. Tabelle 17 listet die postoperativ durchgeführte Chemotherapie auf.

| Art der Chemotherapie | n | % |
|-------------------------------|----|------|
| Carboplatin / Paclitaxel | 90 | 52 % |
| Carboplatin / Cyclophosphamid | 26 | 15 % |
| Carboplatin mono | 10 | 6 % |

| | | |
|--|----|-----|
| Carboplatin / Paclitaxel / Topotecan | 11 | 6 % |
| Carboplatin / Paclitaxel / Gemcitabine | 6 | 3 % |
| Carboplatin / Docetaxel | 5 | 3 % |
| Epirubicin / Paclitaxel / Carboplatin | 6 | 3 % |
| Hochdosischemotherapie im Rahmen eines Studienprotokolls | 3 | 2 % |
| Cyclophosphamid / Paclitaxel | 1 | 1 % |
| Cisplatin / Cyclophosphamid | 2 | 1 % |
| Cyclophosphamid / Vincristin | 2 | 1 % |
| Cisplatin / Paclitaxel | 1 | 1 % |
| Treosulfan oral | 1 | 1 % |
| Treosulfan i.v. | 1 | 1 % |
| Cisplatin mono | 1 | 1 % |
| keine Chemotherapie | 8 | 5 % |

Tabelle 17: Postoperative Chemotherapie der FIGO III / IV – Patientinnen (Datenbasis n=174)

4.3. Überleben der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

4.3.1. Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall nach Primäroperation der FIGO III / IV – Patientinnen

Es traten 89 Todesfälle und 102 Rezidivfälle auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 41 Monate und die 5 – Jahresüberlebensrate lag bei 33 %.

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 21 Monaten; die Chance nach 5 Jahren noch rezidivfrei zu bleiben betrug 19 %.

| Überlebensstatus | | | | | | | | |
|---|------------------|-----------|--------------|----------|----------|---------|--|--|
| Fälle insgesamt | davon Todesfälle | % | davon lebend | % | | | | |
| n=174 | 89 | 51 % | 85 | 49 % | | | | |
| kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit | | | | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahr | 2 Jahre | 5 Jahre | 8 Jahre | | |
| 73 Monate | 41 Monate | 20 Monate | 87 % | 71 % | 33 % | 19 % | | |
| SD 6,8 | SD 3,6 | SD 2,8 | SD 2,6 % | SD 3,7 % | SD 4,9 % | SD 5 % | | |

Tabelle 18: Überleben bei FIGO III / IV – Patientinnen (Datenbasis n=174; Berechnung nach der Methode von Kaplan – Meier; Zeitangaben in Monaten)

Überleben FIGO III / IV - Patientinnen

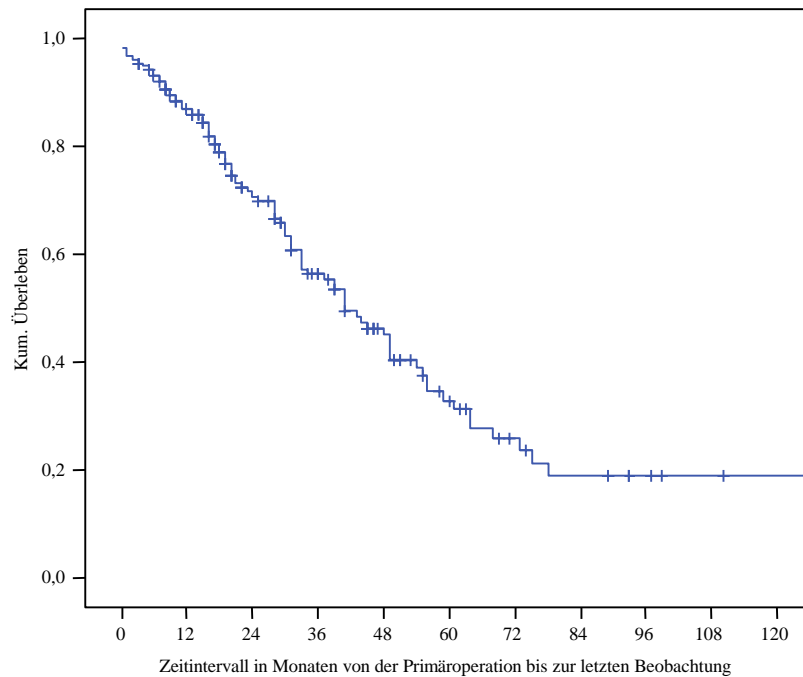


Abbildung 11: Gesamtüberleben der FIGO III / IV – Patientinnen (Kaplan – Meier – Methode; Datenbasis n=174, 89 Todesfälle)

| Rezidivstatus | | | | | | |
|--|---------------------------|-------------|---------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Fälle insgesamt | davon Rezidivfälle | | % | davon ohne Rezidiv | | % |
| n=167 | 102 | | 61 % | 65 | | 39 % |
| kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit | | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahr | 2 Jahre | 5 Jahre | 8 Jahre |
| 49 Monate | 21 Monate | 12 Monate | 74 % | 38 % | 19 % | 19 % |
| SD 7,2 | SD 1,4 | SD 1,2 | SD 3,6 % | SD 4,3 % | SD 4,1 % | SD 4,1 % |

Tabelle 19: Rezidive bei FIGO III / IV – Patientinnen (Datenbasis n=167; Werte nicht verfügbar n=7; Berechnung nach der Methode von Kaplan – Meier; alle Zeitangaben in Monaten)

Rezidivfreiheit FIGO III / IV - Patientinnen

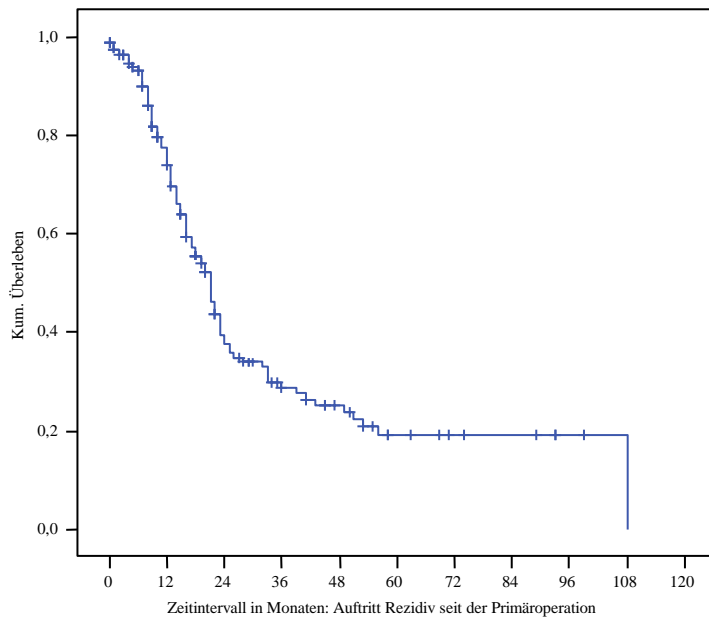


Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=167; Werte nicht verfügbar n=7; Rezidivfälle n=102)

4.3.2. Vergleich der Überlebenskurven (Kaplan – Meier) von FIGO I / II – bzw. FIGO III / IV - Patientinnen

Abbildung 13 stellt die Überlebenskurven der frühen und fortgeschrittenen FIGO - Stadien in einem Diagramm gegenüber. Der log - rank - Test bezüglich der Überlebenschance in den unterschiedlichen Stadien hat einen Wert von 22,64 (Chi² – Wert) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,0001$ (***) und ist somit höchst signifikant.

Vergleich Überleben von FIGO I / II und III / IV - Patientinnen

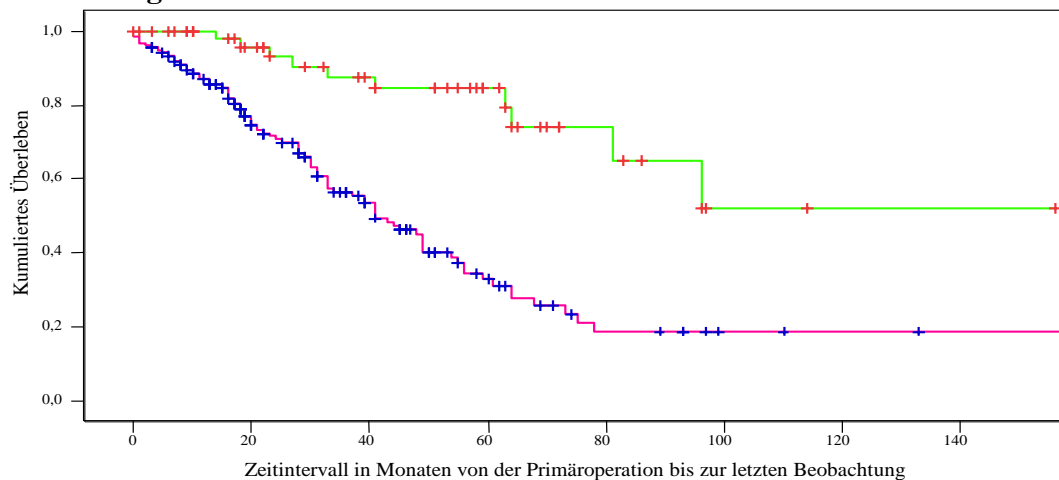


Abbildung 13: Vergleich der Überlebenskurven von FIGO I / II bzw. FIGO III / IV - Patientinnen (Methode von Kaplan – Meier ; pinke Linie FIGO III / IV, grüne Linie FIGO I / II, Kreuze = zensierte Fälle)

4.3.3. Überleben in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivauftritts

Die Tabellen 20 und 21 sowie die Abbildung 14 geben die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten von FIGO III / IV – Patientinnen mit Früh- (≤ 12 Monate nach Abschluß der Primärtherapie bzw. Spätrezidiven (> 12 Monate nach Abschluß der Primärtherapie) wieder.

Die mediane kumulative Überlebenschance mit Frührezidiv betrug 17 Monate (± 2 Monate).

Die Chance nach einem Jahr mit Frührezidiv am Leben zu sein betrug 65 %; die 5 – Jahresüberlebenschance lag bei 0 %.

| Überlebensstatus mit Frührezidiv | | | | | | |
|---|------------------|----------|----------|--------------|----------|---------|
| Fälle insgesamt | davon Todesfälle | | % | davon lebend | | % |
| n=64 | 45 | | 70 % | 19 | | 30 % |
| Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit | | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 31 Monate | 17 Monate | 8 Monate | 65 % | 34 % | 11 % | 0 % |
| SD 3,3 | SD 2,1 | SD 2 | SD 6,4 % | SD 7 % | SD 5,4 % | SD 0 % |

Tabelle 20: Überleben von FIGO III / IV – Patientinnen mit Frührezidiv
(Berechnung nach Kaplan – Meier; alle Zeitangaben in Monaten)

Beim Spätrezidiv betrug die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit 26 Monate ($\pm 10,8$ Monate). Die 1 – Jahresüberlebenschance lag bei 59 % (5 – Jahresüberlebenschance: 16 %).

| Überlebensstatus mit Spätrezidiv | | | | | | |
|---|------------------|-----------|----------|--------------|----------|---------|
| Fälle insgesamt | davon Todesfälle | | % | davon lebend | | % |
| n=38 | 23 | | 61 % | 15 | | 39 % |
| kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit | | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahre | 2 Jahre | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 46 Monate | 26 Monate | 10 Monate | 59 % | 52 % | 32 % | 16 % |
| SD 9,5 | SD 10,8 | SD 1,44 | SD 8,5 % | SD 8,9 % | SD 9,6 % | SD 8 % |

Tabelle 21: Überleben von FIGO III / IV – Patientinnen mit Spätrezidiv
(Berechnung nach Kaplan – Meier; alle Zeitangaben in Monaten)

Das Überleben mit Frührezidiv ist signifikant kürzer als das Überleben mit Spätrezidiv ($p = 0,049$, *, log – rank – Test).

Überleben mit Frührezidiv / Spätrezidiv

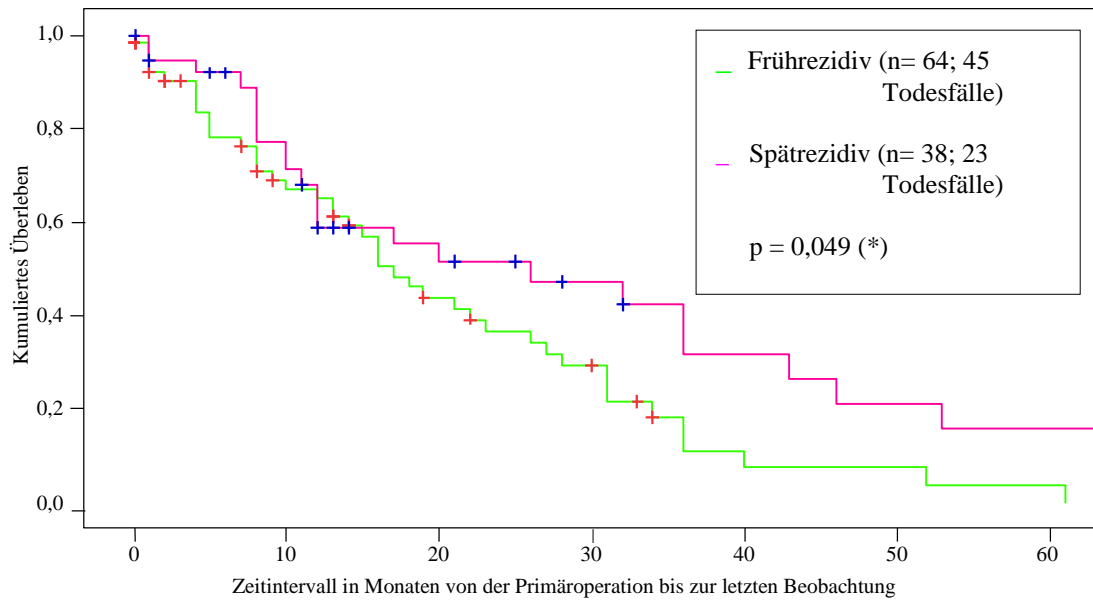


Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit des Zeitpunktes des Rezidivauftritts (Methode nach Kaplan - Meier; Datenbasis n=102)

4.3.4. Überleben und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Tumorreduktion

4.3.4.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest (tumorfrei vs. Tumorrest)

Abbildung 15 zeigt die kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten der FIGO III / IV – Patientinnen jeweils mit und ohne Tumorrest nach der Primäroperation. Es ist ein signifikanter Unterschied erkennbar (p – Wert = 0,0069, **).

Überleben

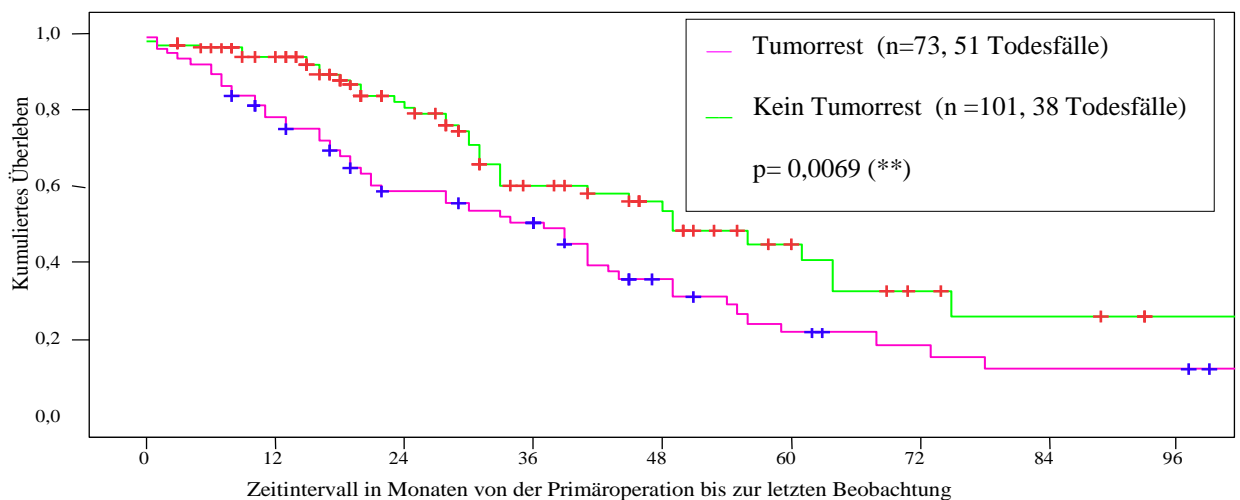


Abbildung 15: Überleben mit bzw. ohne Tumorrest nach der Primäroperation bei FIGO III / IV – Patientinnen (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=174)

4.3.4.2. Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumorrest

Bezüglich der Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen FIGO III / IV - Patientinnen mit und ohne Resttumor ($p=0,0165, *$, log – rank – Test) (Abbildung 16).

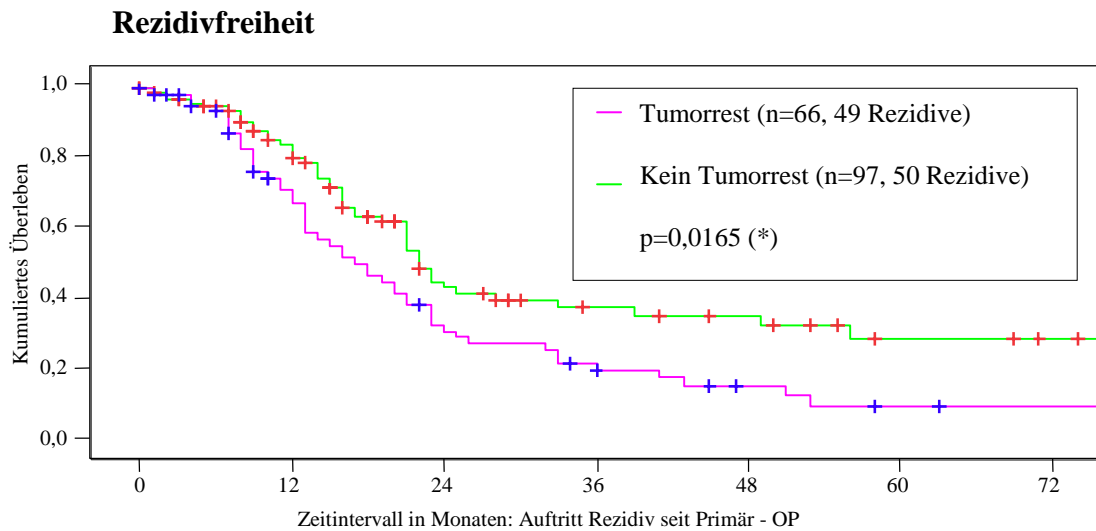


Abbildung 16: Rezidivfreiheit mit bzw. ohne Tumorrest bei FIGO III / IV – Patientinnen; Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=163

4.3.4.3. Überleben und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Resttumorgröße

4.3.4.3.1. Schwellenwertanalyse

Im folgenden Abschnitt soll ermittelt werden, bei welcher Tumorgröße eine Unterteilung in zwei Gruppen (großer vs. kleiner Tumorrest) für die statistische Überlebensanalyse am sinnvollsten ist bzw. die aussagekräftigsten Ergebnisse liefert.

In Abbildung 17 sind die Chi² - Werte für die Schwellenwerte 0, 5, 10 und 20 mm grafisch umgesetzt.

| Schwellenwertanalyse | FIGO III / IV | |
|----------------------|------------------|--------------------|
| | Chi ² | p - Wert |
| 0 mm vs. > 0 mm | 7,3 | 0,0069 |
| bis 5 mm vs. > 5 mm | 16,24 | 0,0001 |
| bis 1 cm vs. > 1 cm | 27,58 | < 0,0001 |
| bis 2 cm vs. > 2 cm | 8,57 | 0,0034 |

Tabelle 22: Schwellenwertanalyse mittels log – rank – Test bezüglich der Tumorrestgrößen bei FIGO III / IV – Patientinnen

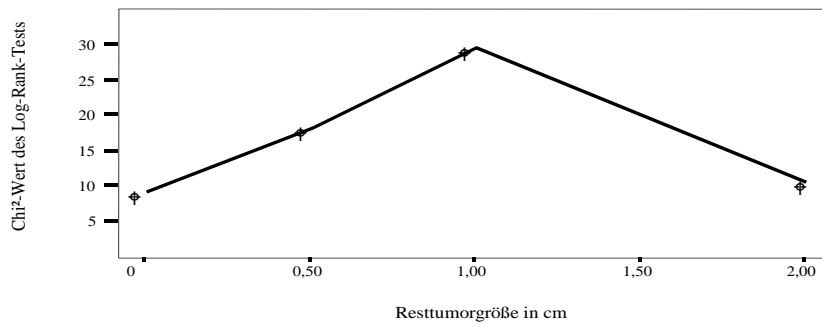


Abbildung 17: Schwellenwertanalyse mittels log – rank – Test bezüglich der Resttumorgrößen bei FIGO III / IV - Patientinnen

Da der Chi^2 - Wert bei 10 mm am höchsten ist, wird im Folgenden bei FIGO III / IV – Patientinnen zwischen „Resttumorgröße bis 9 mm“ gegen „Resttumorgröße größer 9 mm“ unterschieden.

Entsprechend dieser Einteilung werden die kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten für die beiden Gruppen nun erneut berechnet und grafisch in einem Diagramm dargestellt.

4.3.4.3.2. Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest (bis zu 9 mm vs. größer 9 mm)

Abbildung 18 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten von FIGO III / IV – Patientinnen mit einem Tumorrest bis zu 9 mm, sowie von FIGO III / IV – Patientinnen mit einem Tumorrest ab 10 mm.

Überleben

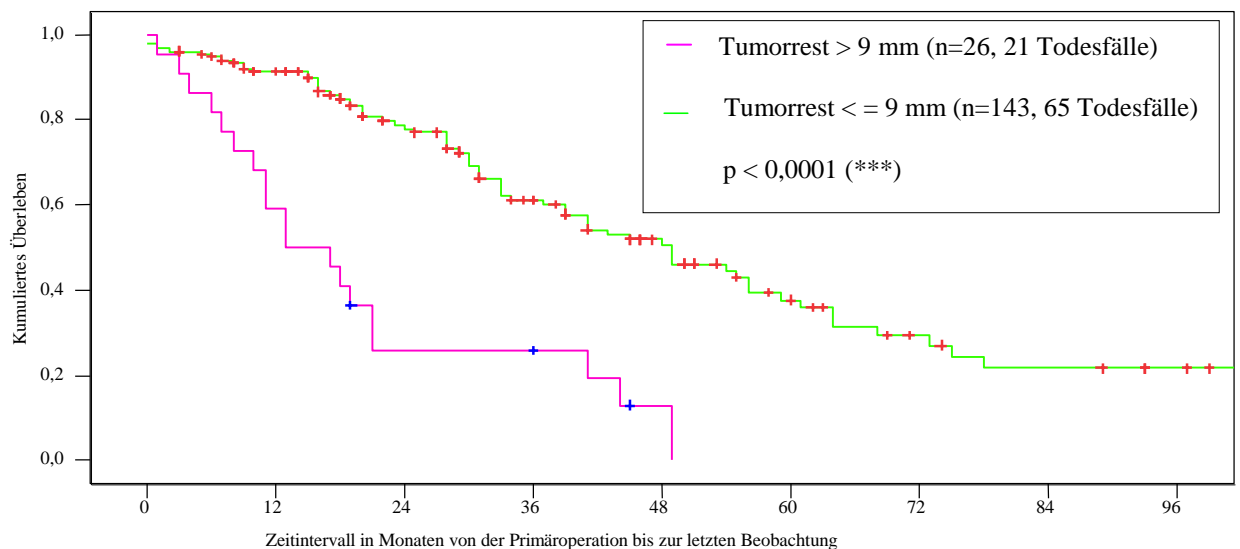


Abbildung 18: Überleben mit Tumorrest bis 9 mm und über 9 mm bei FIGO III / IV – Patientinnen, Datenbasis n=169; Werte nicht verfügbar n=5

Patientinnen mit einem verbliebenen Tumorrest bis zu 9 mm in den FIGO – Stadien III / IV haben eine größere Überlebenschance als Frauen mit einem größeren Resttumor (p -Wert < 0,0001, ***, log – rank – Test).

4.3.4.3.3. Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumorrest (bis zu 9 mm vs. größer 9 mm)

Abbildung 19 zeigt das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit des Tumorrests. Die Unterschiede zwischen Tumorrest ≤ 9 mm und > 9 mm sind signifikant (p=0,0024, **, log – rank – Test).

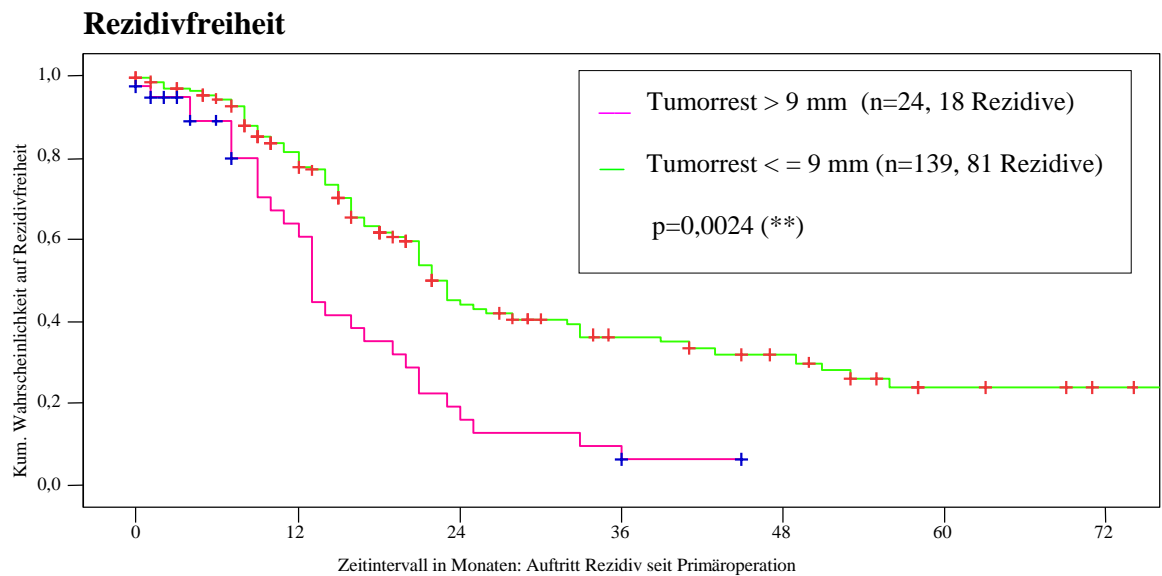


Abbildung 19: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumorrest bei FIGO III / IV - Patientinnen, Datenbasis n=163

4.3.5. Die Bedeutung des Darmeingriffs

4.3.5.1. Vergleich bezüglich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit

Um die Bedeutung der Darmeingriffe zu untersuchen, wurde das FIGO III / IV - Patientenkollektiv in „ohne Darmeingriff“ und in „mit Darmeingriff“ aufgeteilt (Tabelle 23).

| Darmeingriff | Mittelwert | | SD | | Min. | | Max. | | Median | | Gruppenunterschiede | |
|---------------------------------------|------------|------|------|-----|------|----|------|-----|--------|-----|---------------------|-------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | P - Werte | Signifikanz |
| Anzahl Komplikationen bei Primär - OP | 0,7 | 0,5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0,402 | n.s. |
| Anzahl Fresh Frozen Plasma Einheiten | 8,7 | 10,9 | 10,1 | 8,3 | 0 | 0 | 40 | 35 | 4 | 10 | 0,039 | * |
| Anzahl Erythrozytenkonzentrate | 4,7 | 5,1 | 5,6 | 4,4 | 0 | 0 | 35 | 24 | 4 | 40 | 0,326 | n.s. |
| Postoperative stationäre Tage | 20,2 | 20 | 10 | 8 | 5 | 2 | 52 | 46 | 18 | 17 | 0,656 | n.s. |
| Tage auf Intensivstation | 1,4 | 1,5 | 2 | 2,8 | 0 | 0 | 11 | 23 | 1 | 1 | 0,165 | n.s. |
| Operationsdauer in Minuten | 300 | 330 | 135 | 112 | 47 | 59 | 615 | 592 | 300 | 325 | 0,079 | n.s. |

Tabelle 23: Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen, und (Intensiv)Stationsaufenthalt in Abhängigkeit von Darmeingriffen (Datenbasis Patientinnen ohne Darmeingriff n=66; Datenbasis Patientinnen mit Darmeingriff n=85; Werte nicht verfügbar n=23)

4.3.5.2. Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit

Die prognostische Wertigkeit von Darmanastomosen ist weder für das Gesamtüberleben (p=0,78) noch für die Rezidivfreiheit (p=0,99) signifikant.

4.3.5.3. Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Darmanastomosen

Mit Hilfe der Cox - Regression wurde die prognostische Wertigkeit der Anzahl der Darmanastomosen untersucht, d.h. inwieweit erhöht sich das Sterberisiko mit zunehmender Anzahl an Darmanastomosen. Die Anzahl spielt für das Überleben keine Rolle (p=0,827, n.s., log – rank – Test).

4.3.6. Die Bedeutung des Zwerchfelleingriffs

4.3.6.1. Vergleich bezüglich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit

Ein Vergleich von Patientinnen mit und ohne Zwerchfelleingriff wird in Tabelle 24 dargestellt.

| Zwerchfelleingriff | Mittelwert | | SD | | Min. | | Max. | | Median | | Gruppenunterschiede | |
|---------------------------------------|------------|-----|------|-----|------|----|------|-----|--------|-----|---------------------|-------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | P - Werte | Signifikanz |
| Anzahl Komplikationen bei Primär - OP | 0,7 | 0,6 | 1,1 | 1 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0,852 | n.s. |
| Anzahl Fresh Frozen Plasma Einheiten | 11 | 11 | 12 | 10 | 0 | 0 | 74 | 40 | 8 | 10 | 0,505 | n.s. |
| Anzahl Erythrozytenkonzentrate | 5 | 5 | 5,6 | 4,5 | 0 | 0 | 35 | 24 | 4 | 4 | 0,177 | n.s. |
| Postoperative stationäre Tage | 21 | 21 | 11 | 9 | 2 | 6 | 75 | 52 | 18 | 17 | 0,712 | n.s. |
| Tage auf Intensivstation | 1,5 | 1,9 | 2,2 | 4,4 | 0 | 0 | 12 | 29 | 1 | 1 | 0,943 | n.s. |
| Operationsdauer in Minuten | 314 | 313 | 122 | 124 | 50 | 47 | 592 | 615 | 300 | 320 | 0,931 | n.s. |

Tabelle 24: Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen und (Intensiv)Stationsaufenthalt in Abhängigkeit von Zwerchfelleingriffen (Datenbasis von Patientinnen mit Zwerchfelleingriff n=70; Datenbasis von Patientinnen ohne Zwerchfelleingriff n=96; Werte nicht verfügbar n=8)

| Zwerchfelleingriff | Kumulierte Wahrscheinlichkeit auf Überleben | | | | | | | |
|--------------------|---|------|------|-------|------|------|------|------|
| | Quartile (in Monaten) | | | Jahre | | | | |
| | 25 % | 50 % | 75 % | 1 | 2 | 3 | 5 | 8 |
| nein | 75 | 49 | 21 | 88 % | 74 % | 62 % | 36 % | 24 % |
| ja | 61 | 33 | 19 | 86 % | 66 % | 47 % | 28 % | 12 % |
| Gesamt | 73 | 41 | 20 | 87 % | 71 % | 56 % | 33 % | 19 % |

Tabelle 25: Kumulierte Wahrscheinlichkeiten auf Überleben bezüglich Zwerchfelleingriff

| Zwerchfelleingriff | Kumulierte Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit | | | | | | | |
|--------------------|---|------|------|-------|------|------|------|------|
| | Quartile (in Monaten) | | | Jahre | | | | |
| | 25 % | 50 % | 75 % | 1 | 2 | 3 | 5 | 8 |
| nein | 64 | 45 | 25 | 91 % | 75 % | 63 % | 26 % | 17 % |
| ja | 48 | 31 | 19 | 92 % | 62 % | 35 % | 17 % | 6 % |
| Gesamt | 73 | 41 | 20 | 87 % | 71 % | 56 % | 33 % | 19 % |

Tabelle 26: Kumulierte Wahrscheinlichkeiten auf Rezidivfreiheit bezüglich Zwerchfelleingriff

4.3.6.2. Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit

Die prognostische Wertigkeit des Zwerchfelleingriffs ist für die Überlebensprognose mit $p=0,1065$ nicht signifikant.

Für die Rezidivwahrscheinlichkeit hingegen lässt sich ein Einfluss des Zwerchfelleingriffes nachweisen ($p=0,0112$, **, log – rank – Test) (siehe Abbildung 20); Patientinnen mit Zwerchfelleingriff erleiden früher ein Rezidiv als ohne Zwerchfelleingriff.

Rezidivfreiheit

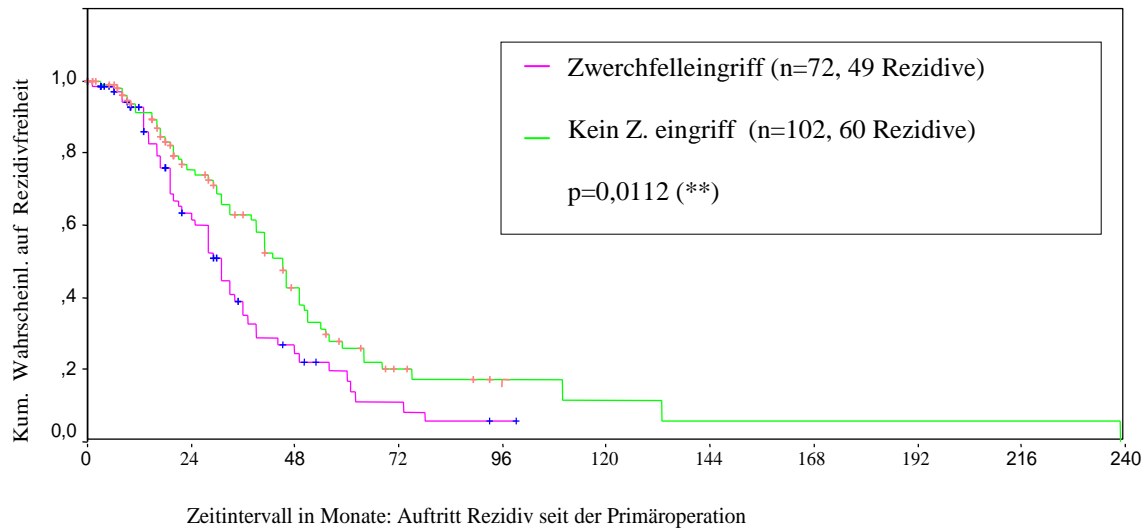


Abbildung 20 : Rezidivfreiheit bei Patientinnen mit und ohne Zwerchfelleingriff

4.3.7. Die Bedeutung des Oberbaucheingriffs

4.3.7.1. Vergleich bezüglich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit

Ein Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Oberbaucheingriff (Definition siehe unter 4.2.2.) ist in Tabelle 27 dargestellt.

| Oberbaucheingriff | Mittelwert | | SD | | Min. | | Max. | | Median | | Gruppenunterschiede | |
|---------------------------------------|------------|-----|------|-----|------|----|------|-----|--------|-----|---------------------|-------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | p - Werte | Signifikanz |
| Anzahl Komplikationen bei Primär - OP | 0,4 | 0,7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0,409 | n.s. |
| Anzahl Fresh Frozen Plasma Einheiten | 11 | 11 | 14 | 11 | 0 | 0 | 40 | 74 | 5,5 | 9 | 0,605 | n.s. |
| Anzahl Erythrozytenkonzentrate | 8 | 5 | 12 | 4,5 | 0 | 0 | 35 | 24 | 4 | 4 | 0,912 | n.s. |
| Postoperative stationäre Tage | 20 | 21 | 9 | 10 | 5 | 2 | 36 | 75 | 19 | 17 | 0,815 | n.s. |
| Tage auf Intensivstation | 1,4 | 1,8 | 2,1 | 3,4 | 0 | 0 | 6 | 29 | 1 | 1 | 0,357 | n.s. |
| Operationsdauer in Minuten | 303 | 316 | 169 | 121 | 50 | 47 | 580 | 615 | 300 | 320 | 0,767 | n.s. |

Tabelle 27: Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen und (Intensiv)Stationsaufenthalt in Abhängigkeit von Oberbaucheingriffen (Datenbasis von Patientinnen ohne Oberbaucheingriff n=9; Datenbasis von Patientinnen mit Oberbaucheingriffen n=152; Werte nicht verfügbar n=13)

4.3.7.2. Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit

Die prognostische Wertigkeit von Oberbaucheingriffen ist für die Überlebensprognose mit $p=0,8307$ nicht signifikant. Auch auf die Rezidivwahrscheinlichkeit hat ein Oberbaucheingriff keinen signifikanten Einfluss ($p=0,5922$, log – rank – Test).

4.3.8. Die Bedeutung der Komplikationen

4.3.8.1. Überblick

Art und Häufigkeit der perioperativen Komplikationen sind in Tabelle 28 aufgelistet.

| Komplikation | n | % |
|------------------------------|-----|------|
| keine Komplikation | 111 | 64 % |
| Relaparatomie | 17 | 10 % |
| sonstige Komplikationen | 17 | 10 % |
| Wundheilungsstörungen | 12 | 7 % |
| Pleuraerguss | 10 | 6 % |
| Nachblutung | 8 | 5 % |
| Lymphozele | 7 | 4 % |
| Lungenembolie | 6 | 3 % |
| Tod 2 Wochen postoperativ | 4 | 2 % |
| intraabdominaler Abszess | 4 | 2 % |
| Thrombose | 4 | 2 % |
| Temperatur > 38,5° | 4 | 2 % |
| Fieber > 6 Tage | 4 | 2 % |
| Pneumothorax | 3 | 2 % |
| Darmperforation postoperativ | 3 | 2 % |
| Ileus | 2 | 1 % |
| Subileus | 2 | 1 % |
| Nervenschädigung | 2 | 1 % |
| Nervensensibilitätsausfall | 2 | 1 % |
| AP - Anlage | 2 | 1 % |
| Nahtinsuffizienz | 1 | 1 % |

Tabelle 28: Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten von Komplikationen bei FIGO III / IV – Patientinnen; Datenbasis n=171, Werte nicht verfügbar n=3, Mehrfachnennungen waren möglich.

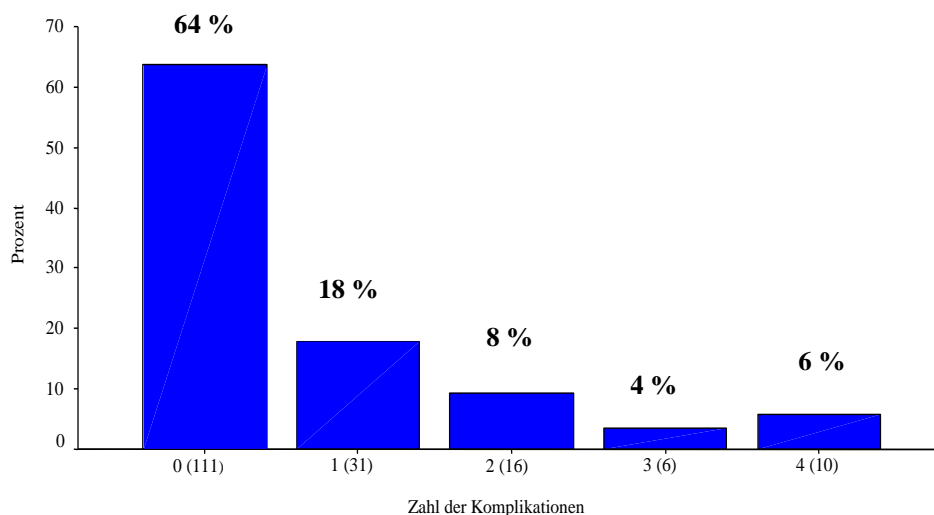


Abbildung 21 : Anzahl der Komplikationen (0 – 4) bei FIGO III / IV – Patientinnen; die absolute Anzahl der Patientinnen, bei denen die Komplikationen auftraten, steht in Klammern.

4.3.8.2. Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde versucht, einzelne unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate (mehr als eine Komplikation) zu finden. Vermutet wurden signifikante Einflüsse des FIGO - Stadiums, des Alters, sowie verschiedener OP - Prozeduren. Zunächst wurden die einzelnen Faktoren als alleinige Einflussgröße (univariate Analyse) untersucht, also nicht im gesamten Modell betrachtet.

Tabelle 29 zeigt das FIGO Stadium III bzw. IV als signifikante Einflussgröße für die Komplikationsrate. Der Erwartungswert (Exp(B)=3,155) zeigt, dass bei Stadium IV der Erkrankung die Komplikationsrate um das 3,155 – fache erhöht ist.

Die übrigen Faktoren sind nicht signifikante Einflussgrößen ($p > 0,05$).

Das multivariate Modell ist insgesamt nicht signifikant ($p = 0,103$), d.h. mit diesen Faktoren ist keine Aussage über das Risiko einer erhöhten Komplikationsrate zu treffen.

| Einflussgröße | Regressions-Koeffizient B | Standard-fehler | Signifikanz | Exp(B) | 95 % Konfidenzintervall für EXP(B) | |
|--------------------|---------------------------|-----------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------|
| | | | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| FIGO III bzw. IV | 1,149 | 0,447 | 0,010 | 3,155 | 1,314 | 7,573 |
| Alter | 0,011 | 0,019 | 0,545 | 1,011 | 0,975 | 1,049 |
| Appendektomie | 0,362 | 0,280 | 0,195 | 1,437 | 0,830 | 2,486 |
| Omentektomie | -0,386 | 0,340 | 0,257 | 0,680 | 0,349 | 1,324 |
| Zwerchfelleingriff | -0,028 | 0,038 | 0,453 | 0,972 | 0,903 | 1,047 |
| Lymphonodektomie | 0,116 | 0,139 | 0,403 | 1,123 | 0,856 | 1,473 |

Tabelle 29: Logistische Regression zur Ermittlung von Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate bei FIGO III / IV; Datenbasis n=174; Exp(B)=Erwartungswert (gibt die Veränderung des Risikos je Parameterstufe an)

4.3.8.3. Auswertung von Komplikationen auf Überleben und Rezidivfreiheit für FIGO III / IV - Patientinnen

Der log - rank - Test für die prognostische Wertigkeit der Komplikationsrate für die Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt einen p - Wert von 0,9991 (n.s.); entsprechend für die Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit ermittelt der log - rank - Test einen p - Wert von 0,6852 (n.s.). Aus dem Vorliegen von Komplikationen ist kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebens- bzw. Rezidivprognose nachweisbar.

Auch nach Unterteilung in 0, 1 und > 1 Komplikation zeigt sich kein Einfluss auf das Überleben (p=0,9623, p=0,9843 und p=0,9608, n.s., log – rank – Test) oder das Rezidivrisiko (p=0,1444, p=0,3326 und p=0,0667, n.s., log – rank – Test).

4.3.9. Die Bedeutung des Lymphknotenbefalls und der Lymphonodektomie

4.3.9.1. Unterschiede der Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall bzw.

Lymphonodektomie hinsichtlich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit

In Tabelle 30 sind die FIGO III / IV - Patientinnen mit **Lymphknotenbefall** denjenigen ohne Lymphknotenbefall gegenübergestellt.

| Merkmale der Primär - OP | Datenbasis | | Mittelwert | | Median | | Gruppenunterschiede | |
|--------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------------|-------------|
| | ohne LK - Befall | mit LK - Befall | ohne LK - Befall | mit LK - Befall | ohne LK - Befall | mit LK - Befall | p - Werte | Signifikanz |
| Anzahl der Komplikationen | 49 | 83 | 0,47 | 0,57 | 0 | 0 | 0,458 | n.s. |
| Anzahl Fresh Frozen Plasma Einheiten | 44 | 79 | 10 | 11 | 6 | 10 | 0,109 | n.s. |
| Anzahl Erythrozytenkonzentrate | 44 | 79 | 5 | 5,6 | 4 | 4 | 0,331 | n.s. |
| Postoperative stationäre Tage | 47 | 83 | 20 | 19 | 17 | 17 | 0,854 | n.s. |
| Tage auf Intensivstation | 46 | 83 | 1,3 | 1,8 | 1 | 1 | 0,094 | n.s. |
| Operationsdauer in Minuten | 46 | 77 | 307 | 320 | 325 | 320 | 0,820 | n.s. |

Tabelle 30: Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen, und (Intensiv)Stationsaufenthalt in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall (Datenbasis Patientinnen ohne Lymphknotenbefall n=49; Datenbasis Patientinnen mit Lymphknotenbefall n=83; Werte nicht verfügbar n=42)

Den Vergleich der Patientinnen mit und ohne **Lymphonodektomie** bezüglich der selben Größen zeigt Tabelle 31:

| Merkmale der Primär - OP | Datenbasis | | Mittelwert | | Median | | Gruppenunterschiede | |
|--------------------------------------|------------|---------|------------|---------|----------|---------|---------------------|-------------|
| | ohne LNE | mit LNE | ohne LNE | mit LNE | ohne LNE | mit LNE | p - Werte | Signifikanz |
| Anzahl der Komplikationen | 38 | 131 | 0,6 | 0,5 | 0 | 0 | 0,746 | n.s. |
| Anzahl Fresh Frozen Plasma Einheiten | 34 | 121 | 13 | 10 | 10 | 8 | 0,267 | n.s. |
| Anzahl Erythrozytenkonzentrate | 34 | 121 | 6 | 4,7 | 5 | 4 | 0,330 | n.s. |
| Postoperative stationäre Tage | 37 | 128 | 21 | 20,3 | 17 | 18 | 0,736 | n.s. |
| Tage auf Intensivstation | 37 | 127 | 1,7 | 1,7 | 1 | 1 | 0,971 | n.s. |
| Operationsdauer in Minuten | 36 | 120 | 303 | 315 | 300 | 320 | 0,643 | n.s. |

Tabelle 31: Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen, und (Intensiv)Stationsaufenthalt in Abhängigkeit von der Lymphonodektomie (=LNE) (Datenbasis Patientinnen ohne Lymphonodektomie n=46; Datenbasis Patientinnen mit Lymphonodektomie n=127; Werte nicht verfügbar n=1)

4.3.9.2. Prognostische Wertigkeit des Lymphknotenbefalls bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit

Abbildung 22 zeigt, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen ohne Lymphknotenbefall nicht signifikant von der mit Lymphknotenbefall unterscheidet (p= 0,9752 , n.s.).

Überleben

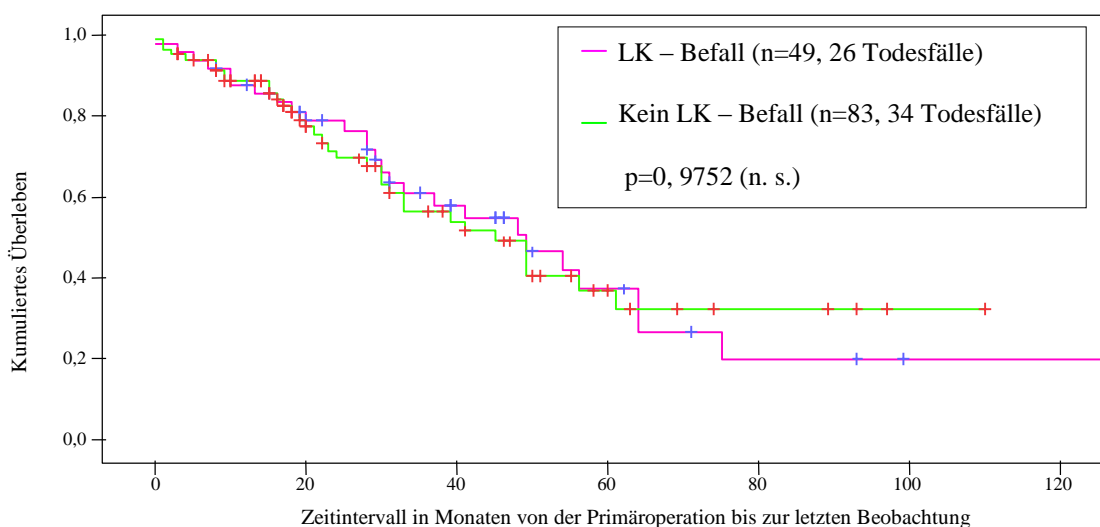


Abbildung 22: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der FIGO III / IV – Patientinnen je nach Lymphknotenbefall; Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=132; Werte nicht verfügbar n=42

Auch die Länge des rezidivfreien Intervalls unterscheidet sich nicht signifikant hinsichtlich des Lymphknotenbefalls (p = 0,4929, n.s.) (Abbildung 23).

Rezidivfreiheit

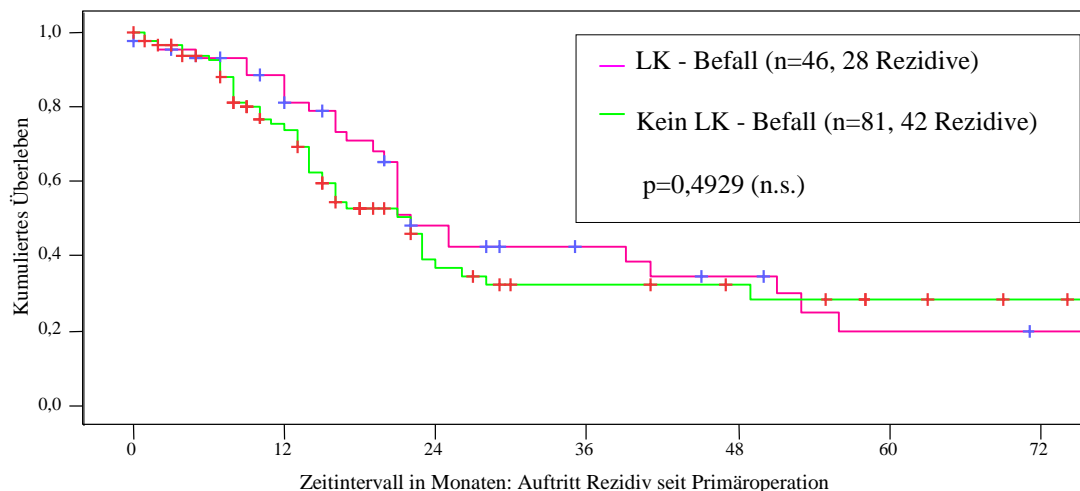


Abbildung 23: Kumulierte Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit der FIGO III / IV – Patientinnen je nach Lymphknotenbefall, Methode nach Kaplan – Meier, Datenbasis n=127

4.3.10. Die Bedeutung der histologischen Subtypen

4.3.10.1. Histologische Gewebetypen je nach FIGO III oder IV

Tabelle 32 zeigt die histologischen Gewebetypen und das Grading von Patientinnen mit Stadium FIGO III und FIGO IV. Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant ($p=0,394$, n. s.).

| Histologischer Subtyp bei Primär - OP | | FIGO III | FIGO IV | Gesamt |
|---------------------------------------|--------|----------|---------|--------|
| | | Anzahl | Anzahl | |
| serös - papillär | Anzahl | 95 | 28 | 123 |
| | % | 71,4 % | 68,3 % | |
| mucinös | Anzahl | 8 | 3 | 11 |
| | % | 6 % | 7,3 % | |
| endometroid | Anzahl | 7 | 2 | 9 |
| | % | 5,3 % | 4,9 % | |
| klarzellig | Anzahl | 3 | 0 | 3 |
| | % | 2,3 % | 0 % | |
| undifferenziert | Anzahl | 4 | 4 | 8 |
| | % | 3,0 % | 9,8 % | |
| keine Angaben | Anzahl | 16 | 4 | 20 |
| | % | 12 % | 9,8 % | |
| Gesamt | Anzahl | 133 | 41 | 174 |
| | % | 100 % | 100 % | |

Tabelle 32: Deskriptive Statistik: histologische Subtypen in Abhängigkeit vom FIGO – Stadium, Datenbasis n=174

4.3.10.2. Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Rezidiv

Der log – rank – Test zeigt, dass der histologische Gewebetyp keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,428$, n.s.) oder auf Rezidivfreiheit hat ($p=0,1246$, n.s.).

4.3.11. Die Bedeutung des Gradings

| Grading | | FIGO III | FIGO IV | Gesamt |
|---------------------------------|--------|----------|---------|--------|
| hochdifferenziert (G1) | Anzahl | 4 | 0 | 4 |
| | % | 3 % | 0 % | |
| mittelgradig differenziert (G2) | Anzahl | 31 | 9 | 40 |
| | % | 23,3 % | 22 % | |
| schlecht differenziert (G3) | Anzahl | 91 | 31 | 122 |
| | % | 68,4 % | 75,6 % | |
| keine Angaben | Anzahl | 7 | 1 | 8 |
| | % | 5,3 % | 2,4 % | |
| Gesamt | Anzahl | 133 | 41 | 174 |
| | % | 100 % | 100 % | |

Tabelle 33: Absolute und relative Häufigkeiten des Gradings des Primärtumors in Abhängigkeit vom FIGO – Stadium, Datenbasis $n=174$

Der Chi² - Test liefert einen p - Wert von 0,566 (n.s.). Auch bezüglich der Verteilung des Gradings des Primärtumors sind keine signifikanten Unterschiede zwischen FIGO III und IV erkennbar.

4.3.12. Die Bedeutung des Tumormarkers CA - 125

4.3.12.1. Vergleich prä - und postoperativer Tumormarkerwerte

In Tabelle 34 sind Minimum und Maximum sowie der Median und die Quartile der Werte des Tumormarkers CA - 125 vor und nach der Primäroperation gegenübergestellt.

| | Datenbasis | fehlend | Minimum | Maximum | Median | CA - 125 > 35 [U / ml] | CA - 125 > 35[U / ml] in % |
|--|------------|---------|---------|---------|--------|------------------------|----------------------------|
| Präoperativer Tumormarker CA - 125 | 157 | 17 | 13 | 20880 | 256 | 150 | 96 % |
| Postoperativer Tumormarker CA - 125 | 147 | 27 | 2 | 14601 | 80 | 122 | 83 % |

Tabelle 34: prä- und postoperativer Tumormarker bei FIGO III / IV - Patientinnen

Der Wilcoxon – Test zeigt einen signifikanten Abfall des Tumormarkers CA – 125 von präoperativ nach postoperativ ($p < 0,0001$, ***).

4.3.12.2. Prognostische Bedeutung des präoperativen Tumormarkers CA - 125 bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit

Zur Berechnung der prognostischen Bedeutung des präoperativen Tumormarkers mittels der Regression nach Cox wurden die Tumormarkerdaten in Kategorien der Breite 100 eingeteilt. (Kategorie 0 = 0 - 100 [U / ml], Kategorie 1 = 101 - 200 [U / ml] usw.)

| Überlebensprädiktiver Faktor | Chi - Quadrat | df | Signifikanz |
|------------------------------|---------------|----|--------------|
| CA - 125 präoperativ | 32,72 | 36 | 0,626 |

Datenbasis n=146, Werte nicht verfügbar n=28 df = degree of freedom

Tabelle 35: Cox - Regression zur prognostischen Relevanz von CA - 125 für das Überleben

| Rezidivprädiktiver Faktor | Chi - Quadrat | df | Signifikanz |
|---------------------------|---------------|----|--------------|
| CA - 125 präoperativ | 41,69 | 35 | 0,203 |

Datenbasis n = 142 Werte, Werte nicht verfügbar n=32 df = degree of freedom

Tabelle 36: Cox - Regression zur prognostischen Relevanz von CA - 125 für Rezidivfreiheit

Wie Tabelle 35 und 36 zeigen, ist der präoperative Tumormarker CA - 125 für eine Überlebens - oder Rezidivprognose nicht relevant, da die Prädiktoren in der Cox - Regressionsanalyse statistisch gesehen nicht signifikant sind (p= 0,626 bzw. p=0,203, n.s.).

4.3.12.3. Prognostische Wertigkeit des Abfalls des Tumormarkers bezüglich Überleben bzw. Rezidivfreiheit

Beim Vergleich zwischen prä - und postoperativen Tumormarkerwert CA - 125 gab es Abfälle von 0 bis fast 100 %. Eine Einteilung der Abfälle in bis 0 %, 0 % - 10 %, 10 % - 20 % usw. ergibt mit der Cox - Regression folgende Werte:

| Überlebensprädiktiver Faktor | Chi - Quadrat | df | Signifikanz |
|--|---------------|----|--------------|
| (CA - 125 prä - CA - 125 post)/ CA - 125 prä | 10,64 | 10 | 0,386 |

Datenbasis n=118, Werte nicht verfügbar n=56 df= degree of freedom

Tabelle 37: Cox - Regression zur prognostischen Relevanz von CA - 125 für das Überleben

| Rezidivprädiktiver Faktor | Chi - Quadrat | df | Signifikanz |
|--|---------------|----|--------------|
| (CA - 125 prä - CA - 125 post)/ CA - 125 prä | 7,738 | 10 | 0,654 |

Datenbasis n=115, Werte nicht verfügbar n=59 df= degree of freedom

Tabelle 38: Cox - Regression zur prognostischen Relevanz von CA - 125 für die Rezidivfreiheit

Anhand der p - Werte erkennt man, dass auch der postoperative CA - 125 - Abfall kein signifikanter Prädiktor für das Überleben bzw. für die Rezidivfreiheit ist (p=0,386, n.s. bzw. p=0,654, n.s.).

4.3.12.4. Präoperativer Cut – off – Wert von CA – 125, um makroskopische Tumorfreiheit vorherzusagen

Tabelle 39 zeigt, dass die Korrelation nach Spearman zwischen der Höhe des präoperativen Tumormarkerwerts und der Chance makroskopische Tumorfreiheit (Operationsergebnis der Primäroperation) zu erreichen, nicht signifikant ist (p=0,320).

Ein Cut - off - Wert ist daher nicht berechenbar.

| | | präoperativer Tumormarker CA - 125 | OP - Ergebnis der Primäroperation |
|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| präoperativer Tumormarker CA - 125 | Korrelationskoeffizient nach Spearman | 1,000 | -0,084 |
| | Signifikanz (2-seitig) | . | 0,320 |
| | Datenbasis | 146 | 142 |
| OP - Ergebnis der Primäroperation | Korrelationskoeffizient nach Spearman | -0,084 | 1,000 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,320 | . |
| | Datenbasis | 142 | 169 |

Tabelle 39: Ergebnisse der Spearman - Korrelation vom präoperativen Tumormarker CA - 125 und makroskopischer Tumorfreiheit

4.3.13. Die Bedeutung der Aszitesmenge

4.3.13.1. Prognostische Bedeutung des Aszites bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit

Es wurde mittels der Cox – Regression untersucht, inwiefern Aszites ein Prognosefaktor für die Überlebenschancen und die Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit der FIGO – III / IV Patientinnen ist, d.h. ob das Vorhandensein von Aszites das Sterberisiko bzw. die Wahrscheinlichkeit, dass ein Rezidiv auftritt erhöht. Hierzu wurden Gruppen gebildet (0 ml, < 500 ml, ≥ 500 ml).

Die Aszitesmenge erlaubt jedoch keine statistisch signifikante Prognose hinsichtlich Überleben und Rezidiv (p=0,738 bzw p=0,925, n.s.).

4.3.13.2. Unterschied der Gruppen hinsichtlich Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage, Operationszeit und makroskopischer Tumorfreiheit

| | Kein Aszites (n=23) | | Aszites < 500 ml (n=40) | | Aszites ≥ 500 ml (n=94) | |
|---------------------------------------|---------------------|-------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
| | Median | 95% - CI | Median | 95% - CI | Median | 95% - CI |
| Komplikationen | 0 | [0; 4] | 0 | [0; 2] | 0 | [0; 4] |
| Fresh Frozen Plasma Einheiten | 12 | [0; 36] | 6 | [0; 36] | 10 | [0; 30] |
| Erythrozytenkonzentrate | 4 | [0; 16] | 4 | [0; 16] | 4 | [0; 15,5] |
| Postoperativer stationärer Aufenthalt | 17 | [9; 69] | 16 | [9; 37] | 18 | [9; 41] |
| Tage auf Intensivstation | 1 | [0; 11] | 1 | [0; 4] | 1 | [0; 7] |
| Operationsdauer in Minuten | 312 | [156; 591] | 310 | [112; 542] | 320 | [122; 500] |
| OP - Ergebnis: | | | | | | |
| Tumorrest | Anzahl (%) | 15 (65,2 %) | Anzahl (%) | 24 (60 %) | Anzahl (%) | 56 (61 %) |
| Kein Tumorrest | Anzahl (%) | 8 (34,8 %) | Anzahl (%) | 16 (40 %) | Anzahl (%) | 35 (39 %) |

Tabelle 40: Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen, und (Intensiv)Stationsaufenthalt in Abhängigkeit von der Aszitesmenge (Datenbasis Patientinnen ohne Aszites n=23; Datenbasis Patientinnen mit Aszites < 500 ml n=40, Datenbasis Patientinnen mit Aszites ≥ 500 ml n=94; Werte nicht verfügbar n=17)

In Tabelle 40 werden die drei Gruppen „kein Aszites“, „Aszites < 500 ml“ und Aszites > 500 ml“ hinsichtlich der Faktoren Komplikationen, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage, Operationszeit und makroskopische Tumorfreiheit miteinander verglichen.

Um die Mediane auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Kategorien zu untersuchen, wurde der Kruskal - Wallis - Test verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 41 dargestellt.

Demnach sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

| | FFP | EK | Postoperativer Aufenthalt | Intensiv-tage | OP - Zeit | Anzahl Komplikationen | OP - Ergebnis |
|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------|--------------|-----------------------|---------------|
| Chi - Quadrat | 2,907 | 1,910 | 0,509 | 5,038 | 1,364 | 1,172 | 0,169 |
| Freiheitsgrade | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Asymptotische Signifikanz | 0,234 | 0,385 | 0,775 | 0,081 | 0,506 | 0,557 | 0,919 |

Tabelle 41: Kruskal - Wallis - Test zur Überprüfung auf Gruppenunterschiede je nach Aszitesmenge, Datenbasis n=157

4.3.14. Die Bedeutung der Erstlinien - Chemotherapie

Die Untersuchungen beschränken sich auf die Patientinnen im FIGO III / IV – Stadium. Die prognostische Wertigkeit der Chemotherapie soll überprüft werden, dazu werden die Patientinnen in taxanhaltige und nicht taxanhaltige Chemotherapie – Gruppen unterteilt. Gesondert werden die Patientinnen ohne Chemotherapie betrachtet (Tabelle 42).

| Chemotherapien | Häufigkeit | Prozent |
|---------------------|------------|---------|
| taxanhaltig | 120 | 69 |
| nicht taxanhaltig | 46 | 26 |
| keine Chemotherapie | 8 | 5 |
| Gesamt | 174 | 100% |

Tabelle 42: Einteilung der Patientinnen nach durchgeführter Chemotherapie; Datenbasis n=174

4.3.14.1. Prognostische Bedeutung der Chemotherapie bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit

Die Gruppe „keine Chemotherapie“ unterscheidet sich signifikant von den anderen beiden Gruppen ($p < 0,0001$, ***, log – rank – Test). Die anderen beiden Gruppen (taxanhaltig versus nicht taxanhaltig) hingegen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,704$, n.s., log – rank – Test) (Abbildung 24).

Es ist also kein Einfluss von Taxanen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nachweisbar.

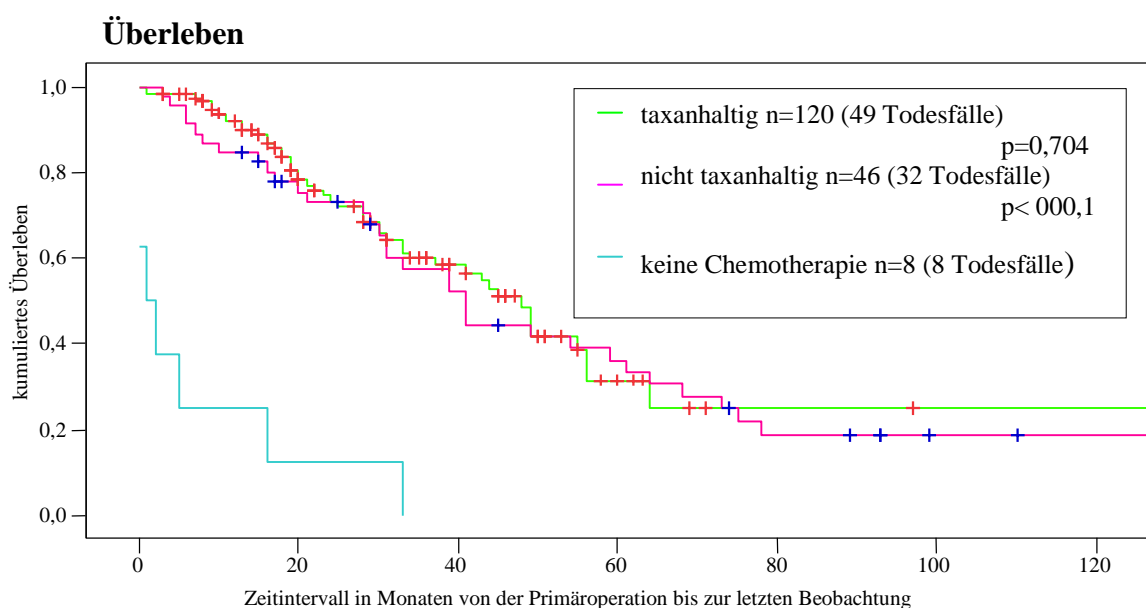


Abbildung 24: Überleben der FIGO III / IV - Patientinnen je nach durchgeführter Chemotherapie (Methode nach Kaplan – Meier, Datenbasis n=174)

Bezüglich der Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit unterscheiden sich die drei Gruppen im FIGO III / IV - Stadium nicht signifikant voneinander (Abbildung 25).

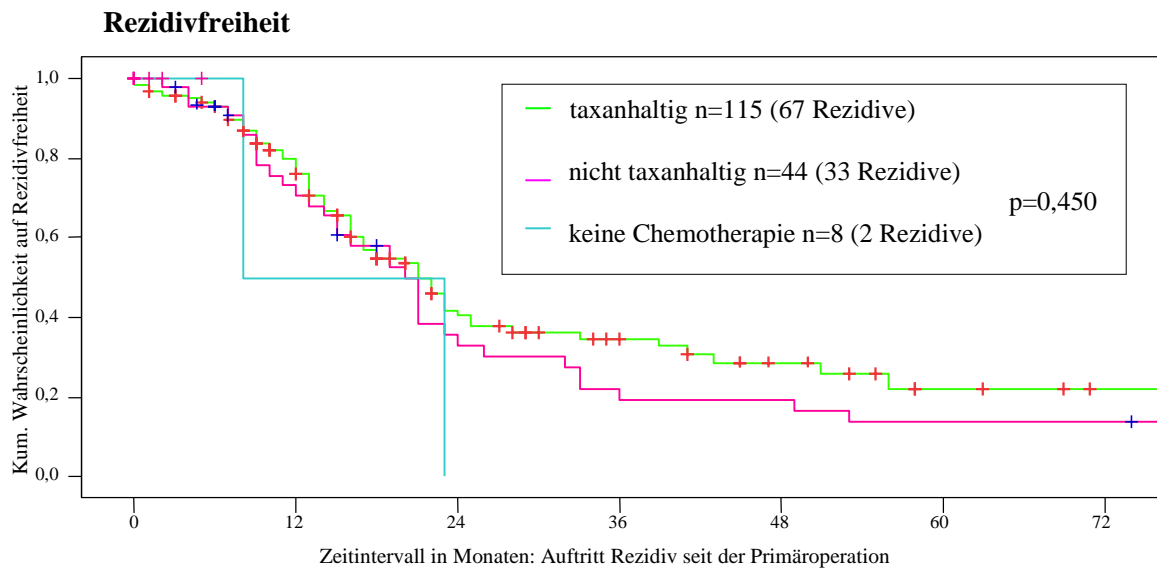


Abbildung 25: Rezidivfreiheit je nach durchgeführter Chemotherapie bei FIGO III / IV – Patientinnen (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=167)

4.3.15. Die Bedeutung des Alters

Zur Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Überlebenswahrscheinlichkeit werden die Patientinnen aus dem FIGO III / IV – Kollektiv in vier Kategorien eingeteilt (bis 40 Jahre, 40 bis 50 Jahre, 50 bis 60 Jahre und über 60 Jahre).

4.3.15.1. Prognostische Bedeutung des Alters bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit

Das Alter der Patientinnen ist kein signifikanter Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit, wie aus Tabelle 43 ersichtlich.

| Überlebensprädiktiver Faktor | Chi - Quadrat | df | Signifikanz |
|------------------------------|---------------|----|--------------|
| Alter | 2,239 | 3 | 0,524 |

Datenbasis n=171; Werte nicht verfügbar n=3 df = degree of freedom

Tabelle 43: Cox - Regression zur prognostischen Relevanz des Alters für das Überleben

Auch der log - rank - Test weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nach (Tabelle 44).

| Alter | < 40 | 41 – 50 | 51 – 60 |
|---------|--------|---------|---------|
| 41 - 50 | 0,5037 | | |
| 51 - 60 | 0,8627 | 0,1492 | |
| > 60 | 0,9804 | 0,1444 | 0,9030 |

Tabelle 44: p - Werte des log - rank - Tests auf Gruppenunterschiede bezüglich Überleben

4.3.15.2. Unterschied der Gruppen hinsichtlich Operationsprozeduren, Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit

Nachfolgend sollen die einzelnen Alterskategorien näher hinsichtlich verschiedener Operationsparameter und -prozeduren beschrieben werden.

Bei den **bis zu 40 – jährigen Patientinnen** (n=18) ist die geringe Anzahl an Oberbaucheingriffen (11,1 %) auffällig.

In der Alterskategorie **40 – 50 Jahre** (n=23) ist die mediane Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten (n=13) und die der postoperativen stationären Tage (n=21) erhöht. Die Anzahl der Darmeingriffe (56,5 %) ist hoch und die meisten Oberbaucheingriffe (30,1 %) sind in dieser Kategorie zu verzeichnen.

Bei den Patientinnen zwischen **50 und 60 Jahren** (n =39) war eine relativ hohe Anzahl an Zwerchfelleingriffen (46,2 %) notwendig, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen.

Die **über 60 – Jährigen** (n=91) wiesen die längste Operationsdauer (320 min) und die häufigsten Darmeingriffe mit 57,1 % auf.

Die verschiedenen Altersgruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander hinsichtlich der operativen Ergebnisse, der Komplikationen und den stationären Aufenthalten (siehe Tabelle 45).

| | FFP | EK | Postoperativer Aufenthalt | Intensiv-tage | OP - Zeit | Anzahl Komplikationen | OP - Ergebnis |
|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------|--------------|-----------------------|---------------|
| Chi - Quadrat | 4,171 | 0,469 | 2,355 | 3,709 | 1,549 | 3,409 | 3,501 |
| Freiheitsgrade | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Asymptotische Signifikanz | 0,244 | 0,926 | 0,502 | 0,295 | 0,671 | 0,333 | 0,321 |

Tabelle 45: Kruskal - Wallis - Test zur Prüfung auf Signifikanzunterschiede je nach Altersgruppe hinsichtlich Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen, und (Intensiv)Stationsaufenthalt und Operationsergebnis (Datenbasis n=171; Werte nicht verfügbar n=3)

4.3.15.3. Korrelation von Alter und Operationsergebnis

Als Zusammenhangsmaß von Alter und die Chance makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, lässt sich der Spearman'sche Korrelationskoeffizient $r = -0,054$ berechnen. Er ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,490$, n.s., χ^2 - Test). Damit ist kein Zusammenhang nachweisbar.

4.3.15.4. Korrelation von Alter und Lymphknotenbefall

Als Zusammenhangsmaß von Alter und Lymphknotenbefall (insgesamt) lässt sich der Kontingenzkoeffizient $r = 0,423$ berechnen. Er ist nicht signifikant ($p = 0,996$, n.s., χ^2 - Test). Damit ist kein Zusammenhang nachweisbar. Auch bezüglich der Lokalisation des Lymphknotenbefalls (pelvin, aortal) ergeben sich keine signifikanten Korrelationen.

4.3.16. FIGO IV - Karzinome

4.3.16.1. Überblick

Wie unter 4.2.5.3. dargestellt, wurden insgesamt 40 Patientinnen in das Stadium FIGO IV eingestuft. Ein zytologisch positiver Pleuraerguss war bei 8 Patientinnen anzutreffen, das entspricht 20 % aller Metastasenorte. 15 % ($n = 6$) der Patientinnen hatten Lebermetastasen; 10 % ($n = 4$) hatten Metastasen jeweils in der Bauchwand, sowie in der Milz oder Pleura in Kombination mit dem Leberparenchym, wobei bei einigen Patientinnen auch mehr als eine Metastase auftrat.

Es soll nun überprüft werden, ob Patientinnen mit zytologisch positivem Pleuraerguss die gleichen Überlebensraten aufweisen, wie Patientinnen mit Organ – Metastasen.

Weiterhin sollen Signifikanzen bezüglich der Überlebens- und Rezidivrate, sowie den Operationsparametern zwischen den FIGO – IV – Patientinnen und den Patientinnen im Stadium FIGO IIIc geprüft werden.

4.3.16.2. Prognostische Bedeutung des zytologisch positiven Pleuraergusses versus viszerale Metastasen hinsichtlich Überleben

FIGO – IV – Patientinnen mit zytologisch positivem Pleuraerguss unterscheiden sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht von Patientinnen mit viszeralen Metastasen ($p = 0,6963$, n.s., log - rank - Test) (Abbildung 26).

Überleben FIGO IV

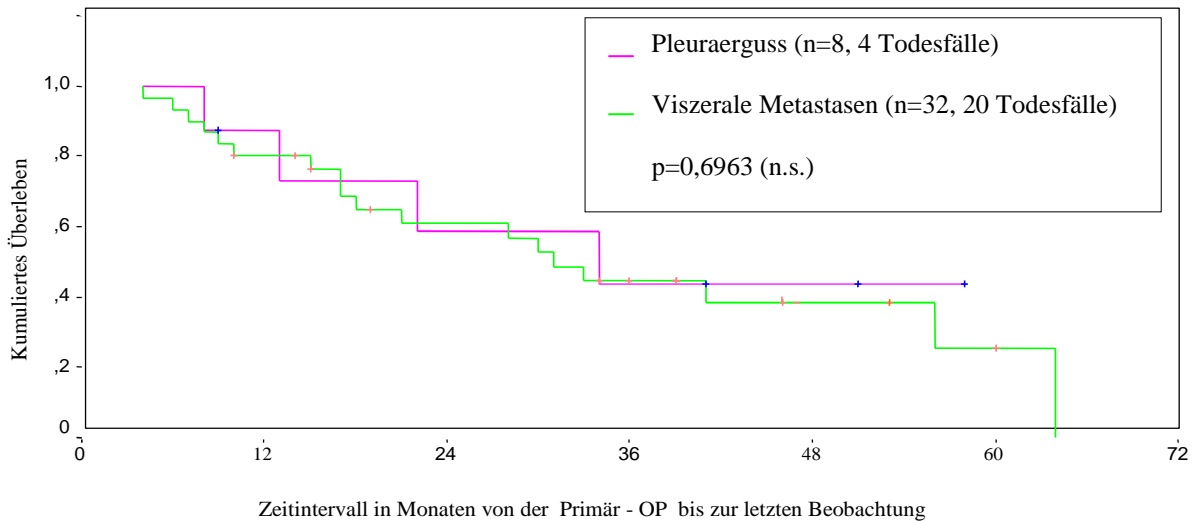


Abbildung 26 : Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patientinnen mit viszeralen Metastasen bzw. zytologisch positivem Pleuraerguss; Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=40

4.3.16.3. Prognostische Bedeutung der Komplikationsrate, Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit für Patientinnen im Stadium FIGO IIIc und FIGO IV

Patientinnen mit FIGO IIIc und FIGO IV werden bezüglich perioperativer Parameter verglichen (Tabelle 46).

| Merkmale der Primär - OP | Mittelwert | | SD | | Minimum | | Maximum | | Median | | Gruppenunterschiede | |
|--------------------------------------|------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|---------------------|-------------|
| | FIGO IIIc | FIGO IV | FIGO IIIc | FIGO IV | FIGO IIIc | FIGO IV | FIGO IIIc | FIGO IV | FIGO IIIc | FIGO IV | p - Werte | Signifikanz |
| Anzahl Komplikationen | 0,53 | 1,22 | 0,97 | 1,5 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 1 | 0,005 | ** |
| Anzahl Fresh Frozen Plasma Einheiten | 10,6 | 9,8 | 9,4 | 8,3 | 0 | 0 | 40 | 28 | 8,5 | 10 | 0,794 | n.s. |
| Anzahl Erythrozytenkonzentrate | 5 | 4,9 | 5 | 4,9 | 0 | 0 | 35 | 24 | 4 | 4 | 0,894 | n.s. |
| Postoperative stationäre Tage | 20 | 19 | 9,5 | 10 | 6 | 2 | 75 | 52 | 17 | 16 | 0,261 | n.s. |
| Tage auf Intensivstation | 1,5 | 2,5 | 2,4 | 5,2 | 0 | 0 | 23 | 29 | 1 | 1 | 0,826 | n.s. |
| Operationsdauer in Minuten | 314 | 309 | 119 | 145 | 47 | 50 | 210 | 615 | 300 | 320 | 0,790 | n.s. |

Tabelle 46: Operationsdauer, Komplikationen, Transfusionen, und (Intensiv)Stationsaufenthalt in Abhängigkeit vom FIGO - Stadium (Datenbasis FIGO IIIc n=115; Datenbasis FIGO IV n=36; Werte nicht verfügbar n=4); p - Werte des Man - Whitney - U - Tests

In Bezug auf die Anzahl der Komplikationen bei der Primäroperation zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,005, **).

4.3.16.4. Überleben und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Stadium FIGO IIIc oder IV

Ein Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten von FIGO IIIc – und FIGO IV – Patientinnen ist in der Kaplan – Meier – Kurve in Abbildung 27 dargestellt. Es zeigt sich ein Trend zugunsten längeren Überlebens im FIGO – Stadium IIIc, der jedoch im untersuchten Kollektiv nicht signifikant ist ($p= 0,0895$, n.s., log – rank – Test).

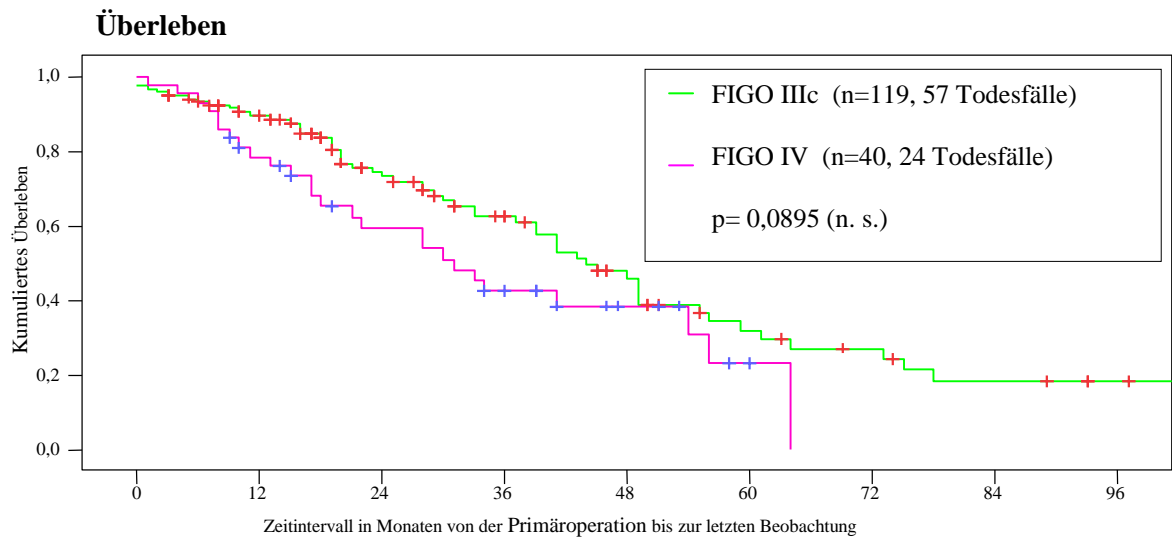


Abbildung 27: kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei FIGO IIIc bzw. IV – Patientinnen ; Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=159

Auch bezüglich der Rezidivfreiheit gibt es keinen signifikanten Unterschied der Gruppen ($p=0,3001$, n.s., log - rank - Test) (Abbildung 28).

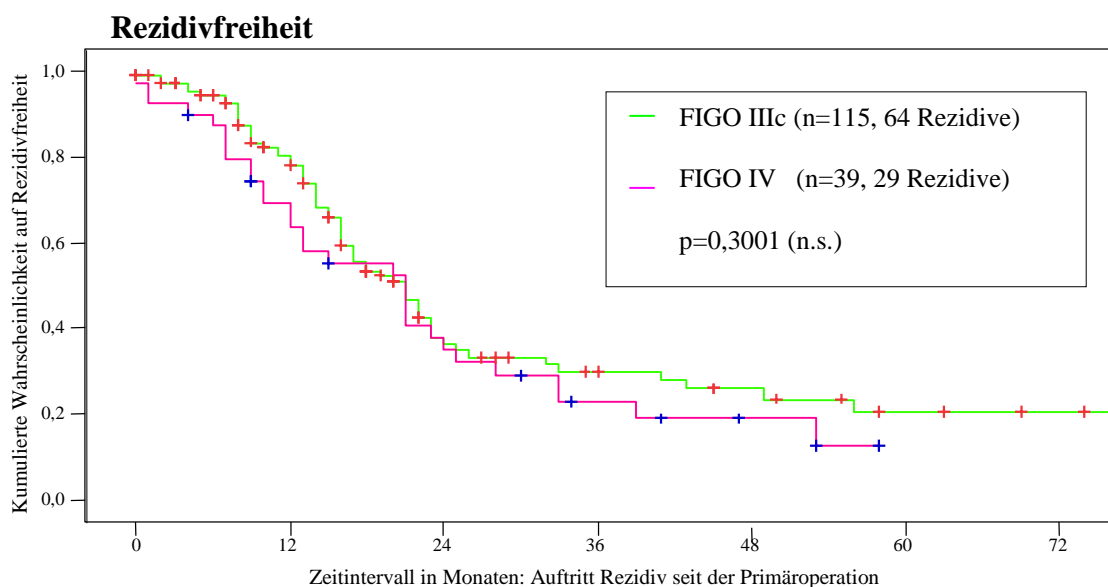


Abbildung 28: kumulierte Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit bei FIGO IIIc und FIGO – IV – Patientinnen; Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n= 154; Werte nicht verfügbar n=1

4.3.16.5. Überleben und Rezidivfreiheit von Patientinnen im Stadium FIGO IIIc im Vergleich zu FIGO IV - Patientinnen mit zytologisch positivem Pleuraerguss

Der Unterschied zwischen FIGO IIIc – Patientinnen und FIGO IV – Patientinnen mit zytologisch positivem Pleuraerguss hinsichtlich Überleben ist nicht signifikant ($p=0,845$, n.s., log - rank - Test) (Abbildung 29). Ebenso zeigte sich bezüglich der Rezidivfreiheit kein signifikanter Unterschied ($p=0,5509$, n.s., log – rank – Test). Dennoch betrug die Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr rezidivfrei zu sein bei FIGO IIIc – Patientinnen 79 %, im Vergleich zu 60 % bei FIGO IV – Patientinnen mit zytologisch positivem Pleuraerguss.

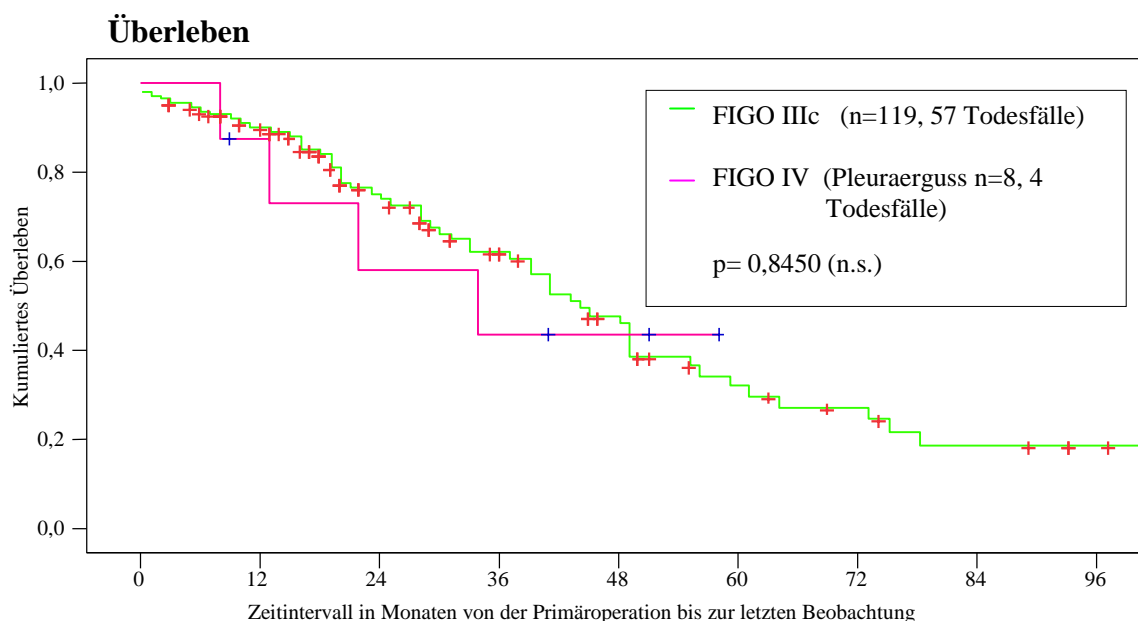


Abbildung 29: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen im FIGO IIIc – Stadium oder im FIGO IV - Stadium mit zytologisch positivem Pleuraerguss; Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=123

4.3.17. Ermittlung von Prognosefaktoren bei FIGO III / IV - Karzinomen

Nachfolgend werden Einflussgrößen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der FIGO III / IV – Patientinnen mittels der Cox – Regression untersucht, dabei wird der Einfluss der Kovariaten gemeinsam betrachtet.

Im ersten Schritt zeigen die Faktoren Makroskopische Tumorfreiheit, Grading und das FIGO – Stadium III einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium.

| Überlebensprädiktiver Faktor | Koeffizient der Regression | P - Wert | Erwartungswert Exp (B) ≈ Hazard Rate | Unteres 95% Konfidenzintervall | Oberes 95% Konfidenzintervall |
|------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Makroskopische Tumorfreiheit | 0,626 | 0,022 (*) | 1,871 | 1,095 | 3,198 |
| Grading | 0,228 | 0,034 (*) | 1,256 | 1,018 | 1,549 |
| Aszites | 0,031 | 0,845 (n.s.) | 1,032 | 0,753 | 1,414 |
| Alter | - 0,014 | 0,257 (n.s.) | 0,986 | 0,962 | 1,010 |
| Präoperativer CA - 125 | 0,000 | 0,959 (n.s.) | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Darmeingriff | 0,222 | 0,119 (n.s.) | 1,249 | 0,944 | 1,652 |
| Zwerchfelleingriff | 0,027 | 0,086 (n.s.) | 1,027 | 0,996 | 1,060 |
| FIGO – Stadium III | - 0,611 | 0,023 (*) | 0,543 | 0,321 | 0,918 |
| Lymphonodektomie | - 0,007 | 0,922 (n.s.) | 0,993 | 0,856 | 1,151 |

Tabelle 47: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse (Cox – Modell, Stufe 1) der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten ab dem Zeitpunkt der Primäroperation für potentielle prognostische Faktoren zur Vorhersage des Sterberisikos (Hazard Rate) (Datenbasis n=153, fehlende Angaben n=21)

Im zweiten Schritt werden diese Faktoren nochmals gesondert betrachtet.

Die multivariate Analyse letztendlich zeigt, dass lediglich die makroskopische Tumorfreiheit als unabhängiger Prädiktor, das Sterberisiko signifikant beeinflusst.

Der Regressionskoeffizient 0,547 mit p=0,013 besagt, dass mit steigendem Tumorrest die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt.

Der Hazard Ratio gibt an, dass die Patientinnen ein 1,728-fach höheres Risiko zu sterben haben, sollten sie einen Tumorrest aufweisen.

Die anderen Faktoren haben in der weiteren Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss mehr, wenngleich der negative Regressionskoeffizient (- 0,426) darauf hinweist, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit FIGO III – Stadium sich vergrößert.

| Überlebensprädiktiver Faktor | Koeffizient der Regression | P - Wert | Erwartungswert Exp (B) ≈ Hazard Rate | Unteres 95% Konfidenzintervall | Oberes 95% Konfidenzintervall |
|------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Makroskopische Tumorfreiheit | 0,547 | 0,013 (**) | 1,728 | 1,123 | 2,660 |
| Grading | 0,072 | 0,346 (n.s.) | 1,070 | 0,930 | 1,231 |
| FIGO – Stadium III | - 0,426 | 0,087 (n.s.) | 0,653 | 0,401 | 1,064 |

Tabelle 48: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse (Cox – Modell, Stufe 2) der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten ab dem Zeitpunkt der Primäroperation für potentielle prognostische Faktoren zur Vorhersage des Sterberisikos (Hazard Rate) (Datenbasis n=169, fehlende Angaben n=5)

4.4. Beschreibung des Kollektivs der rezidivoperierten Patientinnen

4.4.1. Anzahl der Patientinnen und Erkrankungsstadien bei Erstdiagnose

Insgesamt wurden 48 Patientinnen an einem Ovarialkarzinom – Rezidiv operiert. Die Verteilung über die Erkrankungsstadien bei Erstdiagnose zeigt Tabelle 49.

| FIGO - Stadium | Fälle | % |
|----------------|-------|------|
| Ia | 1 | 2 |
| Ib | 0 | 0 |
| Ic | 3 | 6 |
| IIa | 2 | 4 |
| IIb | 0 | 0 |
| IIc | 3 | 6 |
| IIIa | 2 | 4 |
| IIIb | 3 | 6 |
| IIIc | 27 | 55 |
| IV | 7 | 15 |
| Gesamt | 48 | 100% |

Tabelle 49: Anzahl der Patientinnen mit Rezidiv - OP und FIGO – Stadium bei Erstdiagnose

4.4.2. Alter der Patientinnen

Abbildung 30 zeigt die Altersverteilung der rezidivoperierten Patientinnen.

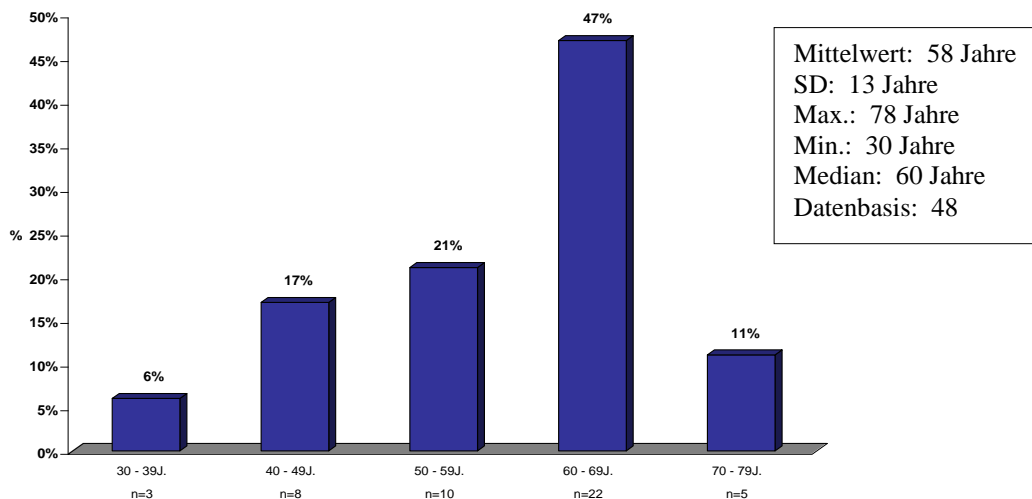


Abbildung 30: Altersverteilung der Patientinnen mit Rezidiv

4.4.3. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 13 Monate und reichte von 1 – 100 Monaten ab Rezidivoperation.

4.4.4. Durchgeführte OP - Prozeduren

Tabelle 50 gibt einen Überblick über die durchgeführten OP – Prozeduren im Rahmen der Rezidivoperationen und stellt sie den Prozeduren aus dem FIGO III / IV - Kollektiv der Primäroperation gegenüber (siehe unter 4.2.2.).

| OP - Prozeduren | % bei Rezidivoperation | % bei Primäroperation (FIGO III / IV) |
|--------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Darmanastomosen | 43 % | 61 % |
| Zwerchfelleingriff | 16 % | 41 % |
| Oberbaucheingriff | 27 % | 25 % |
| Lymphonodektomie | 39 % | 73 % |
| Gesamt | n=48 | n=174 |

Tabelle 50: Vergleich der FIGO III / IV - Patientinnen und rezidivoperierten Patientinnen hinsichtlich OP – Prozeduren

Die Tabelle 51 listet einzelne Details der jeweiligen Eingriffe auf.

| Lymphonodektomie | n | % |
|---------------------------------|----|-------|
| nein | 28 | 61 |
| pelvin beidseits | 2 | 4 |
| paraaortal beidseits | 3 | 7 |
| pelvin + paraaortal ipsilateral | 4 | 9 |
| pelvin + paraaortal beidseits | 6 | 13 |
| pelvin ipsilateral | 1 | 2 |
| LK - Sampling | 2 | 4 |
| Gesamt | 46 | 100 % |

| Zwerchfelleingriff | n | % |
|--------------------|----|-------|
| nein | 37 | 84 |
| beidseits | 2 | 5 |
| rechts | 5 | 11 |
| Gesamt | 44 | 100 % |

| Darmanastomosen | n | % |
|-----------------|----|-------|
| nein | 27 | 57 |
| eine | 13 | 28 |
| zwei oder mehr | 6 | 13 |
| Enterostoma | 1 | 2 |
| Gesamt | 47 | 100 % |

| Oberbaucheingriff | n | % |
|-------------------|----|-------|
| nein | 33 | 73 |
| ja | 12 | 27 |
| Gesamt | 45 | 100 % |

Tabelle 51: Details der durchgeführten Rezidivoperationen

4.4.4.1. Vergleich bezüglich Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Intensivtage und Operationszeit

| | Mittelwert | | SD | | Minimum | | Median | | Maximum | | Datenbasis | |
|---|------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|
| | Primär-OP | Rezidiv-OP | Primär-OP | Rezidiv-OP | Primär-OP | Rezidiv-OP | Primär-OP | Rezidiv-OP | Primär-OP | Rezidiv-OP | Primär-OP | Rezidiv-OP |
| OP - Zeit (Minuten) | 338 | 229 | 120 | 133 | 47 | 30 | 340 | 225 | 615 | 610 | 153 | 33 |
| Tage auf Intensivstation | 1,9 | 1,7 | 3,3 | 1,8 | 0 | 0 | 1 | 1 | 29 | 9 | 168 | 41 |
| gesamter postoper. stationärer Aufenthalt (Tage) | 23 | 22 | 10 | 16 | 2 | 2 | 20 | 23 | 75 | 60 | 169 | 41 |
| Anzahl der Erythrozytenkonzentrate | 5,9 | 4,8 | 5,3 | 4,7 | 0 | 0 | 5 | 4 | 35 | 25 | 155 | 31 |
| Anzahl der Fresh Frozen Plasma Einheiten | 11,8 | 6 | 10,7 | 8,1 | 0 | 0 | 10 | 3 | 74 | 36 | 155 | 31 |

Tabelle 52: Operationsdauer, Transfusionen und (Intensiv)Stationsaufenthalt der Rezidivoperation im Vergleich zur Primäroperation

4.4.4.2. Postoperativer Tumorrest

Der Tumorrest nach Rezidivoperation ist in Abbildung 31 aufgeführt.

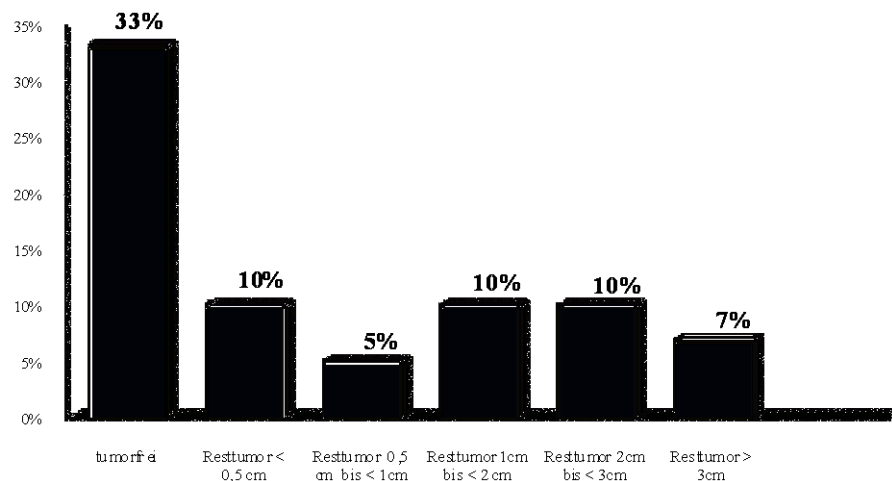


Abbildung 31: Verbliebene Resttumorgrößen nach Rezidivoperation (Datenbasis n=48; Werte nicht verfügbar n=12 (25 %))

4.4.5. Histopathologische Merkmale des Sekundärtumors

4.4.5.1. Histologische Subtypen und histologisches Grading der Rezidivtumoren

Abbildung 32 zeigt die histologischen Subtypen und das Grading der Rezidivtumore.

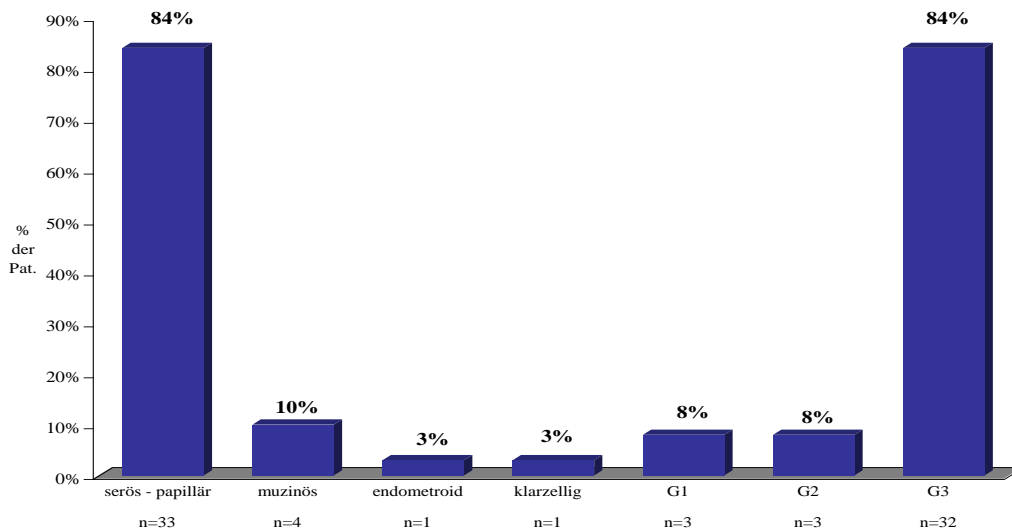


Abbildung 32: Häufigkeiten der unterschiedlichen Gewebetypen der Ovarialkarzinomrezidive (Datenbasis n=39; Werte nicht verfügbar n=9:) und Grading des Sekundärtumors (Datenbasis n=38; Werte nicht verfügbar n=10)

4.4.5.2. Lymphknotenbefall bei der Rezidivoperation

Tabelle 53 führt Art und Anzahl der entnommenen und befallenen Lymphknoten bei der Rezidivoperation auf.

| | Mittelwert | SD | Min. | Median | Max. | Datenbasis |
|-------------------------------|------------|-------|------|--------|------|------------|
| Entnahme LK pelvin | 2,19 | 6,01 | 0 | 0 | 24 | 47 |
| Befall LK pelvin | 0,77 | 2,83 | 0 | 0 | 15 | 47 |
| Entnahme LK paraaortal | 1,32 | 5,06 | 0 | 0 | 31 | 47 |
| Befall LK paraaortal | 0,64 | 3,23 | 0 | 0 | 22 | 47 |
| Entnahme LK sonstige | 1 | 5,78 | 0 | 0 | 40 | 47 |
| Befall LK sonstige | 0,09 | 0,35 | 0 | 0 | 2 | 47 |
| Entnahme LK insgesamt | 5,62 | 14,76 | 0 | 0 | 80 | 47 |
| Befall LK insgesamt | 1,85 | 4,88 | 0 | 0 | 22 | 47 |

Tabelle 53: Lymphknotenbefall bei der Rezidivoperation (deskriptive Statistiken)

4.4.5.3. Aszitesmenge bei der Rezidivoperation

Abbildung 33 zeigt die Verteilung der Aszitesmenge bei den rezidivoperierten Patientinnen.

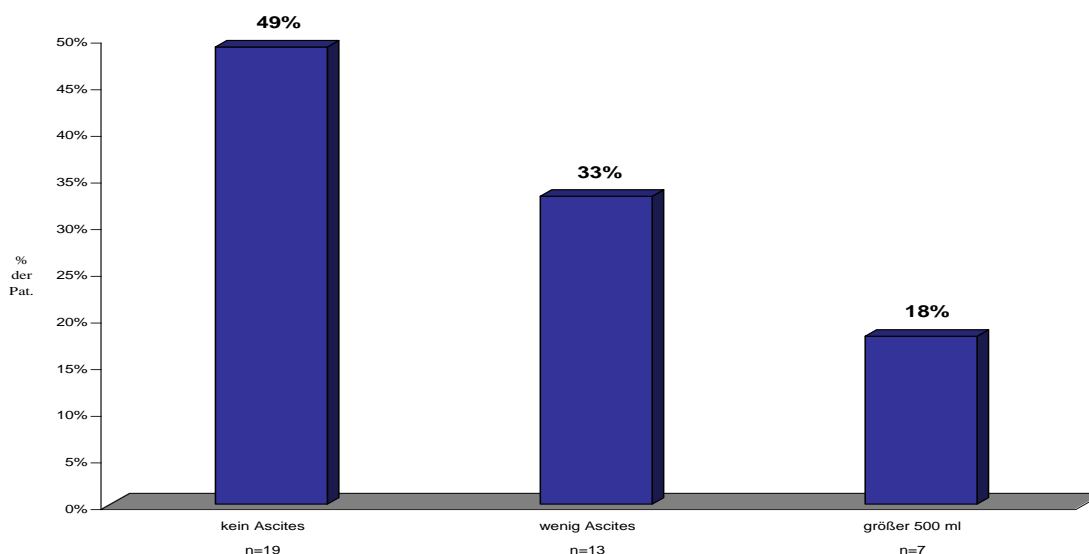


Abbildung 33: Aszitesmenge zum Zeitpunkt der Rezidivoperation (Datenbasis n=39; Werte nicht verfügbar n=9)

4.4.5.4. Lokalisation der Rezidive

Tabelle 54 beschreibt die Lokalisation der Ovarialkarzinom – Rezidive.

| Lokalisation des Rezidivs | Patientenanzahl | % |
|---------------------------|-----------------|------|
| Dünndarm | 8 | 22 % |
| Mesenterium | 7 | 19 % |
| Leber | 6 | 16 % |
| Colon transversum | 6 | 16 % |
| kleines Becken | 5 | 14 % |
| Vagina | 4 | 11 % |
| Bauchwand | 4 | 11 % |
| Pankreas | 4 | 11 % |
| Sigma | 3 | 8 % |
| Blase | 3 | 8 % |
| Magen | 3 | 8 % |
| Milz | 3 | 8 % |
| Lymphknoten paraaortal | 3 | 8 % |
| Zwerchfell | 2 | 5 % |
| Rektum | 2 | 5 % |
| Omentum minus | 2 | 5 % |
| Lymphknoten iliakal | 1 | 3 % |
| Lymphknoten inguinal | 1 | 3 % |
| Haut | 1 | 3 % |

Werte nicht verfügbar n=11; Mehrfachnennungen waren möglich; Datenbasis n=37

Tabelle 54: Lokalisation der Rezidive zum Zeitpunkt der Rezidivoperation

4.4.6. Komplikationen bei der Rezidivoperation

In Tabelle 55 sind die aufgetretenen Komplikationen aufgelistet. Die Komplikationsrate der rezidivoperierten Patientinnen lag insgesamt bei 44 %. Die Mortalitätsrate lag bei 2 %, d.h. eine Patientin verstarb innerhalb von 30 Tagen nach der Rezidivoperation (infolge einer Lungenembolie).

| Komplikationen | Patientinnen | % |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| keine Komplikation | 27 | 56 % |
| Nachblutung | 3 | 6 % |
| Subileus | 3 | 6 % |
| Wundheilungsstörungen | 3 | 6 % |
| Darmverletzung intraoperativ | 3 | 6 % |
| Temperatur > 38,5° | 2 | 4 % |
| Fieber > 6 Tage | 2 | 4 % |
| Relaparatomie | 2 | 4 % |
| Lungenembolie | 2 | 4 % |
| intraabdominaler Abszess | 2 | 4 % |
| sonstige Komplikationen | 2 | 4 % |
| Lymphozele | 1 | 2 % |
| Dekubitus / Koagulationsnekrose | 1 | 2 % |
| AP - Anlage | 1 | 2 % |
| Nahtinsuffizienz | 1 | 2 % |
| Darmfistel | 1 | 2 % |
| Diarrhöe | 1 | 2 % |
| Darmperforation postoperativ | 1 | 2 % |
| Ileus | 1 | 2 % |
| Pleuraerguss | 1 | 2 % |
| Harnwegsinfektion | 1 | 2 % |
| Candidiasis (Wunde) | 1 | 2 % |
| Tod postoperativ | 1 | 2 % |

Datenbasis n=48; Mehrfachnennungen waren möglich

Tabelle 55: Überblick über die Komplikationen bei der Rezidivoperation

4.4.6.1. Vergleich der Komplikationen bei der Rezidivoperation und der Primäroperation von Patientinnen im FIGO - Stadium III / IV

Abbildung 34 vergleicht die Komplikationen bei Primäroperation von FIGO III / IV – Patientinnen mit den rezidivoperierten Patientinnen.

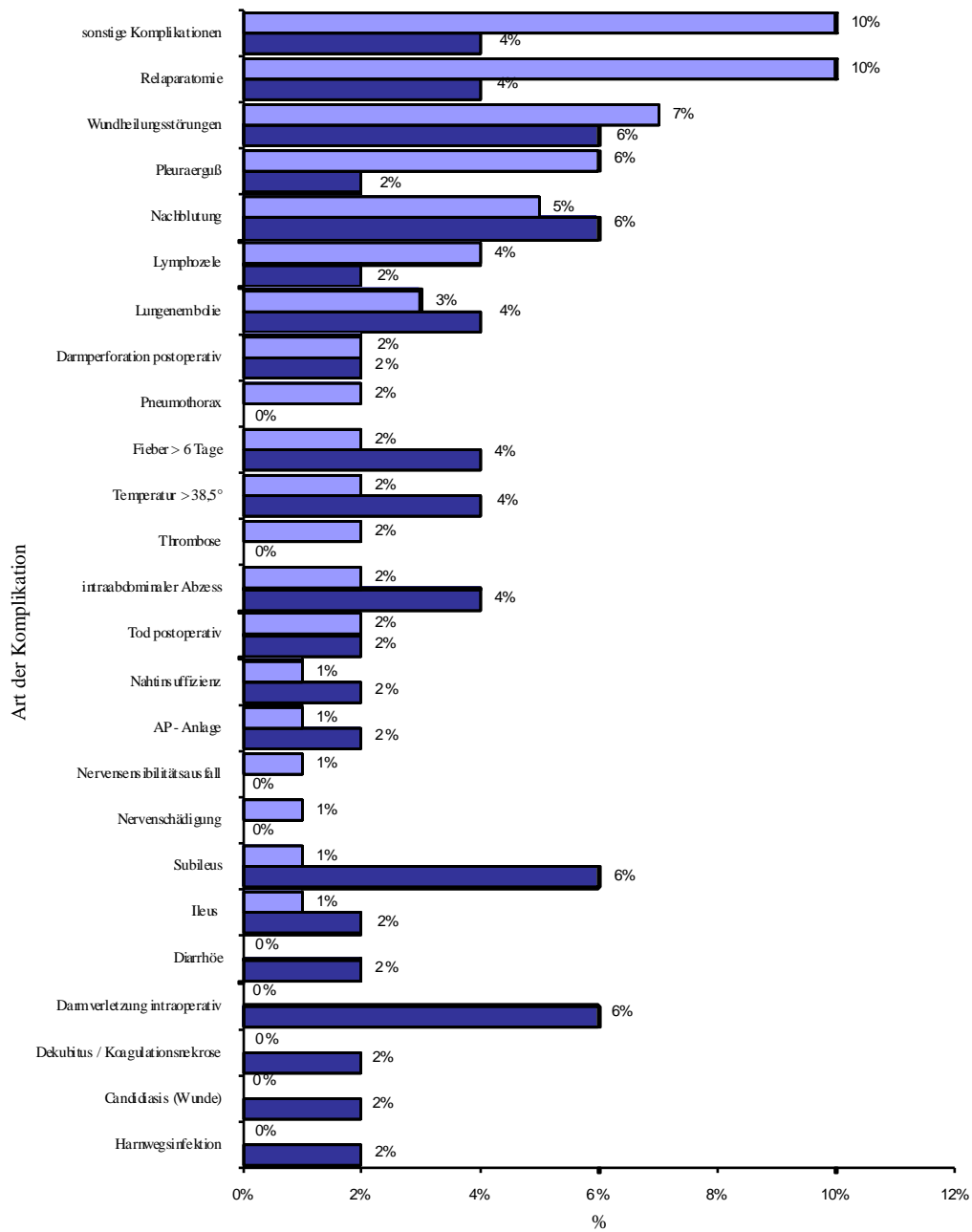


Abbildung 34: Vergleich der Komplikationen bei Primäroperation von FIGO III / IV – Patientinnen; Datenbasis n=174; hellblauer Balken) und Rezidivoperation (Datenbasis n=48; dunkelblauer Balken); unter „sonstige Komplikationen“ sind Sepsis, Kreislaufinsuffizienz und Niereninsuffizienz summiert.

4.4.7. Zweitlinien – Chemotherapie

Die Art der Zweitlinien – Chemotherapie nach Rezidivoperation ist in Tabelle 56 aufgeführt.

| Art der Chemotherapie | % | Datenbasis |
|-------------------------------------|-------|------------|
| Carboplatin mono | 25 % | 12 |
| Carboplatin / Paclitaxel | 19 % | 9 |
| Carboplatin / Cyclophosphamid | 13 % | 6 |
| Treosulfan oral | 6 % | 3 |
| Treosulfan i.v. | 6 % | 3 |
| Topotecan | 4 % | 2 |
| Cisplatin mono | 4 % | 2 |
| Pegyliertes liposomales Doxorubicin | 4 % | 2 |
| Cyclophosphamid / Paclitaxel | 2 % | 1 |
| Hochdosis - Chemotherapie | 2 % | 1 |
| keine Chemotherapie | 15 % | 7 |
| Gesamt | 100 % | 48 |

Tabelle 56: Zweitlinien – Chemotherapie der rezidivoperierten Patientinnen

4.4.8. Tumormarkerwert CA – 125 beim Rezidivauftritt

Tabelle 57 beschreibt die Tumormarker – Werte der rezidivoperierten Patientinnen bei Rezidivauftritt.

| Tumormarker | Min. [U/ml] | Median [U/ml] | Max. [U/ml] | Datenbasis | Anzahl CA - 125 > 35 [U/ml] | CA - 125 >35 [U/ml] in % |
|-----------------|-------------|---------------|-------------|------------|-----------------------------|--------------------------|
| CA – 125 [U/ml] | 6,0 | 212 | 3866 | 36 | 30 | 81 % |

Werte nicht verfügbar n=12

Tabelle 57: Tumormarkerwert CA – 125 [U / ml] zum Zeitpunkt des Rezidivauftritts

4.4.9. Länge des rezidivfreien Intervalls von der Primäroperation bis zum ersten Rezidivauftritt

Die Tabelle 58 beschreibt das rezidivfreie Intervall vor Rezidivauftritt.

| | Min. | Median | Max. | Datenbasis |
|----------------------------------|------|--------|------|------------|
| Rezidivfreies Intervall (Monate) | 5 | 18 | 100 | 46 |

Tabelle 58: Länge des rezidivfreien Intervalls (definiert als Zeitraum von der Primär - operation bis zum ersten Rezidivauftritt)

4.4.10. Länge des progressionsfreien Intervalls von der Rezidivoperation bis zum zweiten Rezidivauftritt

Tabelle 59 beschreibt die Länge des progressionsfreien Intervalls nach der Rezidivoperation bis zum erneuten Rezidivauftritt.

| | Mittelwert | Min. | Median | Max. | SD | Datenbasis |
|----------------------------------|------------|------|--------|------|-----|------------|
| Rezidivfreies Intervall (Monate) | 7 | 1 | 8,5 | 35 | 8,3 | 32 |

Tabelle 59: Länge des rezidivfreien Intervalls in Monaten (definiert als Zeitraum von der Rezidivoperation bis zum zweiten Rezidivauftritt)

4.4.11. Rezidivauftritt nach der Rezidivoperation

Bei 32 der 48 an einem Rezidiv operierten Patientinnen trat im Beobachtungszeitraum ein erneutes Rezidiv auf.

4.5. Analyse der Rezidivoperationen

4.5.1. Überlebenszeit und Rezidivfreiheit nach der Rezidivoperation (Methode nach Kaplan – Meier)

Überleben

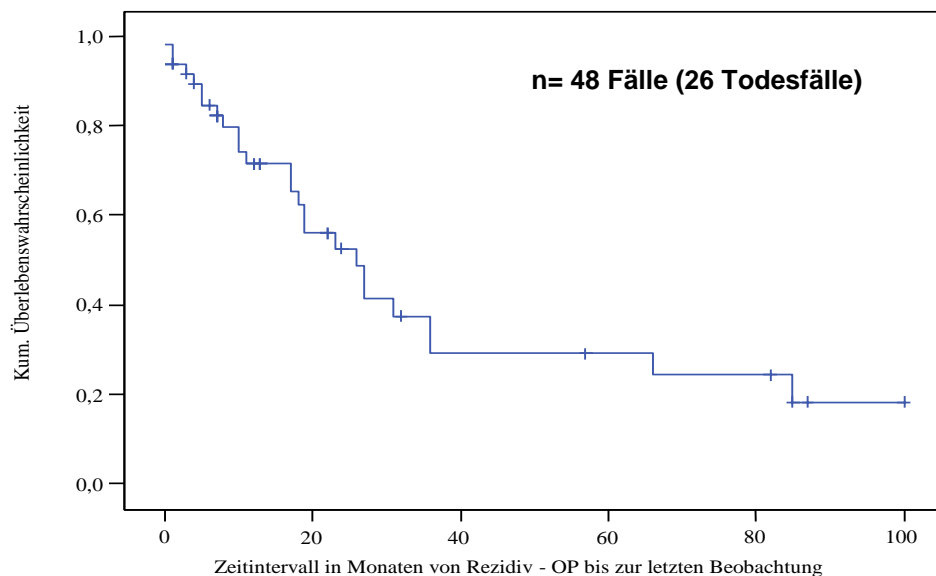


Abbildung 35: Überleben der rezidivoperierten Patientinnen (Methode nach Kaplan – Meier)

Tabelle 60 und Abbildung 35 beschreiben das Gesamtüberleben (im Median 26 Monate) der an Ovarialkarzinom – Rezidiv operierten Patientinnen, Tabelle 61 und Abbildung 36 das progressionsfreie Überleben (im Median 22 Monate).

| Überlebensstatus | | | | | |
|---|-------------------------|-------------|---------------------|----------------|----------------|
| Fälle insgesamt | davon Todesfälle | % | davon lebend | % | |
| n=48 | 26 | 54 % | 22 | 46 % | |
| kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahre | 2 Jahre | 3 Jahre |
| 66 Monate | 26 Monate | 10 Monate | 72 % | 53 % | 49 % |
| SD 24 | SD 4,7 | SD 4 | SD 7 % | SD 8,5 % | SD 8,6 % |

Tabelle 60: Überleben der rezidivoperierten Patientinnen (Datenbasis n=48; Berechnung nach der Methode von Kaplan – Meier; Zeitangaben in Monaten)

Rezidivfreiheit

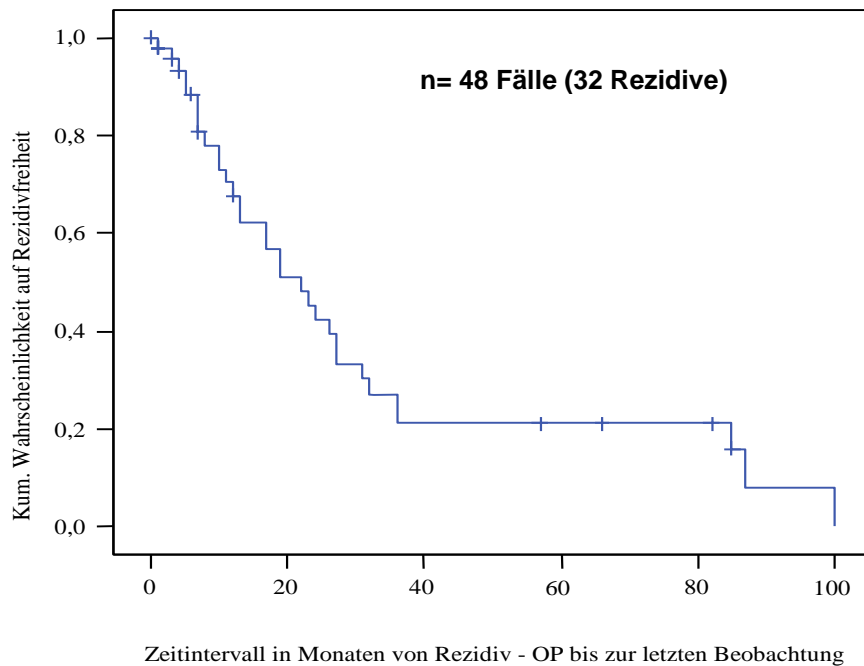


Abbildung 36: Rezidivfreiheit der rezidivoperierten Patientinnen (Methode nach Kaplan – Meier)

| Rezidivstatus | | | | | |
|---|---------------------------|-------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Fälle insgesamt | davon Rezidivfälle | % | davon ohne Rezidiv | % | |
| n=48 | 32 | 67 % | 16 | 33 % | |
| kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit | | | | | |
| 25 % | 50 % | 75 % | 1 Jahre | 2 Jahre | 5 Jahre |
| 36 Monate | 22 Monate | 10 Monate | 68 % | 42 % | 21 % |
| SD 26 | SD 3,96 | SD 2,64 | SD 7,4 % | SD 8,2 % | SD 7 % |
| | | | | | SD 0 % |

Tabelle 61: Erneute Rezidivauftritte bei rezidivoperierten Patientinnen (Datenbasis n=48; Berechnung nach der Methode von Kaplan – Meier; alle Zeitangaben in Monaten)

4.5.2. Länge des rezidivfreien Intervalls hinsichtlich Überleben in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivauftritts nach der Primäroperation

Abbildung 37 gibt die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der rezidivoperierten Patientinnen mit Früh- und Spätrezidiven nach der Primäroperation wieder.

Patientinnen mit einem progressionsfreien Intervall von mehr als 18 Monaten nach der Primäroperation haben im Medianen eine um 26 Monate (63 Monate versus 37 Monate) größere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patientinnen mit Frührezidiv. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,001$, ***, log – rank – Test).

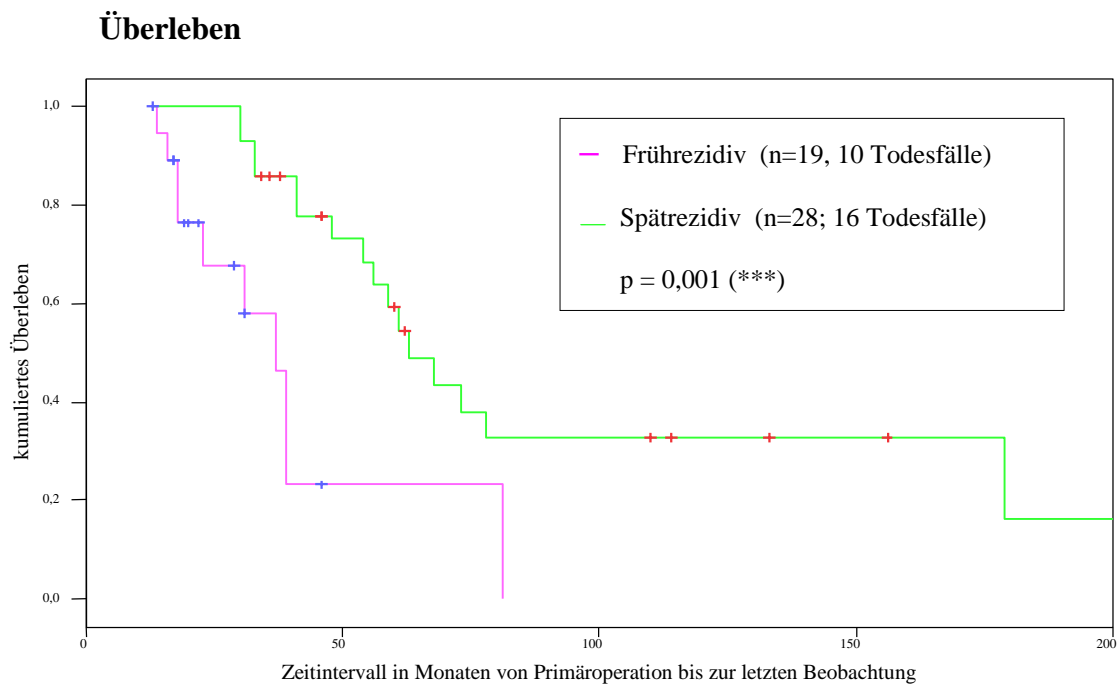


Abbildung 37: Überleben der rezidivoperierten Patientinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivauftrittes nach der Primäroperation (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis $n=47$, Werte nicht verfügbar $n=1$; grüne Linie = Rezidivauftritt seit Primäroperation größer 18 Monate, pinke Linie = Rezidivauftritt seit Primäroperation kleiner gleich 18 Monate)

4.5.3. Überleben und erneuter Progress in Abhängigkeit vom Ausmaß der Tumorreduktion bei der Rezidivoperation

4.5.3.1. Überleben und progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom Tumorrest (tumorfrei vs. Tumorrest)

Abbildung 38 zeigt das Gesamtüberleben der Patientinnen, die bei der Rezidivoperation tumorfrei operiert werden konnten im Vergleich zu den Patientinnen mit postoperativem Resttumor.

Überleben

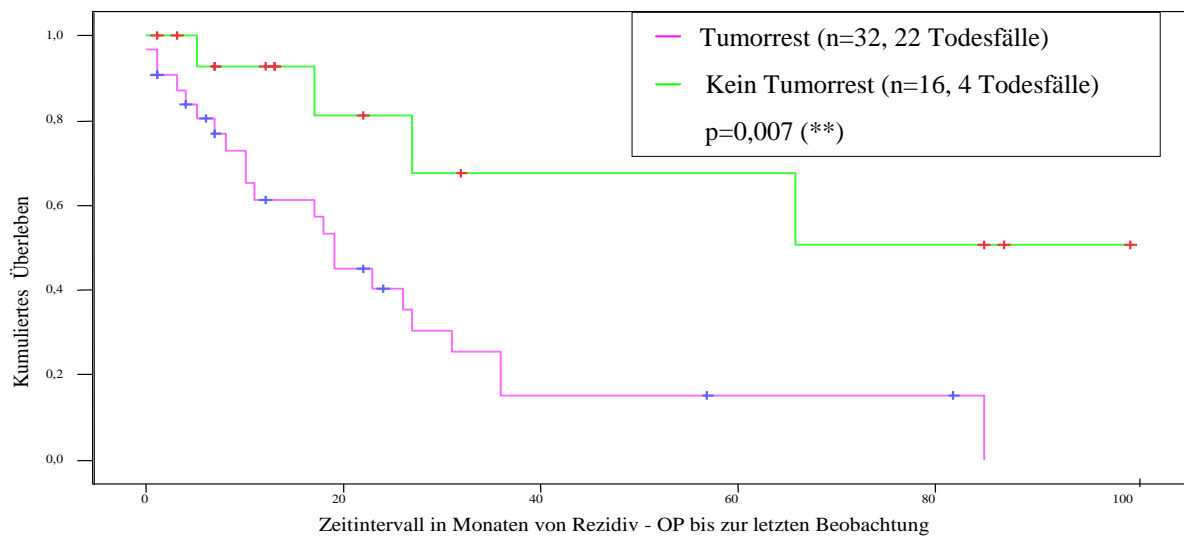


Abbildung 38: Überleben der rezidivoperierten Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumorrest (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=48)

Rezidivfreiheit

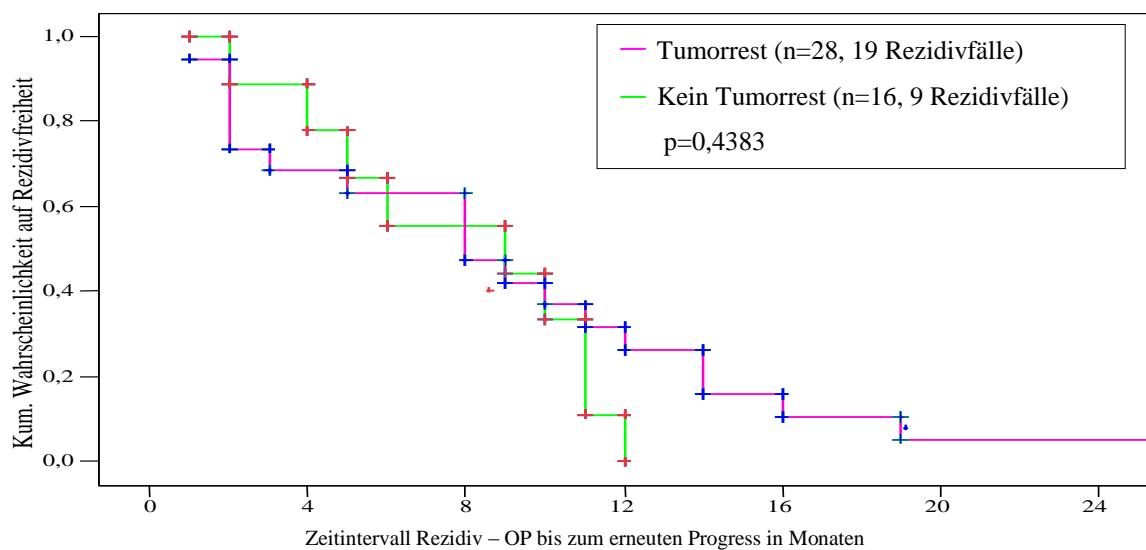


Abbildung 39: Progressionsfreiheit in Abhängigkeit vom Tumorrest im Zeitintervall bis zum erneuten Rezidivauftritt (Kaplan – Meier – Kurve; Datenbasis n=44)

In Abbildung 39 ist das progressionsfreie Überleben der beiden Kollektive aufgeführt.

4.5.3.2. Schwellenwertanalyse

Es soll geprüft werden, ob das Überleben oder die Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit ab einem bestimmten Schwellenwert sich signifikant verschlechtert bzw. gleichbleibend ist.

Tabelle 62 zeigt die Chi² - und p - Werte des log - rank - Tests für die Schwellenwerte 0, 5, 10 und 20 mm hinsichtlich **Überleben**.

| Schwellenwertanalyse | Überleben | | Datengrundlage (absolute Zahl) |
|----------------------|------------------|--------------|--------------------------------|
| | Chi ² | p - Wert | < : > |
| 0 mm vs. > 0 mm | 4,55 | 0,033 | 16 : 20 |
| bis 5 mm vs. > 5 mm | 5,039 | 0,025 | 22 : 14 |
| bis 1 cm vs. > 1 cm | 1,296 | 0,255 | 26 : 10 |
| bis 2 cm vs. > 2 cm | 2,688 | 0,101 | 31 : 5 |

Tabelle 62: Ergebnisse der Schwellenwertanalyse mittels log - rank - Tests bezüglich der Tumorrestgrößen in mm hinsichtlich Überleben (Datenbasis n=36, keine Angaben n=12)

Der größte Chi² - Wert mit signifikantem p -Wert (p=0,025, *, log - rank - Test) gehört zum Schwellenwert 5 mm und wird im Folgenden als sinnvollster Schwellenwert behandelt.

Hinsichtlich der **Rezidivfreiheit**, erhält man folgende Chi² - und p - Werte der log - rank - Tests für die Schwellenwerte 0, 5, 10 und 20 mm, wie Tabelle 63 zeigt.

| Schwellenwertanalyse | Rezidivfreiheit | | Datengrundlage (absolute Zahl) |
|----------------------|------------------|---------------|--------------------------------|
| | Chi ² | p - Wert | < : > |
| 0 mm vs. > 0 mm | 0,60 | 0,4383 | 17:27 |
| bis 5 mm vs. > 5 mm | 6,76 | 0,0093 | 32:12 |
| bis 1 cm vs. > 1 cm | 3,03 | 0,0820 | 35 : 9 |
| bis 2 cm vs. > 2 cm | 0,02 | 0,8774 | 43 : 1 |

Tabelle 63: Ergebnisse der Schwellenwertanalyse mittels log - rank - Tests bezüglich der Tumorrestgrößen hinsichtlich Rezidivfreiheit (Datenbasis n=44)

Auch hier liefert eine Schwelle von 5 mm den kleinsten p - Wert und gleichzeitig den größten Chi² - Wert (p=0,0093, **, log - rank - Test). Bezüglich der Länge des rezidivfreien Intervalls nach der Rezidivoperation ist also auch hier eine Unterteilung der Patientinnen in „Tumorrest ≤ 5 mm“ gegen „Tumorrest > 5 mm“ am sinnvollsten.

4.5.3.2.1. Überleben in Abhängigkeit von der Resttumorgröße (bis zu 5mm vs. größer 5mm)

Die kumulierten Überlebenschancen der Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumorrest („≤ 5 mm“ und ab „Tumorrest > 5 mm“) weisen einen signifikanten Unterschied auf

($p=0,025$, *, log – rank – Test) (Abbildung 40), d.h. die Überlebenschance der Patientinnen mit geringerer Resttumorgröße ist signifikant höher.

Überleben

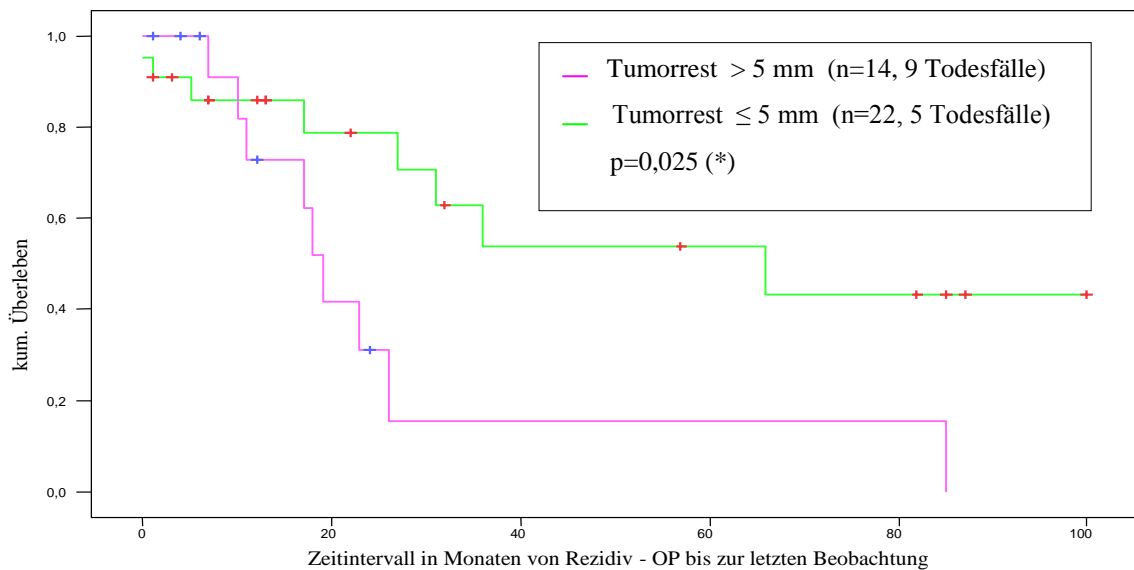


Abbildung 40: kumulierte Überlebenschancen der rezidivoperierten Patientinnen in Abhängigkeit von der Resttumorgröße (kleiner gleich 5 mm versus größer 5 mm); (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=36)

4.5.3.2.2. Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Resttumorgröße (bis zu 5mm vs. größer 5mm)

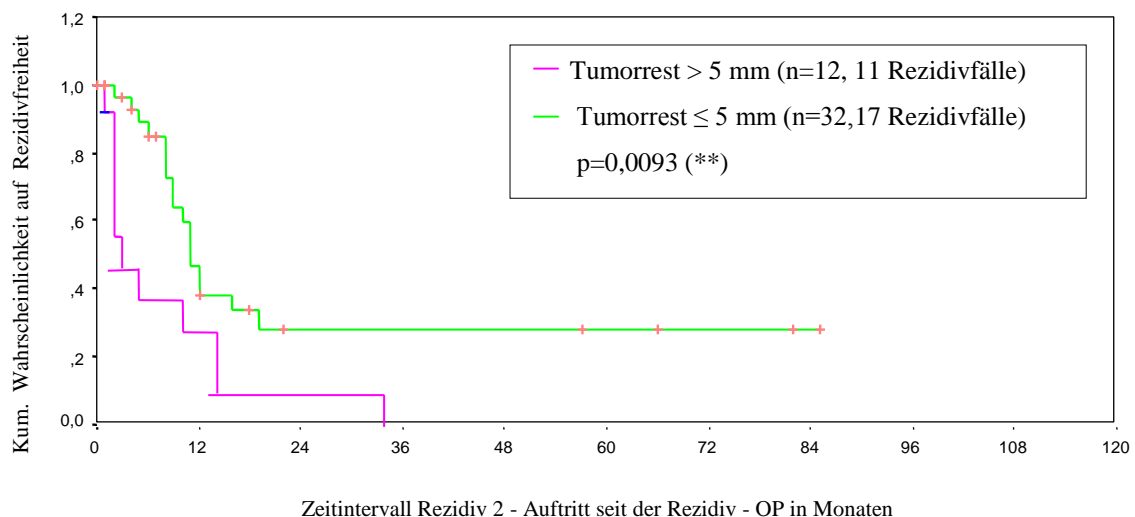


Abbildung 41: kumulierte Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit der rezidivoperierten Patientinnen je nach Resttumorgröße (kleiner gleich 5 mm versus größer 5 mm); (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=44)

Eine Unterscheidung nach Resttumorgröße „≤ 5 mm“ und „> 5 mm“ stellt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivraten dar ($p=0,0093$, **, log – rank – Test) (Abbildung 41).

4.5.4. Überleben in Abhängigkeit vom Darmeingriff bei rezidivoperierten Patientinnen

Hinsichtlich eines Darmeingriffs bei der Rezidivoperation zeigte sich keine signifikante Auswirkung auf das Überleben der Patientinnen ($p=0,8986$, n.s., log - rank - Test).

30 % ($n=6$) der Patientinnen mit Darmeingriff wurden makroskopisch tumorfrei operiert und 60 % ($n=12$) verblieben mit einem Tumorrest ≤ 1 cm.

4.5.5. Überleben in Abhängigkeit vom Zwerchfelleingriff bei rezidivoperierten Patientinnen

Bezüglich des Zwerchfelleingriffs gibt es keine signifikanten Unterschiede ($p=0,7383$, n.s., log - rank - Test) zwischen den Patientinnen mit beziehungsweise ohne Zwerchfelleingriff.

4.5.6. Überleben in Abhängigkeit vom Oberbaueingriff bei rezidivoperierten Patientinnen

Der Oberbaueingriff hat keine signifikante Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen ($p=0,9992$, n.s., log – rank – Test).

4.5.6.1. Die prognostische Wertigkeit von Darmeingriffen, Zwerchfelleingriffen und Oberbaueingriffen bei der Rezidivoperation

Mit Hilfe der Cox - Regression wurde bestimmt, welche der Prädiktoren Darmeingriff, Oberbaueingriff und Zwerchfelleingriff Einfluss auf das Überleben der rezidivoperierten Patientinnen haben.

Auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit Rezidivoperation hat keiner der Faktoren einen signifikanten Einfluss als unabhängige Prädiktoren.

4.5.7. Die Bedeutung der Komplikationsrate

4.5.7.1. Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate

Mittels logistischer Regression lassen sich unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate (d. h. mehr als eine Komplikation) testen. Als Prädiktoren werden Darm- und Zwerchfelleingriffe bei der Rezidivoperation (Ja / Nein), das FIGO – Stadium bei Erstdiagnose (entweder I / II oder III / IV), die Lymphonodektomie sowie das Alter bei der Rezidivoperation betrachtet.

In Tabelle 64 unter der Spalte Signifikanz zeigt sich in der Einzelbetrachtung nur die Lymphonodektomie als signifikanter Prädiktor mit einem p – Wert von 0,032. Die

multivariate Analyse ergab keine Signifikanzen ($p=0,089$), so dass mit den hier aufgeführten Faktoren keine Angaben über das Risiko einer erhöhten Komplikationsrate zu machen sind.

| | Regressions- koeffizient B | Standard- fehler | Freiheits- grade | Signifikanz | Exp(B) |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|--------|
| FIGO - Stadium | -2,169 | 1,176 | 1 | 0,065 | 0,114 |
| Darmeingriff bei Rez. OP | 1,842 | 1,061 | 1 | 0,082 | 6,310 |
| Zwerchfelleingriff bei Rez. OP | -1,523 | 1,386 | 1 | 0,272 | 0,218 |
| Lymphonodektomie bei Rez. OP | 2,172 | 1,011 | 1 | 0,032 | 8,780 |
| Alter bei Rez. OP | -0,003 | 0,044 | 1 | 0,946 | 0,997 |

$n=48$; $\text{Chi}^2=9,564$; $\text{df}=5$; $p=0,089$

Tabelle 64: Logistische Regression zur Ermittlung unabhängiger Prädiktoren für eine erhöhte Komplikationsrate

4.5.7.2. Prognostische Wertigkeit bezüglich Überleben und Progressionsfreiheit

Der log – rank – Test für die prognostische Wertigkeit der Komplikationsrate für die Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt einen p – Wert von 0,5828 (n.s.). Getestet wurde „keine“ oder „eine Komplikation“ gegen „mehr als eine Komplikation“, da für die Betrachtung von zwei, drei oder vier Komplikationen, die Anzahl von Betrachtungen zu gering waren. Für die Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit wurde mittels log – rank – Test ein p – Wert von 0,329 (n.s.) ermittelt. Somit hat weder das Auftreten von Komplikationen als solches noch jede zusätzliche Komplikation einen Einfluss auf die Progressionsfreiheit und erhöht nicht das Sterberisiko.

4.5.8. Die Bedeutung des histologischen Gewebetyps des Rezidivs

Die histologischen Gewebetypen des Rezidivtumors unterscheiden sich hinsichtlich Überleben insgesamt nicht signifikant voneinander ($p=0,704$, n.s., log – rank – Test).

4.5.9. Die Bedeutung des Gradings des Rezidivs

Auch bezüglich des Gradings lassen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebenschancen ($p=0,335$, n.s., log – rank – Test) feststellen.

4.5.10. Die Bedeutung des Lymphknotenstatus

4.5.10.1. Korrelation des Rezidivortes mit Befall der Lymphknoten

Tabelle 65 zeigt die Korrelationen des Rezidivortes mit der *Lokalisation* des Lymphknotenbefalls (pelvin, paraaortal oder sonstige). Dabei wird die Anzahl der Knoten außer Acht gelassen. Die Zusammenhangsmaße für nominale Daten in der letzten Zeile von Tabelle 65 zeigen keinen Zusammenhang zwischen den Rezidivorten und der Lymphknotenlokalisierung.

| Rezidiv - Ort | pelvin | | paraaortal | | sonstige | | Gesamt |
|--------------------------------------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------|
| | Kein Befall | Befall | Kein Befall | Befall | Kein Befall | Befall | |
| Leber | 4 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 | 5 |
| Dünndarm | 6 | 1 | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| Kolon transversum | 5 | 1 | 6 | 0 | 4 | 2 | 6 |
| Sigma | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Rektum | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Mesenterium | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| Pankreas | 2 | 1 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Blase | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Zwerchfell | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Lymphknoten inguinal | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Lymphknoten iliakal | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Lymphknoten paraaortal | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Omentum minus | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Magen | 2 | 1 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Milz | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Bauchwand | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Kleines Becken | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Vagina | 3 | 1 | 4 | 0 | 3 | 1 | 4 |
| Haut | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Gesamt | 52 | 6 | 57 | 1 | 54 | 4 | 58 |
| Kontingenzkoeffizient nominal | r=0,316 | | r=0,396 | | r=0,429 | | |

Tabelle 65: Häufigkeitstabelle Lymphknotenbefall pro Rezidivort (Mehrfachnennungen pro Patientin waren möglich)

4.5.11. Die Bedeutung des Alters

Der Einfluss des Alters auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der rezidivoperierten Patientinnen wurde überprüft. Dazu wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt: bis zu 60 Jahren und über 60 Jahre alt.

Die älteren Patientinnen haben zum Zeitpunkt der Rezidivoperation eine bessere Überlebenschance als die jüngeren Patientinnen. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,0392$, *, log – rank – Test) (Abbildung 42).

Überleben

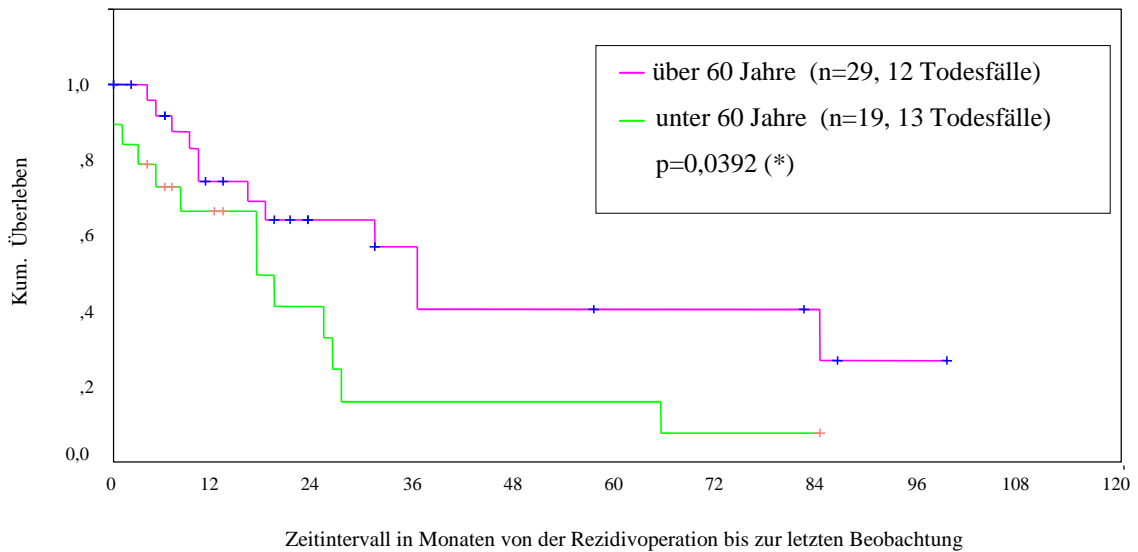


Abbildung 42: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten der rezidivoperierten Patientinnen je nach Alter (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=48)

4.5.12. Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Rezidivoperation

Die nachfolgende Untersuchung bezieht sich auf alle FIGO I – IV – Patientinnen, bei denen ein Rezidiv nach der Primäroperation aufgetreten ist. Von diesen 116 Patientinnen, wurden 48 operiert, ausgewählt nach den unter 2.4.4.4. beschriebenen Selektionskriterien.

68 Patientinnen erhielten eine Zweitlinien – Chemotherapie beziehungsweise aus verschiedenen Gründen (hohes Alter, Ablehnung weiterer Therapie) keine Therapie.

Die Untersuchung nach Kaplan und Meier zeigt, dass von den Patientinnen mit Rezidivauftritt die operierten signifikant länger überlebten ($p < 0,001$, ***, log – rank – Test) (Abbildung 43).

Überleben mit Rezidiv

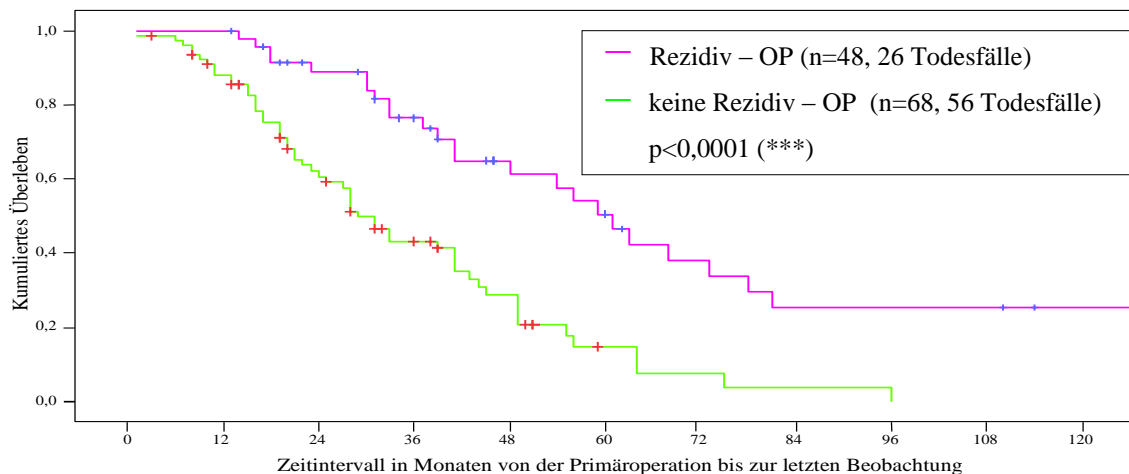


Abbildung 43: Überleben je nach Rezidivoperation (Methode nach Kaplan – Meier; Datenbasis n=116)

4.5.12.1. Unterschied der Überlebensprognose im FIGO – Stadium III oder IV

Von den 116 Rezidivpatientinnen wiesen 78 Patientinnen ein FIGO – Stadium III auf; davon unterzogen sich 31 Patientinnen einer Rezidivoperation.

Bei Patientinnen mit FIGO III - Stadium ist der Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit einer Rezidivoperation signifikant ($p=0,0003$, **, log – rank – Test) (Abbildung 44).

Bei Patientinnen im FIGO IV - Stadium ($n=7$) ist kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens durch eine Rezidivoperation erkennbar ($p=0,066$, ns, log – rank – Test, nicht abgebildet).

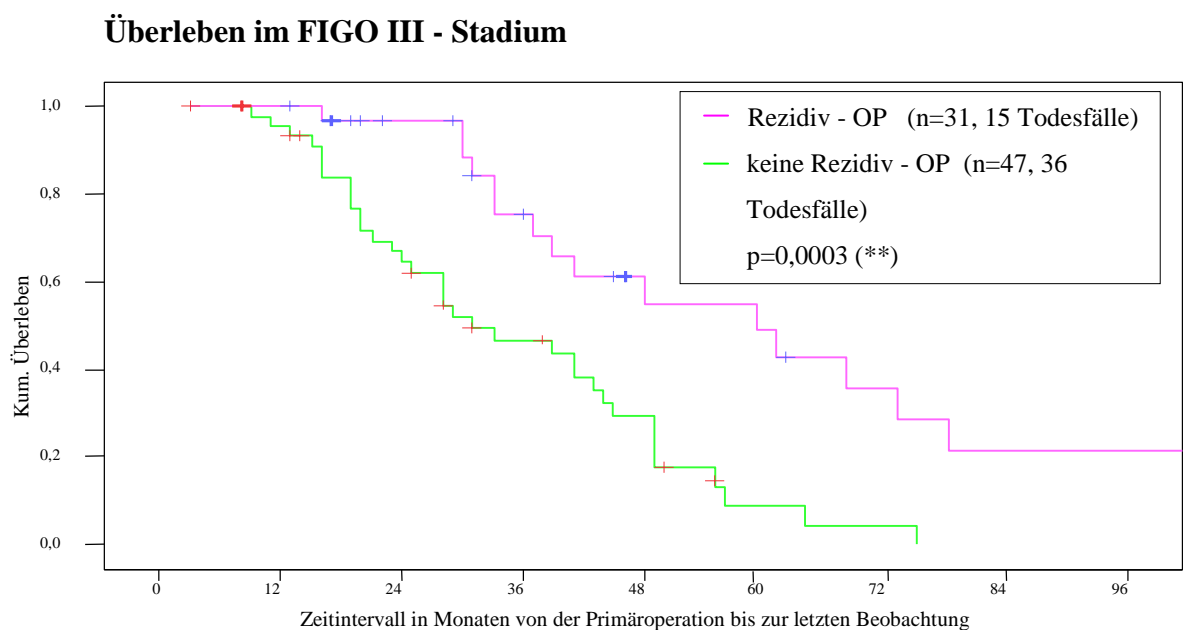


Abbildung 44: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Rezidivoperation bei FIGO III - Patientinnen (Methode nach Kaplan – Meier, Datenbasis $n=78$)

4.5.13. Ermittlung von Prognosefaktoren bei den rezidivoperierten Patientinnen

Im Folgenden sollen die Einflussgrößen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der rezidivoperierten Patientinnen mittels der Cox – Regression untersucht werden; dabei wird der Einfluss der Kovariaten gemeinsam betrachtet.

Es zeigt sich, dass die makroskopische Tumorfreiheit der stärkste unabhängige Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens ($p=0,024$) ist, d.h. die Patientinnen mit einem Tumorrest nach der Rezidivoperation haben ein 2,4- fach erhöhtes Risiko zu sterben.

Auch das rezidivfreie Intervall nach der Primäroperation zeigt sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Faktor, der das Sterberisiko signifikant beeinflusst ($p=0,047$). Der negative Regressionskoeffizient ($-0,071$) besagt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit langem rezidivfreiem Intervall sich vergrößert.

Die anderen Faktoren haben in multivariater Analyse keinen Einfluss auf das Überleben.

| Überlebensprädiktiver Faktor | Koeffizient der Regression | P - Wert | Erwartungswert Exp (B) \approx Hazard Rate | Unteres 95 % Konfidenzintervall | Oberes 95 % Konfidenzintervall |
|--|----------------------------|------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Makroskopische Tumorfreiheit | 0,891 | 0,024 (*) | 2,438 | 1,124 | 5,289 |
| Operationsergebnis der Primäroperation | -0,098 | 0,846 (n.s.) | 0,907 | 0,339 | 2,425 |
| Rezidivfreies Intervall nach Primäroperation | -0,071 | 0,047 (*) | 0,931 | 0,868 | 0,999 |
| Initiales FIGO – Stadium | 0,309 | 0,593 (n.s.) | 1,363 | 0,438 | 4,240 |
| FIGO – Stadium III | -1,266 | 0,273 (n.s.) | 0,282 | 0,029 | 2,716 |
| Alter | -0,074 | 0,147 (n.s.) | 0,929 | 0,841 | 1,026 |
| Histologischer Subtyp | 0,262 | 0,290 (n.s.) | 1,299 | 0,800 | 2,109 |
| Grading | -0,141 | 0,590 (n.s.) | 0,868 | 0,519 | 1,453 |
| Aszitesmenge bei Rezidivoperation | 0,081 | 0,876 (n.s.) | 1,084 | 0,392 | 3,001 |
| Präoperativer CA – 125 | 0,000 | 0,999 (n.s.) | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Anzahl der Rezidive | -0,017 | 0,164 (n.s.) | 0,983 | 0,960 | 1,007 |
| Second – line Chemotherapie | -0,104 | 0,464 (n.s.) | 0,901 | 0,681 | 1,191 |
| Darmeingriff | -0,652 | 0,377 (n.s.) | 0,521 | 0,122 | 2,217 |
| Zwerchfelleingriff | -0,119 | 0,689 (n.s.) | 0,888 | 0,496 | 1,588 |
| Oberbaucheingriff | -0,214 | 0,872 (n.s.) | 0,808 | 0,060 | 10,802 |
| Lymphonodektomie | 0,309 | 0,186 (n.s.) | 1,363 | 0,861 | 2,156 |

Tabelle 66: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse (Cox – Modell) der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten ab dem Zeitpunkt der Rezidivoperation für potentielle prognostische Faktoren zur Vorhersage des Sterberisikos (Hazard Rate) (Datenbasis $n=33$, fehlende Angaben $n=15$)

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 233 Patientinnen, die an einem epitheliale Ovarialkarzinom operiert wurden hinsichtlich Progressionsfreiheit und Gesamtüberleben untersucht. Verschiedene klinische und operative Parameter wurden erhoben und ausgewertet. Im Folgenden werden die Gruppen der frühen, fortgeschrittenen und rezidierten Ovarialkarzinome im Einzelnen diskutiert.

5.1. Die frühen Stadien

Im untersuchten Kollektiv liegt der Anteil der FIGO I / II – Patientinnen bei 26 %. Bei 96 % der Patientinnen wurde durch die Operation Tumorfreiheit erreicht, bei 4% der Patientinnen lagen keine Angaben zum Tumorrest vor. Es konnten hohe Überlebensraten beobachtet werden (5 – Jahresüberlebensrate 95 %, 8 – Jahresüberlebensrate 71 %); keine Patientin verstarb infolge des Eingriffs.

Die häufigste Komplikation war die Lymphozele (7 %), bei der Mehrheit der Patientinnen traten keine Komplikationen auf. Knapp ein Fünftel der Patientinnen erlitt ein Rezidiv; das progressionsfreie Überleben in den ersten 5 Jahren betrug 73 %. Es besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens, je nachdem zu welchem Zeitpunkt das Rezidiv auftrat: Die mediane kumulative Überlebenschance mit Frührezidiv betrug 18 Monate; die mit Spätrezidiv hingegen 96 Monate ($p=0,017$).

Ein Vergleich mit Daten aus der bestehenden Literatur ist schwierig, da die publizierten Patientinnengruppen insgesamt sehr heterogen sind (Einschluss von Borderlinetumoren, nicht – epithelialen Ovarialtumoren und mangelnde Durchführung eines korrekten Stagings sowie Fehlen von Angaben über Omentektomie und über die Entfernung retroperitonealer Lymphknoten). Die paraaortale Lymphonodektomie ist unabdingbar, da die paraaortalen Knoten in FIGO I – Stadien zu 42 % befallen sind (Negishi et al. 2004). Young führte eine Untersuchung an 100 vermeintlichen FIGO I bis IIB – Patientinnen durch. Bei einem Drittel wurde nach einem kompletten chirurgischen Staging eine Höhergruppierung vorgenommen (Young et al. 1983). Nach einer Untersuchung von Maggioni an FIGO – Stadium I / II – Patientinnen fand sich retrospektiv bei systematischer Lymphonodektomie eine höhere Anzahl von befallenen Becken- und paraaortalen Lymphknoten als bei bloßer Entfernung suspekter Knoten (22 % versus 9 %, $p=0,007$) (Maggioni et al. 2006). Dieses bedeutet ebenfalls ein Upstaging in das FIGO – Stadium III. Somit ist davon auszugehen, dass bei früheren Studien, bei denen keine konkreten Angaben vorlagen, bei einem erheblichen Anteil

der Patientinnen kein adäquates Staging durchgeführt wurde, was wiederum zu einer Verschlechterung der Überlebensrate führte.

Zanetta zeigte anhand von 351 FIGO I – Patientinnen in multivariater Analyse, dass der Umfang des chirurgischen Stagings ein statistisch unabhängiger Prognosefaktor des Überlebens und des rezidivfreien Intervalls darstellt (Zanetta et al. 1998).

Vergote ermittelte in einer großen, international angelegten Studie mit 1545 FIGO I – Patientinnen, den Differenzierungsgrad als stärksten Prognosefaktor, gefolgt von der Tumorruptur vor der Operation, der (iatrogenen) Tumorruptur während der Operation, dem FIGO – Stadium (Ib versus Ia) und dem Patientenalter in der Multivarianzanalyse (Vergote et al. 2001). Der Nachweis von Aszites und der histologische Zelltyp verpassten nur knapp die statistische Signifikanz.

Obermair fand in einer Untersuchung mit 600 FIGO I – Patientinnen den präoperativen CA – 125 – Serumspiegel > 30 U / ml und das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose > 70 Jahre als einzige, unabhängige Überlebensprognosefaktoren (Obermair et al. 2007).

Insbesondere FIGO Ia / G1 – Patientinnen erreichen 5 – Jahresüberlebensraten von 93 % - 95 %, können unter Umständen fertilitätserhaltend behandelt werden und benötigen vermutlich keine weitere postoperative Therapie (Schilder et al. 2002). Die Behandlung von FIGO Ib – IIc und/oder G2 / 3 – Tumoren ist jedoch umstritten. Eine Subgruppenanalyse der „low - risk“ - Fälle (FIGO Ia / b, G1) versus der „high – risk – Fälle“ (FIGO Ic / II, Grading 2 und 3) war aufgrund der geringen Fallzahl im eigenen Kollektiv nicht möglich.

Die EORTC - ACTION Studiengruppe führte zwischen 1990 und 2000 eine prospektive, randomisierte Studie mit FIGO Ia – IIa – Patientinnen durch, bei der 224 Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie auf Platinbasis erhielten versus 224 Patientinnen, die lediglich nach der Operation unter Beobachtung standen. Bei den optimal operierten Patientinnen zeigte sich hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied (5 – Jahresüberlebensrate 85% versus 78%, $p=0,1$); das progressionsfreie Überleben jedoch war bei der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie signifikant verlängert (76 % versus 68 %, $p=0,02$).

Eine Subgruppenanalyse ergab, dass suboptimal operierte Patientinnen eine signifikant schlechtere Überlebenschance haben und diese Gruppe deutlicher von adjuvanter Chemotherapie profitierten. Somit gelten die Vollständigkeit des operativen Stagings, der histologische Subtyp und der Differenzierungsgrad als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben und für die progressionsfreie Zeit (Trimbos et al. 2003).

Parallel wurde die ICON 1 – Studie mit 477 Patientinnen im FIGO I – und II – Stadium durchgeführt, wobei nicht zwischen optimalem und suboptimalem Operationsergebnis differenziert wurde (Colombo et al. 2003). Bei der Langzeitanalyse mit medianer Beobachtungszeit von 9 Jahren, die auf dem Meeting der International Gynecologic Cancer Society 2006 vorgestellt wurde, konnte der ursprüngliche Überlebensvorteil der mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Gruppe nicht aufrechterhalten werden (71 % versus 64 % , $p=0,1$) (Tropé und Kaern 2007).

Betrachtet man die ACTION und ICON1 – Studie hingegen zusammen ($n=925$), dann ist die 5 – Jahresüberlebensrate der mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Gruppe signifikant erhöht (82 % versus 74 % , $p= 0,008$). Dies trifft ebenso auf das rezidivfreie Überleben zu (76 % versus 65 % , $p=0,0019$) (Trimbos et al. 2003).

Es bestehen jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Studien hinsichtlich der Einschlusskriterien, der Prognosefaktoren und der verabreichten Zytostatika. Der Überlebensvorteil der adjuvanten Chemotherapie in dieser Studie ist wahrscheinlich auf die erhöhte Patientinnenanzahl zurückzuführen und wird von vielen Onkologen als Rechtfertigung für eine adjuvante Chemotherapie bei FIGO I / II – Patientinnen mit erhöhtem Risiko (Grading 2 und 3, Klarzellkarzinom) gesehen (Young 2003). Dennoch gibt es bis jetzt keinen sicheren Beweis, dass adjuvante Chemotherapie das Überleben der optimal operierten FIGO I – Patientinnen verbessere (Young 2003, Trimbos et al. 2003, Colombo und Pecorelli 2003).

Ebenfalls wurde bisher kein Überlebensvorteil zugunsten platinhaltiger Kombinationstherapien im Vergleich zur Platinmonotherapie in prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen. Die Anzahl der Zyklen (drei Zyklen versus sechs Zyklen Carboplatin / Paclitaxel) hingegen wurde in einer randomisierten Phase III GOG – Studie untersucht. Bei optimal operierten Patientinnen mit erhöhtem Risiko wären drei Zyklen ausreichend, jeder weitere Zyklus erhöhe die Toxizität und führe zu keiner weiteren Minimierung des Rezidivrisikos (Bell et al. 2006). Jedoch fehlte dieser Studie die statistische Power, eine Gleichwertigkeit der beiden Regime sicher darzustellen.

51 % der in unserer Studie untersuchten Patientinnen erhielten eine postoperative adjuvante Chemotherapie, überwiegend die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel für in der Regel 4, maximal 6 Zyklen. Dies könnte ein Grund für die hohen Überlebensraten des gesamten eigenen FIGO I / II – Kollektivs sein, da zum Zeitpunkt der früheren Publikationen diese Kombination noch nicht als Standardempfehlung galt. Des Weiteren liegt der Anteil der optimal operierten Patientinnen bei 96 % bzw. vermutlich sogar bei 100 %, wenn die beiden

Fälle, in denen die Angabe zum postoperativen Tumorrest fehlt, eine Tumorfreiheit jedoch anzunehmen ist, hinzugerechnet werden.

Die Rezidivraten sind mit denen der ACTION – Studie vergleichbar.

Zusammenfassend gilt, dass die korrekt durchgeführte Staginglaparatomie in den frühen Stadien für die Prognoseeinschätzung und Therapieempfehlung unerlässlich ist, denn ein mangelhaftes Staging kann nicht durch anschließende Chemotherapie gut gemacht werden.

Im untersuchten Kollektiv war dies ohne Mortalität oder wesentliche Morbidität durchgeführt worden.

Inwieweit eine eventuelle Überbehandlung der „low – risk – Fälle“ besteht, ist unklar. Da es jedoch derzeit keine verlässlichen prädiktiven Marker hierzu gibt, müssen erst künftige Studien abgewartet werden, bevor z.B. organ- und fertilitätserhaltende Therapien empfohlen werden können.

5.2. Die fortgeschrittenen Stadien

Im eigenen Kollektiv sind 133 FIGO III und 41 FIGO IV – Fälle enthalten. Somit stehen diese in einem Verhältnis von etwa 3,5 zu 1 und sind gut mit der veröffentlichten Datenlage vergleichbar. Bristow untersuchte 6885 Patientinnen in 53 prospektiv randomisierten Kohorten im Rahmen einer Metaanalyse von Studien zwischen 1989 und 1998 (Bristow et al. 2002). Die Definition des optimalen Operationsergebnisses unterlag einer großen Variationsbreite. 95 % der Studien bei Bristows Analyse definierten die optimale Grenze zwischen 1 und 2 cm. Laut einer Umfrage im Jahr 2000 mit 640 Gynäkologen beschrieben lediglich 12 % makroskopische Tumorfreiheit als „optimales“ Ergebnis, 13,7 % nutzten 0,5 cm als Schwellenwert und 60,8 % hingegen sah ein Tumorrest von ≤ 1 cm als optimal an (Eisenkop und Spirtos 2001).

Die Organkommission Ovar der AGO führte eine Umfrage an 85 Institutionen in Deutschland durch, bei der 501 Patientinnen ausgewertet wurden (du Bois et al. 2002). Makroskopische Tumorfreiheit wurde in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung lediglich bei 11,5 % der Patientinnen erreicht, in Universitäten und Schwerpunktkliniken bei 25 % beziehungsweise 28 %.

Die eigene Rate von 60 % makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen zeigt, dass bei Bildung von Kompetenzzentren mit geschultem gynäkologisch onkologischem Team, enger Zusammenarbeit mit den angrenzenden Fachdisziplinen und entsprechender Qualitätskontrolle der internationale Standard erreicht und vielfach sogar übertroffen werden kann. Für die Bewertung des operativen Ergebnisses kann der Faktor Chemotherapie als Prognosefaktor

vernachlässigt werden, da 95 % unserer Patientinnen eine platinhaltige Therapie erhielten, wobei der Anteil der Kombination mit einem Taxan bei über 60 % lag.

5.2.1. Die Bedeutung der maximalen Zytoreduktion

Die Rolle der maximalen Tumorreduzierung wurde in vielen Studien der vergangenen 30 Jahre untersucht (siehe unter 2.4.1.); eine der führenden Arbeiten stellt dabei die Metaanalyse von Bristow dar.

Er fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Prozentzahl der maximalen Zytoreduktion und der medianen Überlebenszeit heraus. Jede Erhöhung der Tumorreduktion um 10 % führe zu einer Erhöhung der medianen Überlebenszeit um 5,5 %. In Kohorten die bis zu 25 % ein optimales Operationsergebnis aufwiesen, lag die mediane Überlebenszeit bei 22,7 Monaten; hingegen lag sie bei denjenigen mit bis zu 75 % maximaler Tumorreduktion bei 33,9 Monaten. Die 11 Monate Differenz bedeuten somit eine Erhöhung der Überlebenszeit um 50 % (Bristow et al. 2002). Die Platindosisintensität sowie die kumulative Platindosis hingegen sind für die Überlebensanalyse ohne Belang gewesen.

Im eigenen Kollektiv besteht ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,0069$) bezüglich Überlebensprognose zwischen Patientinnen, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden (medianes Überleben von 49 Monaten) und denjenigen, die mit einem Tumorrest verblieben (medianes Überleben von 37 Monaten). Dies zeigt sich auch in der Cox - Regressionsanalyse für das Kollektiv der fortgeschrittenen Stadien. Demnach ist der Tumorrest der stärkste unabhängige Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens ($p=0,013$, $HR=1,728$), d.h. Patientinnen mit verbliebenem Tumorrest haben ein 1,7- fach erhöhtes Sterberisiko.

Bei dem in der Schwellenwertanalyse ermittelte cut - off - Wert von 9 mm Resttumorgröße ist der Unterschied in univariater Analyse noch ausgeprägter ($p < 0,0001$). Demnach war die Hälfte der Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 9 mm nach 49 Monaten noch am Leben; diejenigen mit einem Resttumor > 9 mm 17 Monate. Dies spiegelt sich auch in der 1 - Jahresüberlebensrate wieder (93 % versus 61 %; 5 - Jahresüberlebensrate 39 % versus 0 %). Ähnlich verhält es sich mit der progressionsfreien Zeit. Bei Patientinnen mit einem Tumorrest ≤ 9 mm war sie signifikant länger ($p= 0,0024$, 1 Jahr - Progressionsfreiheit 77 % versus 56 %). Ein auf diese Art ermittelter Schwellenwert ist jedoch jeweils nur im untersuchten Kollektiv gültig und kann nicht ohne weiteres auf andere Patientenkollektive übertragen werden. In einer Meta - Analyse AGO Studiengruppe an über 3000 Patientinnen aus prospektiv randomisierten Phase 3 Studien konnte gezeigt werden, dass Patientinnen ohne

makroskopisch sichtbaren Tumorrest signifikant besser überlebten als Patientinnen mit Resttumor <1cm (du Bois et al. 2009). Patientinnen mit einem Tumorrest > 1cm überlebten auch in dieser Analyse nochmals signifikant schlechter als < 1cm.

Im Vergleich zu Bristows Metaanalyse liegen die medianen Überlebensraten im eigenen Kollektiv deutlich höher. Das könnte in der relativ hohen Tumorresektionsrate begründet sein (60 % der Patientinnen wurden makroskopisch tumorfrei operiert, 85 % verblieben mit einem Tumorrest kleiner oder gleich 1cm). In der Analyse von Bristow sind bei 5 der insgesamt 53 Kohorten, ähnliche oder bessere Resektionsraten, als in unserem Kollektiv anzufinden.

Wie Tabelle 67 zeigt, ist das mediane Überleben in Monaten und die 5 – Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im eigenen Gesamtkollektiv niedriger liegt, als bei den jüngst veröffentlichten Studien, was vermutlich an dem vergleichsweise hohen Anteil der Patientinnen im FIGO – Stadium IV in unserem Kollektiv liegt.

Die Resektionsraten in den letzten zehn Jahren sind deutlich im Verhältnis zu denjenigen bis Mitte der 90er Jahre angestiegen, wobei unsere eigene Resektionsrate von 85 % Patientinnen mit Resttumor < 1cm im internationalen Vergleich mit anderen Universitäten und Schwerpunktkrankenhäusern gut abschneidet (Resektionsrate kleiner gleich 1 cm bei Chi et al. 2006 81 %, bei Aletti et al. 2006 68 % und Eisenkop et al. 2003 96 %).

| Autor | Definition Operations- ergebnis | Patienten Anzahl [n] | Resektions- rate in % | FIGO – Stadium | Mediane Überlebens- rate [Monate] | 5 Jahres- überlebens- rate [%] |
|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Griffiths 1975 | tumorfrei | k.A. | k.A. | II / III | 39 | k.A. |
| | ≤ 0,5 cm | k.A. | k.A. | | 29 | k.A. |
| | 0,6 – 1,5 cm | k.A. | k.A. | | 18 | k.A. |
| Hacker 1983 | < 0,5 cm | k.A. | k.A. | III / IV | 40 | k.A. |
| | 0,5 – 1,5 cm | 31 | 66 % | | 18 | k.A. |
| Neijt et al. 1987 ^a | ≤ 1 cm | 62 | k.A. | III / IV | 40 | k.A. |
| | > 1 cm | 129 | k.A. | | 21 | k.A. |
| Hoskins 1994 | tumorfrei | 97 | 18 % | IIIa, b, c | k.A. | 60 % ^b |
| | < 1 cm | 246 | 46 % | | k.A. | 35 % ^b |
| | 1 - 2 cm | 31 | 6 % | | k.A. | 35 % ^b |
| | > 2 cm | 263 | 49 % | | k.A. | < 20 % ^b |
| Le et al. 1997 | tumorfrei | 51 | 18 % | IIIa, b, c | 54 | 45 % |
| | ≤ 2 cm | 92 | 33 % | | 21 | 15 % |
| | > 2 cm | 190 | 67 % | | 16 | 12 % |

| | | | | | | |
|-------------------------|------------------|-----|------|----------|-----|--------|
| Eisenkop et al. 1998 | tumorfrei | 139 | 85 % | III / IV | 62 | 52 % |
| | > 0 cm | 24 | 15 % | | 20 | 29 % |
| Chi et al. 2001 | ≤ 1 cm | 56 | 26 % | III / IV | 56 | 50 % |
| | 1 cm ≤ 2 cm | 73 | 34 % | | 31 | 28 % |
| | > 2 cm | 87 | 40 % | | 28 | 21 % |
| Eisenkop et al. 2003 | tumorfrei | 351 | 86 % | IIIc | 76 | 56 % |
| | ≤ 1 cm | 41 | 10 % | | 32 | 34 % |
| | > 1 cm | 16 | 4 % | | 19 | 0 % |
| Chi et al. 2006 | tumorfrei | 67 | 23 % | IIIc | 106 | 75 % |
| | ≤ 0,5 cm | 70 | 24 % | | 66 | 55 % |
| | 0,6 cm – 1 cm | 99 | 34 % | | 48 | 42 % |
| | 1 – 2 cm | 53 | 18 % | | 33 | 25 % |
| Aletti et al. 2006 | tumorfrei | 46 | 24 % | IIIc | 80 | 70 % |
| | < 1cm | 85 | 44 % | | 38 | 30 % |
| | 1 – 2 cm | 22 | 11 % | | 22 | 18 % |
| | > 2 cm | 41 | 21 % | | 16 | 5 % |
| eigenes Kollektiv | tumorfrei | 101 | 58 % | III / IV | 49 | 44,8 % |
| | > 0 cm | 73 | 42 % | | 37 | 21,6 % |
| | ≤ 9 mm | 143 | 85 % | | 49 | 39 % |
| | > 9 mm | 26 | 15 % | | 17 | 0 % |

a= inklusive IIb – Patientinnen b= 4-Jahresüberlebensrate k.A.= keine Angaben

Tabelle 67: Literaturübersicht über den Einfluss von Resttumorgewebe nach der Primäroperation bei Chemotherapie behandelten Spätstadien - Patientinnen

Einer der Gründe hierfür könnte in der zunehmenden Überweisung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Kompetenzzentren liegen. Paulsen untersuchte anhand einer prospektiven Studie den Effekt der Versorgungsstufe und der Fähigkeiten des Operateurs auf das Kurzzeit - Überleben von 198 Frauen mit Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom.

37,5 Monate überlebten im Median 79 % der operierten Frauen in Schwerpunktkrankenhäusern im Vergleich zu 62 % in Kliniken der Regelversorgung (p=0,02). Patientinnen, die von einem Spezialisten (versus allgemeiner Gynäkologe) operiert wurden, hatten ein um 20 % erhöhtes Kurzzeit – Überleben (p < 0,0001) (Paulsen et al. 2006). Dies bestätigt das Ergebnis einer schottischen Nationalstudie mit 1866 Patientinnen, in der die Sterberate von FIGO III – Patientinnen um 25 % durch eine Operation mit spezialisierten Operateuren gesenkt werden konnte (relatives Risiko 0,75; p= 0,005) (Junor et al. 1999).

Auch wenn 45 % der Operateure heutzutage gegebenenfalls auch aufwändige Operationsschritte wie Splenektomie, distale Pankreatektomie, Zwerchfellteilresektion und Entnahme der paraaortalen Lymphknoten durchführen, fehlen bis heute Beweise durch prospektiv randomisierte Studien für den Benefit dieser teilweise mit erhöhter Morbidität einhergehenden Eingriffe (Eisenkop et al. 2006). Aus ethischen Gründen dürfte sich nach dem heutigen Kenntnisstand eine Studie, die eine Operation in Kombination mit Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie beinhaltet, jedoch kaum realisieren lassen. Die hohen Überlebensraten sowohl der eigenen Analyse als auch der Fremdstudien scheinen jedoch die operative Radikalität zu rechtfertigen und tragen somit deutlich zur Prognoseverbesserung bei. Eine Untersuchung von Aletti untermauert diese These; von 144 Patientinnen mit Peritonealkarzinose konnten 68 % optimal (< 1cm) operiert werden. In der Multivarianzanalyse stellt sich die Größe des Resttumors und das radikale Vorgehen (mit Darm- und Zwerchfelleingriff; Splenektomie) als einzige unabhängige Überlebensprädiktoren dar (Aletti et al. 2006).

Kritiker des radikalen zytoreduktiven Konzepts argumentieren, dass der Erfolg der optimalen Zytoreduktion weniger auf die maximalen Bemühungen des Operateurs zurückzuführen sei, sondern die relativ geringe Tumorlast sei eine Frage der Tumorbiologie und ermögliche somit makroskopische Tumorfreiheit (Hunter et al. 1992, Potter et al. 1991). Gegen die negativ beeinflussende Tumorbiologie spricht allerdings die fehlende Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und Histologie des Tumors und dem Erreichen von makroskopischer Tumorfreiheit bei der Debulkingoperation.

Hunter führte eine Metaanalyse mit 6962 FIGO III / IV – Patientinnen aus insgesamt 58 Studien durch. Seine Ergebnisse zeigten, dass weniger der postoperativ verbleibende Tumorrest, als vielmehr der Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie von Bedeutung für das Überleben der Patientinnen sei (Hunter et al. 1992). Anzumerken ist jedoch, dass die platinhaltige Chemotherapie seit einer Dekade weltweit als Standard in der Therapie des Ovarialkarzinoms eingesetzt wird, so dass dieser Faktor nur noch von historischer Bedeutung ist und die Prognoseverbesserung durch umfassendere Tumorresektion auch in Kollektiven zu sehen ist, die allesamt mit platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden, also davon unabhängig ist.

Hoskins berichtete, dass diejenigen Patientinnen mit weniger als 1 cm extrapelviner Erkrankung vor der Zytoreduktion einen Überlebensvorteil gegenüber denjenigen mit initial großer Tumorlast aufweisen würden, auch wenn diese nach der Operation auf weniger als

1 cm reduziert werden konnten (medianes Überleben von 50 Monate versus 31 Monate, $p=0,002$). Er schreibt dies ebenfalls den unterschiedlich biologischen Eigenschaften des Tumors zu (Hoskins et al. 1992). Allerdings wurden nur FIGO III – Patientinnen mit verbliebenem Resttumor ≤ 1 cm ausgewählt; es bestand also eine hohe Selektionsrate. Insofern sind die Überlebens – und Rezidivraten eher mit Vorsicht zu betrachten beziehungsweise sie dienen nicht als überzeugendes Argument, um die zytoreduktive Operation als prädiktiven Faktor hinsichtlich des Überlebens in Frage zu stellen.

Potter stellt in seiner Studie das radikale Operationsprozedere, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, in Frage. Seines Erachtens haben Patientinnen, die einen Darmeingriff benötigen, um ein optimales Operationsergebnis zu erreichen, die gleiche Prognose wie Patientinnen, die mit einem größeren Resttumor nach der Operation verbleiben, was er letztlich auf die gleiche tumorbiologische Aggressivität zurückführt (Potter et al. 1991).

Andere Aspekte des tumorbiologischen Verhaltens sind das Vorhandensein von Aszites (siehe unter 5.2.1.4) und entsprechend des Ausbreitungsmusters des Ovarialkarzinoms, der Befall von Darm, Oberbauch (Leber, Magen, Milz, Pankreas) und Zwerchfell, der in den folgenden Kapiteln erörtert wird. Sowohl unsere Überlebens- und Rezidivanalysen als auch die Komplikationsraten weisen keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen mit und ohne den oben genannten Eingriffen auf.

5.2.1.1. Die Bedeutung der Darmeingriffe

In den fortgeschrittenen Stadien waren im eigenen Kollektiv in 55 % der Fälle Darmeingriffe notwendig, um makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen. Zwar konnte in unserer Analyse durch den Darmeingriff kein Überlebensvorteil ($p=0,78$) oder einen Einfluss auf die Rezidivprognose ($p= 0,99$) nachgewiesen werden, jedoch dient dieser Eingriff der Minimierung der Resttumorgröße, die wie unter 5.2.1. beschrieben, als stärkster Prognosefaktor für das Gesamtüberleben unbestritten ist.

Mit der Regressionsanalyse nach Cox konnte die absolute Anzahl der Darmanastomosen nicht als überlebensprädiktiv ($p=0,827$) nachgewiesen werden, d.h. eine zunehmende Anzahl von Anastomosen ist nicht mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden.

Auch die Komplikationsrate war durch den Darmeingriff in unserem Kollektiv nicht erhöht. Jedoch war der Verbrauch von Fresh Frozen Plasma Einheiten signifikant erhöht ($p= 0,039$) und die Operationsdauer im Median 25 Minuten länger bei Patientinnen mit Darmeingriff.

Hinsichtlich des Verbrauchs an Erythrozytenkonzentraten, der Zeit auf Intensivstation und des postoperativen stationären Aufenthaltes waren keine Unterschiede zu verzeichnen.

In der Literatur sind unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Darmeingriffen beschrieben worden. Die jüngeren Studien konnten ein Überlebensvorteil bei vertretbarer Komplikationsrate belegen.

Gillette – Cloven zeigte einen Überlebensvorteil von 17 Monaten bei Patientinnen mit Darmeingriff und Resttumor ≤ 1 cm gegenüber denjenigen Patientinnen, die mit größerem Tumorrest nach der Debulkingoperation mit Darmeingriff verblieben ($p=0,006$). Die Morbiditätsrate (28 %) war mit der Debulkingoperation ohne Darmeingriff vergleichbar (Gillette – Cloven et al. 2001).

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in einer prospektiven, jedoch nicht randomisierten Studie von Scarabelli. Er untersuchte 66 FIGO IIIc / IV – Patientinnen, die alle eine Rektosigmoid – Resektion erhielten, mit dem Ziel makroskopische Tumorfreiheit bei akzeptablen perioperativen Komplikationen zu erreichen. In multivariater Analyse waren die Größe des Resttumors ($p \leq 0,001$), die Tiefe der Tumorinfiltration in die Darmwand ($p \leq 0,001$) und das FIGO – Stadium als unabhängige Faktoren für die Überlebensprognose ermittelt worden. Makroskopisch tumorfrei operierte Patientinnen ($n=24$) hatten eine 2 – Jahresüberlebensrate von 100 % versus 0 % von Patientinnen mit Resttumor > 1 cm ($n=14$) (Scarabelli et al. 2000).

Hertel führte eine prospektive Studie von 100 FIGO IIIc – Patientinnen mit Rektosigmoid – Resektion durch; bei 73 % wurde eine Rektumbeteiligung histologisch nachgewiesen. Lediglich 4,7 % von den 85 % der R0- resezierten Patientinnen versus 60 % der nicht makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen (15 %) erlitten ein Rezidiv im Bereich des Beckens (Hertel et al. 2001).

Shimada konnte keinen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten zwischen dem Subkollektiv mit Darmresektion ($n=24$) beziehungsweise ohne Darmeingriff ($n=23$) belegen. Die 5 – Jahresüberlebensrate lag bei 24,2 % gegenüber 33,8 %. Die Inzidenz von Komplikationen war bei der Gruppe ohne Darmeingriff signifikant niedriger (13 % versus 21,6 %) (Shimada et al. 1999).

Bei knapp zwei Dritteln unserer Patientinnen konnte eine maximale Zytoreduktion durch Darmresektion erreicht werden und diese sollte deshalb nicht nur zur Vermeidung von Stenosierungen durchgeführt werden, sondern sie geht letztlich mit einer Verbesserung der Überlebensprognose einher. Limitiert wird die R0 – Resektion bei Befall des Mesenteriums mit Infiltration der Mesenterialwurzel.

5.2.1.2. Die Bedeutung des Oberbaucheingriffs

Wie unter 4.2.2. erläutert, umfasst der Begriff Oberbaucheingriff die Resektion von Leberparenchym, Teilen des Magens und Pankreas sowie die Splenektomie.

Der Befall des Oberbauchs ist als Ausdruck einer aggressiven Tumorbiologie anzusehen und geht zumeist ebenso wie erhöhte Aszitesmengen und der Befall von Darmanteilen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium einher.

Ein Viertel (n=42) unserer Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium erhielt ein Oberbaucheingriff, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen.

Nach 37 Monaten war die Hälfte aller Patientinnen mit Oberbaucheingriff am Leben versus 43 Monate bei denjenigen ohne Oberbaucheingriff. Jedoch konnte hinsichtlich der Überlebensprognose keine statistische Signifikanz gefunden werden ($p=0,831$), ebenso wenig für die Länge des rezidivfreien Intervalls ($p= 0,592$).

Die Operationsdauer, als auch der Verbrauch von Fresh Frozen Plasma Einheiten war erhöht. Die Mortalitätsrate innerhalb von 30 Tagen nach der Operation lag bei 0 %.

Ähnliche Ergebnisse zeigte Kuhn in einer Untersuchung von 23 Patientinnen mit Oberbaucheingriffen. Die mediane Überlebenszeit war im Vergleich zu Patientinnen ohne Oberbaucheingriff nicht signifikant verlängert, die Komorbidität war jedoch deutlich erhöht und die postoperative Mortalitätsrate innerhalb von 60 Tagen lag bei 26 % (Kuhn et al. 1998).

Eisenkop und Spirtos führten eine Umfrage innerhalb der Gesellschaft gynäkologischer Onkologen in den Vereinigten Staaten durch. Von 393 auswertbaren Patientinnen erhielten 47 % eine Leberteileresektion; bei 53 % wurde (aufgrund mangelnder Erfahrung oder gesteigerter Komorbidität) auf einen Oberbaucheingriff verzichtet (Eisenkop und Spirtos 2001).

In den 70er und 80er Jahren galt der Befall des Milzstiels, der Porta hepatis und des Omentum minus (Griffiths 1979) und des Leberparenchyms sowie der Befall des retroperitonealen Raumes unterhalb der Nierengefäße (Heintz et al. 1986) als inoperabel.

Im letzten Jahrzehnt konnte durch technische Neuerungen und besser geschulte Operateure die Tumorsektionsrate und somit die Überlebensprognose der Patientinnen deutlich gesteigert werden. Scarabelli zeigte eine Verbesserung der Überlebenszeit bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen durch eine Splenektomie mit einer Komplikationsrate von 25 % (Scarabelli et al. 1998).

Laut den Empfehlungen der Organkommission Ovar der AGO 2007 sollten Oberbaucheingriffe nur durchgeführt werden, wenn dadurch makroskopische Tumorfreiheit erzielt

werden kann, da insbesondere Eingriffe im Bereich des Pankreas mit einer erhöhten Morbidität und auch Mortalität verbunden sind.

5.2.1.3. Die Bedeutung des Zwerchfelleingriffs

In unserem Kollektiv erhielten 41 % (n=72) der Patientinnen im fortgeschrittenen Tumorstadium ein Zwerchfelleingriff bei der Primäroperation. Nach 33 Monaten war die Hälfte dieser Subgruppe im Vergleich zu Patientinnen ohne Zwerchfelleingriff (49 Monate) am Leben. Ähnlich wie bei den Darm- und Oberbaucheingriffen konnte keine unmittelbare Verbesserung der Überlebensprognose in der statistischen Analyse nachgewiesen werden ($p=0,11$), jedoch durch die Reduzierung der Tumormasse kann die Resttumormasse minimalisiert werden. Somit sollte die Durchführung eines Zwerchfelleingriffes empfohlen werden.

Ein häufiger Befall des Zwerchfells aufgrund der speziellen Ausbreitungsform des Ovarialkarzinoms im Sinne einer aggressiven Tumorbilologie spiegelt sich auch in unserer Subanalyse hinsichtlich der Rezidivprognose wieder.

Die Hälfte der Patientinnen ohne benötigten Zwerchfelleingriff bei der Primäroperation blieb nach 45 Monaten rezidivfrei; bei denjenigen mit Zwerchfelleingriff im Vergleich nur 31 Monate im Medianen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,01$) und möglicherweise dadurch zu begründen, dass bei Patientinnen mit Zwerchfellbefall die Krankheit in einem fortgeschritteneren Stadium ist und diese somit früher ein Rezidiv erleiden.

Montz untersuchte die Rolle des Zwerchfelleingriffs bei der zytoreduktiven Operation anhand von 14 Patientinnen im FIGO III – Stadium. 93 % konnten optimal operiert werden (< 0,5 cm Resttumor) bei akzeptabler Morbidität ohne dass subdiaphragmatische Hämatoeme oder Abszesse auftraten, so dass er den Zwerchfelleingriff als Bestandteil der zytoreduktiven Operation befürwortete (Montz et al. 1989).

5.2.1.4. Die Bedeutung des Aszites

In der eigenen Analyse konnte Aszites weder als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben, noch für die Rezidivfreiheit nachgewiesen werden.

Dies deckt sich nicht mit der multivariaten Analyse von Chi et al., der 282 Patientinnen mit FIGO – Stadium III / IV untersuchte. Es zeigte sich neben der Größe des Resttumors ($p=0,005$), Patientenalter ($p < 0,001$), nur Aszites ($p=0,001$) als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben. Bei Vorhandensein ist das Risiko zu sterben, um das 2,2 – fache erhöht (Chi et al. 2001).

Auch andere Autoren konnten in multivariaten Analysen Aszites als Prognosefaktor für das Überleben nachweisen (Cooper et al. 2002, $p=0,008$ mit relativem Risiko von 4,31; Makar et al. 1995, $p=0,011$ mit relativem Risiko von 1,4; Omura et al. 1991, $p < 0,05$).

Puls zeigte in einer retrospektiven Studie mit 130 Patientinnen im FIGO III / IV – Stadium, dass Aszites mit einer 5 - Jahresüberlebensrate von 5 % und medianem Überleben von 17,4 Monaten versus 45 % und 57,9 Monate ohne Aszites assoziiert war ($p=0,0001$).

Des Weiteren traten bei FIGO IIIc – Patientinnen häufiger größere Aszitesmengen auf als kein Aszites ($p=0,0015$) (Puls et al. 1996). Das liegt möglicherweise daran, dass bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium häufig ein omentaler und subdiaphragmaler Befall vorliegt, so dass es zur lymphatischen Obstruktion der diaphragmatalen Lymphknoten kommt und damit zur Aszitesbildung (Holm – Nielsen 1953).

Nimmt man an, dass das Ausmaß der Aszitesbildung mit einem verstärkten Auftreten von Peritonealkarzinose korreliert ist und folglich mit einer aggressiveren Tumorbiologie, so könnte man den Schluss ziehen, dass bei Patientinnen mit großen Aszitesvolumen (> 500 ml) keine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden könnte.

Im eigenen Kollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,919$) hinsichtlich optimalem Operationsergebnis zwischen Patientinnen ohne (35 %), mit wenig (40 %) oder mit mehr als 500 ml (39 %) Aszites festgestellt werden, auch nicht hinsichtlich weiterer Operationsparameter, wie Komplikationsrate, Operationsdauer, Anzahl der transfundierten Einheiten oder des poststationären Aufenthaltes.

Heintz hingegen zeigte, dass ein optimales Operationsergebnis signifikant ($p < 0,001$) häufiger bei einer Aszitesmenge von weniger als 1000 ml erreicht werden würde (Heintz et al. 1986).

In vielen Studien konnte Aszites als überlebensprädiktiver Faktor nachgewiesen werden, in anderen Studien erlangte er keine statistische Signifikanz, wie auch in unserem eigenen Kollektiv. Ein Grund für diese Widersprüchlichkeit könnte die heterogene Datenlage sein, auf der die Studien basieren. Unterschiedliche Volumengrenzen (≤ 500 ml bzw. ≤ 1000 ml) in Subgruppenanalysen wurden eingesetzt und die Operabilität hinsichtlich der Aszitesvolumina überprüft oder einfach das Vorhandensein von Aszites hinsichtlich Überleben untersucht. Ob Aszites tatsächlich den Stellenwert eines „echten“ Prognosefaktors hat, bleibt daher weiterhin unklar und bedarf weiterer Studien.

5.2.2. Das Tumorstadium FIGO IV

16 % der epithelialen Ovarialkarzinome werden zum Zeitpunkt der Diagnose in das Stadium FIGO IV eingestuft (Parker et al. 1994). Viele retrospektive Studien wurden im letzten Jahrzehnt über die radikale Operabilität dieses fortgeschrittenen Tumorstadiums veröffentlicht. Obwohl eine prospektiv randomisierte Studie nach wie vor fehlt, hat sich die radikale Zytoreduktion gefolgt von einer platinhaltigen Kombinationstherapie in der initialen Behandlung von FIGO IV – Patientinnen etabliert.

Die mediane Überlebensrate für das von uns untersuchte FIGO IV - Kollektiv beträgt 31 Monate und ist im Vergleich zum Stadium FIGO IIIc (44 Monate) um 13 Monate verkürzt, jedoch ist dieser Unterschied weder hinsichtlich Überleben ($p=0,0895$), noch für die Länge des rezidivfreien Intervalls ($p=0,3$) signifikant.

Die 5 – Jahresüberlebensrate beträgt 24 % (FIGO IIIc 32 %) und liegt damit im oberen Bereich (7,6 % - 22 %) der in publizierten Studien beschriebenen Überlebensraten.

In Tabelle 68 sind die Ergebnisse des eigenen Kollektivs FIGO IV im Vergleich zu den medianen Überlebensraten und operativen Ergebnissen der aktuellen Literatur dargestellt.

| Autor | Definition Operations-ergebnis | Pat. Anzahl [n] | Rate optimales Ergebnis [%] | Überlebens-rate [Monate] | Kompli - kations - rate [%] | Mortalitäts - rate [%] | p |
|----------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|--------|
| Curtin et al. 1997 | optimal $\leq 2\text{cm}$ | 41 | 44 % | 40 | k. A. | k. A | 0,0136 |
| | suboptimal $> 2\text{cm}$ | 51 | 56 % | 18 | | | |
| Liu et al. 1997 | optimal $\leq 2\text{cm}$ | 14 | 30 % | 37 | 0 % | 3 % | 0,0295 |
| | suboptimal $> 2\text{cm}$ | 33 | 70 % | 17 | 12 % | | |
| Bristow et al. 1999 | optimal $\leq 1\text{cm}$ | 25 | 30 % | 38 | 32 % | 6 % | 0,0004 |
| | suboptimal $> 1\text{cm}$ | 59 | 70 % | 10 | | | |
| Naik et al. 2000 | optimal $< 1\text{cm}$ | 6 | 16 % | k. A. | k. A. | 9 % | 0,0086 |
| | suboptimal $< 2\text{cm}$ | 16 | 43 % | | | | 0,0029 |
| Akahira et al. 2001 | optimal $\leq 2\text{cm}$ | 70 | 31 % | 32 | k. A. | k. A. | 0,0001 |
| | suboptimal $> 2\text{cm}$ | 155 | 69 % | 16 | | | |
| Munkarah et al. 1997 | optimal $\leq 2\text{cm}$ | 31 | 34 % | 25 | 15 % | 1 % | 0,02 |
| | suboptimal $> 2\text{cm}$ | 61 | 66 % | 15 | | | |
| eigenes Kollektiv | optimal $\leq 1\text{cm}$ | 24 | 60 % | 31 | 40 % | 3 % | |
| | suboptimal $> 1\text{cm}$ | 16 | 40 % | | | | |

Tabelle 68: Literaturübersicht zur zytoreduktiven Operation im Stadium FIGO IV

Die meisten Autoren definieren ein optimales Operationsergebnis bei einem Resttumor von

≤ 2cm und es konnten Resektionsraten zwischen 30 % – 40 % erreicht werden, mit denen ein signifikanter Überlebensvorteil (zwischen 10 und 28 Monaten) assoziiert ist und somit ein radikales zytoreduktives Vorgehen, auch bei weit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom befürwortet wird.

Die Komplikationsrate von 40 % im eigenen Kollektiv ist etwas höher als in der aktuellen Literatur, wobei in den einzelnen Studien kein einheitlicher Standard zur systematischen Erfassung der gleichen Komplikationen vorhanden ist. Somit kann eine erhöhte Komplikationsrate auch an der genaueren Erfassung von Komplikationen liegen. Die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen von FIGO IV – Patientinnen bei der Primäroperation (40 %) unterscheidet sich im Vergleich zum Stadium FIGO IIIc (35 %) signifikant voneinander ($p=0,005$). Die logistische Regression zeigte das Stadium IV als Prädiktor für eine erhöhte Komplikationsrate (siehe unter 5.2.7.). Hinsichtlich der Transfusionen, des (Intensiv-)Stationsaufenthaltes und der Operationsdauer unterschieden sich die beiden Subgruppen nicht voneinander.

In vielen multivariaten Analysen vergangener Studien von FIGO IV – Patientinnen (Munkarah 1997, Curtin 1997, Liu 1997, Bristow 1999, Naik 2000 und Akahira 2001) stellte sich der postoperative Resttumor als stärkster unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben heraus. Weitere unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben der Patientinnen im Stadium FIGO IV wurden gefunden: Alter < 65 Jahre (Curtin 1997), Allgemeinzustand (Bristow 1999, Akahira 2001), histologischer Gewebetyp (Munkarah 1997, Akahira 2001), Ort der extraperitonealen Metastasen (Bonnetoi 1999) und Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen (Bristow 1999).

Im eigenen Kollektiv konnte hinsichtlich Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit malignem Pleuraerguss ($n=8$) und viszerale Metastasen ($n=32$) beobachtet werden ($p=0,6963$). Da die Fallzahlen relativ gering sind, muss das Ergebnis sehr vorsichtig betrachtet werden. Aber auch Naik et al. berichteten, dass der Ort der Metastasierung nicht mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit, eine optimale Tumorreduktion zu erreichen, assoziiert ist ($p=0,18$) (Naik et al. 2000). Munkarah beschrieb, dass weder Größe, noch der Ort der extraperitonealen Absiedelungen das Überleben beeinflusse. Die Möglichkeit, ein optimales Operationsergebnis zu erreichen, war sowohl bei Patientinnen mit malignem Pleuraerguss, als auch mit viszerale Metastasen gleich (Munkarah et al. 1997).

Bristow fand heraus, dass eine zusätzliche Resektion von Leberparenchymmetastasen bei optimaler extrahepatischer Tumorreduktion mit einem Anstieg des medianen Überlebens einhergeht (27 Monate versus 50,1 Monate). Selbst bei suboptimal reseziertem extrahepa-

tischem Tumor (Resttumor > 1 cm) konnte das Überleben um 7,6 Monate gesteigert werden ($p=0,0001$) (Bristow et al. 1999).

Bei der Betrachtung von FIGO IIIc – Patientinnen im Vergleich zu FIGO IV – Patientinnen mit zytologisch positivem Pleuraerguss konnten im eigenen Kollektiv keine Signifikanzen hinsichtlich Überleben beobachtet werden ($p=0,845$), was vermutlich ebenfalls auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist, denn die Patientinnen hatten im FIGO IIIc – Stadium einen medianen Überlebensvorteil von 10 Monaten (44 Monate versus 34 Monate).

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in einer retrospektiven Studie von Eitan, in der Patientinnen im FIGO – Stadium IV mit malignem Pleuraerguss ein verkürztes Überleben (30 Monate versus 58 Monate) und ein geringes rezidivfreies Intervall (12 Monate versus 21 Monate) aufwiesen im Vergleich zu Patientinnen im Stadium FIGO IIIc. Als mögliche Gründe führte er unentdeckte, eventuell aggressivere intrathorakale Residualtumore oder eine erhöhte Zytostatikaresistenz an (Eitan et al. 2005).

Da in unserem Kollektiv zwei Drittel der Patientinnen optimal operiert werden konnten und dieses deutlich mit einem Überlebensvorteil einherging, sollte auch im Stadium FIGO IV eine radikale operative Therapie befürwortet werden.

5.2.3. Die Bedeutung des Nodalstatus und der Lymphonodektomie

Während das Vorgehen der maximale Zytoreduktion international anerkannt ist, wird der therapeutische Nutzen der Lymphonodektomie weiterhin kontrovers diskutiert. Insbesondere die systematische Entnahme von retroperitonealen Lymphknoten, die bei 50 % bis 80 % der Frauen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinom befallen sind (Burghardt et al. 1991), ist aufgrund möglicher erhöhter intraoperativer Komplikationen immer noch unklar. Fraglich ist, ob lediglich die Entnahme befallener Lymphknoten als Teil des operativen Stagings erachtet werden sollte oder ob eine systematische Lymphonodektomie der pelvinen und aortalen Lymphknoten sogar zu einer Verbesserung des Überlebens führt.

In verschiedenen retrospektiven Studien der 90er Jahre präsentierte sich der Nodalstatus als Prognosefaktor (Burghardt et al. 1991, Kuhn et al. 1993, Spirtos et al. 1995, Scarabelli et al. 1995, Shimada et al. 1999), wobei die Prognose von Patientinnen mit Lymphknoten-Metastasen erheblich schlechter war als ohne Lymphknotenbeteiligung, insbesondere wenn eine abdominale Metastasierung vorlag. Anzumerken ist jedoch, dass diese Studien relativ kleine Fallzahlen aufweisen.

Im eigenen Kollektiv haben 63 % der Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien einen positiven Nodalstatus. Dies stimmt mit den Zahlen der Literatur (70 % bis 75 %) überein (Scarabelli et al. 1995, Burghardt et al. 1991).

In unseren Untersuchungen besitzt der Nodalstatus keine prognostische Relevanz, weder hinsichtlich des Überlebens ($p=0,9752$) noch hinsichtlich eines prolongierten progressionsfreien Intervalls ($p=0,4929$). Jedoch ist der Anteil von 24 % der Patientinnen mit unbekanntem Nodalstatus relativ hoch, so dass die Aussage nur mit Einschränkung zu bewerten ist.

Unterstützt wird diese Beobachtung durch Parazzini, der in seiner Studie bei 456 Frauen keine Korrelation zwischen Nodalstatus und Überleben derjenigen Patientinnen, die optimal zytoreduziert wurden fand (Parazzini et al. 1999).

Scarabelli konnte eine Verbesserung des Überlebens durch die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei unvorbehandelten Patientinnen nachweisen (2 – Jahresüberlebensrate mit Lymphonodektomie betrug 59 % versus 16 % ohne Lymphonodektomie, $p < 0,001$) (Scarabelli et al. 1995). Auch Burghardt und Mitarbeiter konnten eine verbesserte 5 – Jahresüberlebensrate (53 % versus 13 %) durch kombinierte paraaortale und pelvine Lymphonodektomie von FIGO III – Patientinnen darstellen (Burghardt et al. 1991).

Die Lymphonodektomie hat sich somit zunehmend als fester Bestandteil der standardisierten operativen Therapie etabliert (Crawford et al. 2005).

Ein Argument für die systematische Lymphonodektomie ist die Chemoresistenz von Lymphknotenmetastasen aufgrund der geringen Blutzufuhr. In diversen Studien (u. a. Di Re et al. 1989, Burghardt et al. 1990) wurden bei der second look Operation im Anschluss an die Chemotherapie annähernd so häufig positive Lymphknoten gefunden wie bei der Lymphonodektomie zum Zeitpunkt der Primäroperation vor der adjuvanten Chemotherapie. Dies zeigt, dass nur ein geringer Anteil der Lymphknotenmetastasen durch die Chemotherapie eliminiert werden konnte.

Benedetti - Panici et al. führten zwischen 1991 und 2003 eine prospektive Studie mit 427 Patientinnen durch, in der überprüft werden sollte, inwieweit die systematische Lymphonodektomie ($n=216$) im Vergleich zur alleinigen Entnahme vergrößerter Lymphknoten ($n=211$) zu einer signifikanten Verbesserung der Progressionsfreiheit und Gesamtüberleben führt. Die Ergebnisse zeigen, dass zwar die Progressionsfreiheit um 25 % durch systematische Lymphonodektomie bei makroskopisch optimal operierten Frauen angestiegen ist (29,4 Monate versus 22,4 Monate), nicht jedoch die Überlebensrate (5 – Jahresüberlebensrate

48,5 % versus 47 %). Somit bleibt der therapeutische Nutzen weiterhin kontrovers (Benedetti - Panici et al. 2005).

Des Weiteren hat die systematische Lymphonodektomie in seiner Studie einen signifikanten Einfluss auf die operativen Parameter. Die mediane Operationszeit war um 90 Minuten verlängert und die Anzahl von Patientinnen, die Transfusionen benötigten war erhöht (71,7 % versus 59,2 %, $p=0,006$). Der postoperativ stationäre Aufenthalt in beiden Gruppen wies keinen statistischen Unterschied auf. Bei 14 von 216 Patientinnen traten Lymphozelen und Lymphödeme als postoperative Komplikationen auf (Benedetti - Panici et al. 2005).

Im eigenen Kollektiv war die mediane Operationszeit lediglich um 20 Minuten durch die Lymphonodektomie verlängert; eine Steigerung der transfundierten Einheiten, des poststationären Aufenthaltes und der Komplikationsrate konnte nicht beobachtet werden. Der grösste Nutzen einer systematischen Lymphonodektomie ist in der Gruppe der Patientinnen mit intraabdominal komplett reseziertem Tumor zu erwarten. Hier ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass in nicht vergrößerten Lymphknoten (bis 1 cm) Tumorreste verbleibt, der die Prognose der Patientinnen verschlechtert. Diese Gruppe von Patientinnen ist in der Studie von Benedetti - Panici zu klein gewesen, um eine valide Aussage über den Wert der systematischen Lymphonodektomie zu gewinnen.

Insofern befürworten wir die systematische Lymphonodektomie als Teil der maximalen Zytoreduktion, zumal das bereits nachgewiesene signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben mit einer verbesserten Lebensqualität der Patientinnen einhergeht.

5.2.4. Die Bedeutung des Tumormarkers CA - 125

In unserer eigenen Analyse hat der präoperative CA – 125 – Serumspiegel weder für das Gesamtüberleben ($p=0,63$) noch für das rezidivfreie Überleben ($p= 0,20$) eine prognostische Bedeutung.

Bei einem Grenzwert von 35 U / ml wiesen 96 % der Patientinnen mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium präoperativ erhöhte Werte auf; nach der Debulkingoperation hatten noch 83 % der Patientinnen einen erhöhten CA – 125 – Serumspiegel. Obwohl der Abfall des prä- zum postoperativen Tumormarkerwertes höchst signifikant ($p < 0,0001$) ist, kann kein Rückschluss auf die Überlebens – oder Rezidivprognose gezogen werden ($p= 0,39$ beziehungsweise $p= 0,65$).

Zahlreiche Autoren konnten in neueren Analysen eine prognostische Wertigkeit von CA – 125 bezüglich Überleben nachweisen (Cooper et al. 2002 mit multivariatem p-Wert von 0,03; Geisler et al. 1996 mit $p=0,02$).

Rossi beobachtete eine Korrelation zwischen Erkrankungsstadium und einem erhöhten CA – 125 – Serumspiegel. 56 % der Patientinnen im FIGO III / IV – Stadium wiesen im Vergleich zu den Frühstadien Werte > 500 U / ml auf ($p < 0,002$) (Rossi et al. 2004).

Chi untersuchte die Möglichkeit, den präoperativen CA 125 – Serumspiegel als Prädiktor für eine optimale Zytoreduktion heranzuziehen. Bei mehr als dem gefundenen Schwellenwert von 500 U / ml erreichten nur 22 % der Patientinnen ein optimales Operationsergebnis; bei weniger als 500 U / ml hingegen 73 % (Chi et al. 2000).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Cooper, bei dem 52 % der Patientinnen bei einem präoperativen CA – 125 – Wert von ≥ 500 U / ml optimal zytoreduziert wurden versus 82 % bei einem CA 125 – Wert < 500 U / ml (Cooper et al. 2002).

In unserem eigenen Kollektiv konnte keine Korrelation zwischen der Höhe des präoperativen Tumormarkerwerts und der Wahrscheinlichkeit, makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen festgestellt werden ($p= 0,32$).

Ob der Tumormarker CA – 125 tatsächlich eine verlässliche Aussagekraft hinsichtlich der Überlebensprognose hat, ist unklar und derzeit klinisch nicht relevant. Einsatz findet er viel mehr beim Therapiemonitoring bezüglich des Ansprechens der systemischen Chemotherapie.

5.2.5 Die Bedeutung der histopathologischen Merkmale

In unserem Kollektiv hatten 72 % der Patientinnen in den Stadien III / IV einen Grading 3 Tumor, wobei keine Korrelation zwischen FIGO – Stadium und Differenzierungsgrad des Tumors nachgewiesen werden konnte ($p=0,57$). Da der Faktor auch letztlich in unserer multivariaten Analyse keinen Einfluss hinsichtlich des Überlebens ($p=0,35$) zeigte, wurde er nicht näher in Subgruppenanalysen untersucht.

In der Literatur wurde die Rolle des Gradings unterschiedlich diskutiert. Einer der Gründe könnte in verschiedenen Klassifizierungssystemen begründet sein (nach Silverberg, WHO – Schema). Als unabhängiger Faktor in der Multivarianzanalyse fand er sich u. a. bei Finn et al. 1992, Hoskins et al. 1992 und Neijt et al. 1991.

In unserem Kollektiv zeigt der histologische Subtyp weder einen Einfluss bezüglich des Überlebens ($p=0,43$) noch auf die Rezidivfreiheit ($p=0,125$). Es konnte keine unterschiedliche Verteilung der einzelnen Subtypen in Bezug auf das FIGO – Stadium gefunden werden. Auf weitere Analysen der einzelnen Subtypen im Hinblick auf ihre Ansprechrate beziehungsweise Aggressivität wurde verzichtet, da 79 % unserer Patientinnen einen serös - papillären Typ aufwiesen und die übrigen Subtypen jeweils selten auftraten.

Hoskins und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie, dass das Überleben von Patientinnen mit Klarzellkarzinomen und muzinösen Karzinomen signifikant schlechter ist als jenes der anderen Zelltypen ($p=0,0005$), auch wenn die Patientinnen initial geringe Tumormassen aufwiesen (Hoskins et al. 1992). Diese Resultate sind mit einer schlechteren Ansprechrate auf platinhaltige Chemotherapien vereinbar (Goff et al. 1996).

Eisenkop et al. demonstrierten ebenfalls in multivariater Analyse, dass der Klarzell- und muzinöse Subtyp im Vergleich zu den anderen histologischen Subtypen mit einem 2,24-fach erhöhten Sterberisiko einhergeht ($p=0,03$) (Eisenkop et al. 1998). Auch bei Makar war der histologische Subtyp bei FIGO III - Patientinnen ein unabhängiger Prädiktor hinsichtlich des Überlebens ($p < 0,001$) mit jeweils erhöhtem Sterberisiko für den muzinösen und Klarzelltyp (Relatives Risiko 6,96 bzw. 4,39) und mit bester Prognose für den endometrioiden Subtyp (Makar et al. 1995).

5.2.6. Die Bedeutung des Alters

Im Median waren unsere Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom 61 Jahre alt; der Altersgipfel lag zwischen 60 und 69 Jahren. Es konnte jedoch keinen Einfluss hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen werden, weder in univariater ($p= 0,52$), noch in multivariater Analyse ($p=0,26$). Auch korreliert das Alter nicht mit der Wahrscheinlichkeit, makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen ($p=0,49$).

In der Subgruppenanalyse konnten ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede weder für das Überleben, noch in Bezug auf das Operationsergebnis, die Operationsparameter, die Komplikationen und die Länge des stationären Aufenthaltes gefunden werden.

Auffälligkeiten zwischen den Gruppen wurden unter 4.3.15.2. beschrieben.

Bei Kuhn et al. erweist sich das Alter der Patientinnen neben dem makroskopischen Tumorrest als deutlicher Prognosefaktor für das Überleben ($p=0,0039$, relatives Risiko=2,6). Bei einem gefundenen Schwellenwert von 51 Jahren haben jüngere Patientinnen einen deutlichen Überlebensvorteil (38 Monate versus 12 Monate). Dies lässt sich zum Teil jedoch mit einer statistisch signifikant höheren Rate an postoperativer Tumorfreiheit von jüngeren Patientinnen erklären (Kuhn et al. 1993).

Auch du Bois et al. fanden in ihrer multivariaten Analyse zur Bedeutung biologischer Prognosefaktoren und Klinik – Charakteristika für das Überleben beim Ovarialkarzinom in Deutschland das Alter (< 65 Jahre versus > 65 Jahre) als unabhängigen Prognosefaktor ($p=0,006$). Die über 65 – Jährigen haben ein 1,76-fach höheres Risiko zu sterben (du Bois et al. 2005). Weitere Autoren konnten das Alter als unabhängigen Prognosefaktor identifizieren

(Omura et al. 1991, Hoskins et al. 1992, Makar et al. 1995, Curtin et al. 1997, Eisenkop et al. 1998 und Chi et al. 2001).

Trotz fehlenden Nachweises in unserer Studie ist die Tatsache nicht zu bestreiten, dass das Alter neben dem makroskopischen Tumorrest einer der meist gefundenen unabhängigen Prognosefaktoren ist. Inwieweit dies für den klinischen Nutzen relevant ist, müssen weitere Studien klären. Aufgrund der veränderten Altersstruktur hin zu mehr „Alten“ muss insbesondere zwischen dem „chronologischen“ und „biologischen“ Alter differenziert werden.

5.2.7. Komplikationen

In der Literatur sind sehr unterschiedliche Komplikationsraten in Abhängigkeit von der Tumorresektionsrate beschrieben worden. Eine Übersicht ist in Tabelle 69 zusammengestellt, wobei Studien mit ähnlichen Tumorresektionsraten ausgewählt wurden, um Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Häufig geht ein nicht optimales Operationsergebnis mit einer niedrigen Komplikationsrate einher. Diese These stellte auch Covens auf, der behauptet, dass die Komplikationsrate vom Ausmaß des chirurgischen Eingriffs abhängig sei (Covens 2000).

Jedoch ist die durch die maximale zytoreduktive Operation verursachte Morbidität auch eine Frage von schwer quantifizierbaren Faktoren, wie Erfahrung, Geschick und Philosophie des Operateurs.

Die eigene Komplikationsrate von 36 % liegt im Mittelfeld der in der Literatur dargelegten Kollektive mit vergleichbaren Resektionsraten (22 % - 44 %). Als Komplikationen wurden Relaparatomien, Herzkreislaufinsuffizienzen, Infektionen und Wundheilungsstörungen definiert. In der Regel trat nicht mehr als eine Komplikation pro Patientin auf.

3 Patientinnen (2 %) verstarben innerhalb von 2 Wochen postoperativ. Alle drei Patientinnen wiesen ein Tumorstadium FIGO IIIc und Grading 3 auf; hatten Aszitesmengen von mehr als 500 ml und waren jünger als 60 Jahre. Zwei Patientinnen verstarben an fulminanter Lungenembolie bei ausgedehntem peritonealem Befall; die dritte Patientin erlag einem akuten Rechtsherzversagen.

Als einzelner unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer erhöhten Komplikationsrate ergab sich in unserer Analyse das FIGO – Stadium IV, hier steigt die Komplikationsrate um das 3,2 fache an (siehe unter 5.2.2.).

Ein Einfluss der Komplikationsrate auf das Überleben beziehungsweise auf die Rezidivfreiheit konnte in unserem Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

| Autor | Definition Operations- ergebnis | Pat. Anzahl [n] | Rate optimales Ergebnis [%] | Komplikations - rate [%] | Mortalitäts - rate [%] |
|----------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Hacker et al. 1983 | optimal $\leq 1,5$ cm | 47 | 51 % | 47 % | 3 % |
| Heintz et al. 1986 | optimal $\leq 1,5$ cm | 49 | 70 % | 44 % | 3 % |
| Eisenkop et al. 1992 | optimal ≤ 1 cm | 109 | 44 % | 34 % | 6 % |
| Naik et al. 2000 | optimal < 1 cm | 6 | 16 % | k. A. | 9 % |
| Akahira et al. 2001 | optimal ≤ 2 cm | 70 | 31 % | k. A. | k. A. |
| | | 155 | 69 % | | |
| Munkarah et al. 1997 | optimal ≤ 2 cm | 31 | 34 % | 15 % | 1 % |
| | | 61 | 66 % | | |
| eigenes Kollektiv | optimal ≤ 1 cm | 143 | 85 % | 36 % | 2 % |
| | suboptimal > 1 cm | 26 | 15 % | | |

Tabelle 69: Literaturübersicht zur Morbidität – und Mortalitätsrate von Patientinnen bei der zytoreduktiven Operation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

5.2.8. Die Rolle der Rezidivoperation

Hinsichtlich der optimalen Behandlungsstrategie des rezidierten Ovarialkarzinoms und insbesondere der möglichen Rolle einer erneuten Operation herrscht derzeit kein klarer Standard. Bei Patientinnen mit platinsensiblen Spätrezidiven werden in der Regel erneut platinbasierte Kombinationschemotherapien bzw. Platin - Monotherapien eingesetzt.

Diejenigen mit platinresistentem Frührezidiv werden meist mit Topotecan, liposomalem Doxorubicin oder Gemcitabine behandelt, wobei allgemeine Ansprechraten von 10 - 20 % erreicht werden können (Ozols et al. 2002).

Verschiedene veröffentlichte Studien beschäftigen sich mit der Rolle einer zweiten Zytoreduktion im Hinblick auf das Überleben rezidivierter Patientinnen (siehe Tabelle 70). Es besteht eine kontroverse Meinung darüber, welche Patientinnen am meisten von einer erneuten Operation profitieren beziehungsweise welche Faktoren *makroskopische Tumorfreiheit* begünstigen und somit für das Überleben insgesamt eine Rolle spielen. Das Problem der veröffentlichten Studien inklusive unserer eigenen ist die retrospektive Analyse und die vorausgegangene Patientenselektion anhand diverser Kriterien, die für eine zweite Zytoreduktion geeignet erscheinen.

Auch bei den veröffentlichten prospektiven Analysen (Eisenkop et al. 2000, Scarabelli et al. 2001 und Zang et al. 2004) wurden keine einheitlich definierten Einschlusskriterien formuliert und es bestanden keine Kontrollgruppen. Die Literaturübersicht (Tabelle 70) bestätigt die große Variationsbreite hinsichtlich des optimalen Operationsergebnisses, insofern ist ein unmittelbarer Vergleich der medianen Überlebensraten schwierig. Dennoch konnten in den neueren Studien Resektionsraten von ≤ 1 cm zwischen 60 % und 75 % erreicht werden, bei Salani et al. 2007 lag sie sogar bei 89 %. Unsere eigene Resektionsrate von ≤ 5 mm mit 46 % ist etwas niedriger als der Durchschnitt, aber die mediane Überlebensrate von 31 Monaten ist vergleichsweise hoch (zwischen 14,5 und 27 Monaten in den übrigen veröffentlichten Studien). Nur bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen wurden höhere Überlebensraten erreicht (26,5 – 56 Monate). Bei den tumorfrei operierten Patientinnen im eigenen Kollektiv konnte keine mediane Überlebenszeit errechnet werden, da am Ende des Beobachtungszeitraumes (100 Monate) noch 51 % der makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen am Leben waren (Abbildung 38).

Wir fanden einen Schwellenwert von 5 mm, bei welchem das Operationsergebnis der Rezidivoperation als „optimal“ und „suboptimal“ hinsichtlich Überleben ($p=0,025$) bzw. Rezidivfreiheit ($p=0,0093$) erachtet werden kann. Patientinnen mit einem Tumorrest von weniger als 5 mm haben einen signifikanten Überlebensvorteil von 47 Monaten. Den gleichen Schwellenwert beschrieben auch Chi und Mitarbeiter; Patientinnen mit einem optimalen Operationsergebnis wiesen ein medianes Überleben von 56,2 Monaten im Vergleich zu 26,7 Monaten mit suboptimalem Ergebnis auf ($p < 0,001$) (Chi et al. 2006).

Obwohl sehr unterschiedliche Resektions- und Überlebensraten beschrieben wurden, konnte in allen veröffentlichten Studien eine Signifikanz in der medianen Überlebenschance zwischen makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen und Patientinnen mit verbliebenem Tumorrest nachgewiesen werden, so dass eine zweite Zytoreduktion bei Aussicht auf Tumorfreiheit nach derzeitiger Studienlage gerechtfertigt erscheint.

| Autor | Patienten Anzahl [n] | Definition Operations-ergebnis | Resektions-rate in % | Mediane Überlebens-rate [Monate] | p – Wert | Rezidivfreies Intervall nach Primär - OP | Mediane Überlebens-rate [Monate] |
|---|----------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------|--|----------------------------------|
| Morris et al. 1989 retrospektive Studie | 30 | ≤ 2 cm | 57 % | 18 | n.s. | > 6 Monate | k.A. |
| | | > 2 cm | k.A. | 13,3 | | | |
| Jänicke et al. 1992 retrospektive Studie | 30 | tumorfrei | 47 % | 29 | 0,004 | < 12 Monate | 16 |
| | | ≤ 2 cm | 40 % | 9 | | 13 – 24 Monate | |
| | | > 2 cm | 13,3 % | ≤ 8 | | > 24 Monate | |

| | | | | | | | |
|---|-----|--------------------|--------|--------------------------|---------|-----------------------|------|
| Vaccarello et al. 1995 retrospektive Studie | 38 | ≤ 0,5 cm | 37 % | k.A. | <0,0001 | Median 20 Monate | k.A. |
| | | > 0,5 cm | k.A. | | | | |
| Gadducci et al. 2000 retrospektive Studie | 30 | tumorfrei | 56,7 % | 37 | 0,04 | ≥ 6 Monate | 17,5 |
| | | < 2 cm | 26,6 % | 19 | | | |
| | | ≥ 2 cm | 16,6 % | | | | |
| Eisenkop et al. 2000 prospektive Studie | 106 | tumorfrei | 82,1 % | 44,4 | 0,007 | 6 – 12 Monate | 25 |
| | | > 0 cm | k.A. | 19,3 | | 13 – 36 Monate | 44,4 |
| | | | | | | > 36 Monate | 56,8 |
| Scarabelli et al. 2001 prospektive Studie | 149 | tumorfrei | 35,6 % | k.A. | ≤ 0,01 | 7 – 12 Monate | 16 |
| | | < 1 cm | 34,2 % | | | 13 – 24 Monate | 45 |
| | | ≥ 1 cm | 30,2 % | | | < 24 Monate | 35 |
| Tay et al. 2002 retrospektive Studie | 46 | tumorfrei | 41 % | 38 | 0,002 | < 6 Monate | 26 |
| | | > 0 – 1 cm | 30 % | 14,5 | | 6 – 12 Monate | |
| | | > 1cm – ≤ 2 cm | 11 % | 11 | | 1 – 2 Jahre | |
| | | > 2 cm | 18 % | 11 | | 2 – 5 Jahre | |
| Zang et al. 2004 prospektive Studie | 117 | tumorfrei | 9,4 % | 26,5 | <0,0001 | 3 – 12 Monate | 18 |
| | | ≤ 1 cm | 52,1 % | | | 13 – 23 Monate | 26 |
| | | > 1cm | 38,5 % | | | ≥ 24 Monate | 40 |
| Gronlund et al. 2005 retrospektive Studie | 38 | tumorfrei | 42 % | 51,8 | k.A. | ≤ 12 Monate | 16,3 |
| | | > 0 cm | 58 % | 19,9 | | > 12 Monate | |
| Ayhan et al. 2005 retrospektive Studie | 64 | tumorfrei | 43,8 % | 39 | 0,004 | Median 15,6 Monate | k.A. |
| | | ≤ 1 cm | 39 % | 28 | | | |
| | | > 1 cm | 17 % | 18 | | | |
| Harter et al. 2006 retrospektive Studie | 267 | tumorfrei | 49,8 % | 45,2 | <0,0001 | < 6 Monate | k.A. |
| | | > 0 cm - ≤ 1 cm | 25,8 % | 19,7 | | 6 – 12 Monate | |
| | | > 1 cm - ≤ 2 cm | 8,2 % | | | ≥ 12 Monate | |
| | | > 2 cm | 16,1 % | | | | |
| Chi et al. 2006 retrospektive Studie | 157 | tumorfrei | 41 % | 56 | 0,001 | 6 – 12 Monate | 30 |
| | | ≤ 0,5 cm | 11 % | 27 | | 13 – 30 Monate | 39 |
| | | 0,6 cm – 1 cm | 14 % | | | > 30 Monate | 51 |
| | | 1,1 cm – 2 cm | 17 % | | | | |
| Salani et al. 2007 retrospektive Studie | 55 | tumorfrei | 74,5 % | 50 | 0,0001 | < 18 Monate | 3 |
| | | ≤ 1 cm | 14,5 % | 7,2 | | ≥ 18 Monate | 49 |
| | | > 1 cm | 10,9 % | | | | |
| eigenes Kollektiv retrospektive Studie | 48 | tumorfrei | 33,3 % | Median nicht erreicht | 0,007 | ≤ 18 Monate | 37 |
| | | ≤ 5 mm | 12,5 % | 31 | | > 18 Monate | 63 |
| | | > 5 mm | 54,2 % | 18 | | | |

Tabelle 70: Literaturübersicht zur sekundären Zytoreduktion von 1989 bis 2007

Dies bestätigt auch unsere Cox – Regressionsanalyse, die den Tumorrest nach der Rezidivoperation als stärksten unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben beschreibt ($p=0,024$, HR 2,438).

Als zweiter unabhängiger Prognosefaktor in unserer multivariaten Analyse ist das *progressionsfreie Intervall nach der Primäroperation* mit einer erhöhten Überlebenschance assoziiert ($p=0,047$, HR 0,931). Patientinnen mit Spätrezidiv hatten einen signifikanten Überlebensvorteil von 26 Monaten gegenüber denjenigen mit Frührezidiv ($p= 0,001$).

Ein möglicher Grund dafür ist der Tumorbiologie zuzuschreiben. Ein längeres rezidivfreies Intervall könnte mit einem weniger aggressiven Tumor verbunden sein beziehungsweise ein frühes Wiedererkranken deutet auf einen platinresistenten Tumor hin.

Auch andere Studien zeigten das progressionsfreie Intervall nach der Primäroperation als überlebensprädiktiven Faktor in multivariater Analyse (Eisenkop et al. 2000, Scarabelli et al. 2001, Gadducci et al. 2001, Chi et al. 2006, Salani et al. 2007). Jedoch zieht keiner der Autoren eine einheitliche Schlussfolgerung, nach welchem Intervall Patientinnen eine zweite zytoreduktive Operation empfohlen werden sollte. Chi et al. fanden einen cut – off – Wert von 30 Monaten, so dass Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von mehr als 30 Monaten einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,009$) hatten (Chi et al. 2006). Auch Tay beschrieb einen cut – off – Wert von 24 Monaten (Tay et al. 2002).

Ebenso ist das progressionsfreie Intervall mit dem Ausmaß der Tumorreduktion bei der Primäroperation verlängert ($p< 0,05$), da dieser bei mikroskopischem Rest vermutlich besser durch Chemotherapie eliminiert werden kann (Jänicke et al. 1992). Andere Autoren sehen wiederum keinen Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Intervall nach Primäroperation und der Wahrscheinlichkeit makroskopische Tumorfreiheit bei Rezidivoperation zu erreichen (Gadducci et al. 2001, Tay et al. 2002).

Als weiterer überlebensprädiktiver Faktor neben dem rezidivfreien Intervall und Tumorrest, ist die *Anzahl* der Rezidivlokalisationen entscheidend und konnte von vielen Autoren in der multivariaten Analyse als signifikant eingestuft werden (Zang et al. 2004, Gronlund et al. 2005, Chi et al. 2006, Salani et al. 2007). In seiner Studie zeigte Zang nicht nur, dass Patientinnen mit multilokulären Rezidiven ein 3- fach erhöhtes Sterberisiko besitzen ($p < 0,0001$), sondern zudem stellt das Auftreten von multiplen Rezidiven einen ungünstigen Faktor hinsichtlich der Resektabilität bei der Rezidivoperation dar (Relatives Risiko=9,1237) (Zang et al. 2004).

Chi demonstrierte einen deutlichen Überlebensvorteil von Patientinnen mit solitärem Tumor gegenüber multiplen Läsionen oder Carcinomatosis (60 Monate versus 42 Monate versus 28

Monate, $p=0,01$) (Chi et al. 2006). Auch Salani berichtete über einen Überlebensvorteil von mehr als drei Jahren von Patientinnen, deren Rezidive auf 1 - 2 Orte begrenzt sind im Vergleich zu Patientinnen mit 3 - 5 Rezidiven (50 Monate versus 12 Monate, $p=0,03$) (Salani et al. 2007).

Im eigenen Kollektiv konnte die Anzahl der Rezidive als Prognosefaktor für das Überleben weder in univariater Analyse ($p=0,52$) noch in der Regressionsanalyse ($p=0,17$; HR 0,983) nachgewiesen werden. Das kann u.a. daran liegen, dass in dieser Studie nur bis zu 3 Rezidivorte festgehalten worden sind und wahrscheinlich die Fallzahl zu gering ist, um einen statistisch signifikanten Unterschied hervorzubringen.

Dass die *Größe* des wiederaufgetretenen Tumors ebenfalls mit einer erfolgreichen Tumorreduktion im Zusammenhang steht, berichteten Eisenkop und Ayhan in ihren Studien (Eisenkop et al. 2000 und Ayhan et al. 2005). Eisenkop ermittelte die Größe des rezidivierenden Tumors zudem als unabhängigen Prognosefaktor hinsichtlich Überleben mit einem medianem Überleben von 37,3 Monaten bei einer Größe von weniger als 10 cm versus 35,6 Monate bei mehr als 10 cm ($p=0,04$) (Eisenkop et al. 2000).

Ein weiterer Aspekt der Heterogenität der Patientinnen in den veröffentlichten Studien ist die unterschiedliche zytostatische Vorbehandlung der Patientinnen (platinhaltig, nicht – platinhaltig), Anzahl der Zyklen, Erhalt von Erstlinien- bzw. Zweitlinientherapie sowie der Voroperationen (Intervalldebulkingoperation, second – look – Operation).

Von den 48 Patientinnen in unserem Kollektiv erhielten 7 Patientinnen eine Voroperation im eigenen Hause, 17 wurden auswärtig voroperiert. 4 Patientinnen erhielten zuvor eine Bestrahlung, 5 neoadjuvante Therapien und eine Patientin bekam eine Radium – Instillation. 61 % der rezidivierten Patientinnen erhielten eine platinhaltige Chemotherapie als Zweitlinien – Therapie; entweder als Monotherapie (25 %) oder in Kombination mit Paclitaxel (19 %). 24 % erhielten eine nicht – platinhaltige Therapie und 15 % bekamen keine Therapie. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Angaben in der Literatur, in der 50 % - 88 % der Patientinnen postoperativ platinhaltige Therapien erhielten.

Eisenkop zeigte in seiner Studie, dass das Überleben der Patientinnen gesteigert werden kann, wenn der Gebrauch der Zweitlinien – Chemotherapie erst *nach* der Rezidivoperation erfolgt (24,9 Monate versus 48,4 Monate, $p=0,005$) (Eisenkop et al. 2000). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Zang und Mitarbeiter; die postoperative Chemotherapie vermindert nicht nur das Sterberisiko (Relatives Risiko=0,86, $p=0,0001$), sondern auch die Anzahl der Zyklen ist für die Überlebensprognose entscheidend (1 – 2 Zyklen mit medianem Überleben von 9 Monaten versus 30 Monate bei mehr als 6 Zyklen, $p < 0,0001$) (Zang et al. 2004).

Scarabelli bestätigte umgekehrt die Anzahl von Chemotherapien *vor* der Rezidivoperation als wichtigen negativen Prognosefaktor, mehr als eine Chemotherapie erhöhte das Sterberisiko um das 2,3-fache ($p \leq 0,01$) (Scarabelli et al. 2001). Eine Erklärung hierfür könnte die schlechtere Ansprechrate von größeren Tumoren auf Zytostatika sein, was im Laufe der Zeit zu Resistenzen führen kann. Die Effizienz einer postoperativen Behandlung bei lediglich geringem Resttumor scheint deutlich gesteigert und führt zu einem längeren Überleben, wobei eine platinhaltige Behandlung favorisiert werden sollte (platinhaltig versus nicht – platinhaltig, $p=0,015$ mit HR von 1,84) (Harter et al. 2006).

Zwei Drittel unserer Patientinnen waren bei Erstdiagnose im FIGO – Stadium III und 15 % im Stadium IV. Ähnlich ist es bei den Studien von Scarabelli et al. 2001 und Harter et al. 2006; andere wiederum haben einen deutlich höheren Einschluss von ehemaligen Frühstadien (Tay et al. 2002, Zang et al. 2004). In unserem Kollektiv zeigte sich hinsichtlich des Überlebens ein signifikanter Vorteil zugunsten der FIGO III – Patientinnen gegenüber den Patientinnen im Stadium IV ($p=0,0003$). In multivariater Analyse konnte dieser Überlebensvorteil jedoch nicht bestätigt werden ($p=0,27$).

Im Median waren unsere Patientinnen zum Zeitpunkt der Rezidivoperation 60 Jahre alt. Es stellte sich heraus, dass die über 60 – Jährigen (60 %) eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als die unter 60 – Jährigen ($p=0,039$). Jedoch auch das Alter konnte in der Regressionsanalyse nicht als unabhängiger Faktor für das Überleben nachgewiesen werden ($p=0,15$).

Eine unserer Patientin (2 %) verstarb infolge der operativen Behandlung an einer Lungenembolie; somit weist die Rezidivoperation in unserem Patientenkollektiv die gleiche perioperative Mortalitätsrate auf wie die Primäroperation. Die Mortalitätsraten anderer Studien lagen ähnlich (0 – 3,3 %). Als Todesursachen wurden Multiorganversagen, septischer Schock, Lungenembolien und intestinale Fisteln beschrieben. Letztlich verstarben über die Hälfte (53 % - 74 %) der Patientinnen im Beobachtungszeitraum der übrigen Studien infolge ihrer Erkrankung, was sich auch in unserer eigenen kumulativen 5 – Jahresüberlebensrate von 18 % bestätigt.

Die Morbiditätsrate bei der Rezidivoperation ist trotz ausgedehnter Voroperation im Vergleich zur Primäroperation nicht wesentlich erhöht (44 % versus 36 %). Die häufigsten Komplikationen waren Nachblutungen, Wundheilungsstörungen, Subileus und intraoperative Darmverletzungen mit jeweils 6 %. Die gehäuft vorkommenden intraoperativen Darmverletzungen wurden auch durch andere Autoren beschrieben (Scarabelli et al. 2001 8,1 %, Chi et al. 2006 4 %).

Um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, sind häufig Darmeingriffe notwendig; in unserem Kollektiv war das bei 20 Patientinnen der Fall (43 %) mit überwiegend einer Anastomose. 6 Patientinnen verblieben nach der Rezidivoperation ohne Tumorrest (30 %) und 12 (60 %) verblieben mit einem Tumorrest von ≤ 1 cm. Der Faktor Darmeingriff konnte weder in univariater Analyse ($p=0,899$) noch als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben in der Regressionsanalyse nachgewiesen werden ($p=0,73$). Der Anteil der Darmeingriffe in den international veröffentlichten Studien differiert erheblich zwischen 10,5 % (Gronlund et al. 2005) und 88 % (Zang et al. 2004).

Hinsichtlich des Oberbaucheingriffs wurden überwiegend Splenektomien und Leberteilresektionen beschrieben. In unserem Kollektiv war bei der Rezidivoperation in etwa die gleiche Anzahl an Oberbaucheingriffen vonnöten wie bei der Primäroperation; bei den Zwerchfelleingriffen jedoch nur ein Drittel der Zahl. Beide Eingriffe sind jedoch nicht mit einem Überlebensvorteil assoziiert ($p=0,999$ bzw. $p=0,744$).

39 % unserer Patientinnen erhielten im Rahmen der Rezidivoperation eine systematische Lymphonodektomie; das sind somit nur halb so viele wie bei der Primäroperation. Im Schnitt war jeder dritte Lymphknoten, der entnommen wurde, befallen und dies überwiegend im pelvinen Bereich. Es konnte jedoch nur eine geringe Korrelation zwischen Rezidivort und Lymphknotenlokalisation nachgewiesen werden.

Die Rezidivoperation war im Medianen 115 Minuten kürzer als die Primäroperation; ebenso wurden weniger Transfusionseinheiten benötigt (Fresh Frozen Plasma Einheiten 3 versus 10; Erythrozytenkonzentrate 4 versus 5). Dennoch blieben die rezidivoperierten Patientinnen im Schnitt 3 Tage länger im Krankenhaus, was gegebenenfalls auf den reduzierten Allgemeinzustand durch die zum Teil schon ausgedehnten Voroperationen der Patientinnen zurückzuführen ist.

Zum Zeitpunkt des Rezidivauftrittes hatten 30 Patientinnen (81 %) einen erhöhten CA – 125 – Serumspiegel (Median 212 U / ml). Die Hälfte der Patientinnen wiesen Aszites zum Zeitpunkt der Rezidivoperation auf; ein Drittel hatte weniger als 500 ml und bei lediglich jeder fünften Patientin waren Aszitesmengen von mehr als 500 ml vorhanden. Weder die Aszitesmenge ($p=0,88$) noch der CA – 125 – Serumspiegel ($p=0,99$) zeigten in der Multivarianzanalyse eine prognostische Wertigkeit. Zu dem gleichen Resultat kamen auch Salani et al. 2007. Harter et al. jedoch beschrieben die Aszitesmenge (< 500 ml versus ≥ 500 ml, $p= 0,004$) als unabhängigen Prognosefaktor bezüglich Überleben: Patientinnen mit mehr als 500 ml Aszites hatten ein 2,3- faches Risiko zu sterben. Auch begünstigte eine Aszitesmenge von weniger als 500 ml die Wahrscheinlichkeit, makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen ($p < 0,001$) (Harter et al. 2006).

Jeweils 84 % unserer Patientinnen wiesen histologisch einen serösen Subtypen auf bzw. ein Grading 3. Weder der histologische Subtyp ($p=0,704$) noch das Grading ($p=0,344$) als solches sowie in den jeweiligen Subgruppenanalysen hatten Einfluß auf das Überleben. Vergleichbare Ergebnisse weist die überwiegende Anzahl der internationalen Studien auf (Jänicke et al. 1992, Vaccarello et al. 1995, Gaducci et al. 2000, Scarabelli et al. 2001).

In dem Versuch, einen signifikanten Unterschied der operativen Therapie gegenüber der Chemotherapie zu finden, führten wir retrospektiv eine Überlebensanalyse aller Rezidivpatientinnen durch, in der Patientinnen mit Rezidivoperation mit Patientinnen ohne operative Therapie verglichen wurden (Abbildung 43). Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patientinnen mit Rezidivoperation ($p < 0,0001$). Diesem Unterschied liegt jedoch ein nicht kontrollierbarer Selektionsfehler zugrunde, da nicht detailliert erhoben wurde, warum die Patientinnen operiert beziehungsweise nicht operiert wurden, so dass der beobachtete Unterschied sehr kritisch betrachtet werden muss, zumal der weitere Verlauf der nicht – operierten Patientinnen weniger intensiv untersucht wurde.

Welche Patientin letztlich für die operative Therapie ausgewählt wird, sollte individuell mit der Patientin gemeinsam bestimmt werden, da der Allgemeinzustand, die Erhaltung der Lebensqualität und nicht zuletzt der Patientenwunsch eine wichtige Rolle spielen.

Prospektiv - randomisierte Studien müssen den Stellenwert der Rezidivoperation hinsichtlich des Überlebens zeigen und versuchen, präoperative Parameter zu finden, die ein optimales Operationsergebnis vorhersehbar machen, um den Patientinnen unnötige Operationen zu ersparen.

6. Zusammenfassung

Neben der Entdeckung einer möglichen Prävention bleibt das Erkennen von Patientinnen im überwiegend heilbaren Frühstadium eine der größten Herausforderung in der Behandlung des Ovarialkarzinoms, die derzeit noch nicht gelöst ist.

Die operative Therapie hat einen großen Stellenwert in der Behandlung des Ovarialkarzinoms, insbesondere für Patientinnen, bei denen ein optimales Operationsergebnis erreicht werden kann. In den frühen Stadien war dies bei 96 % ($\leq 1\text{cm}$) unserer Patientinnen möglich, dabei konnten 5 – Jahresüberlebensraten von 95 % erreicht werden. In den fortgeschrittenen Stadien erweist sich die makroskopische Tumorfreiheit als einziger unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens. Die Rate an makroskopisch

tumorfrei operierten Patientinnen lag bei 60 % mit einer medianen Überlebensrate von 49 Monaten.

Ungünstige tumorbiologische Faktoren wie ein hoher CA – 125 – Serumspiegel oder große Mengen an Aszites zeigten weder einen signifikanten Einfluss auf das Operationsergebnis, noch auf das Überleben. Weitere Faktoren wie histologischer Subtyp, Grading, Alter oder die Notwendigkeit von Darm-, Oberbauch- und Zwerchfelleingriffen sowie Lymphonodektomie beeinflussen die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht negativ, insofern ist eine maximale Zytoreduktion in jedem Falle anzustreben.

Die perioperative Komplikationsrate von 36 % ist mit den Ergebnissen internationaler Studien vergleichbar. In der Regel trat nicht mehr als eine Komplikation auf. Die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen ist nicht mit einem erhöhten Sterbe- oder Rezidivrisiko assoziiert. Jedoch ist das Erkrankungsstadium FIGO IV mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet. Die mediane Überlebensrate von 31 Monaten rechtfertigt auch in diesem Krankheitsstadium ein maximales zytoreduktives Vorgehen, zumal eine optimale Resektion bei 60 % der Patientinnen erreicht wurde.

Aus Sicht des gynäkologischen Onkologen bleibt sowohl die Selektion der Patientinnen, welche von einer zweiten zytoreduktiven Operation vor einer Zweitlinien – Chemotherapie profitieren könnten als auch die Verbesserung der operativen Techniken bei minimaler perioperativer Morbidität und Mortalität eine Herausforderung. Für einige ausgewählte Patientinnen kann die Rezidivoperation von Vorteil sein, insbesondere bei denjenigen, die einen chemosensitiven Tumor aufweisen.

In unserer Analyse der Rezidivoperationen stellten sich das progressionsfreie Intervall nach Primäroperation und der verbleibende Tumorrest bei Rezidivoperation als stärkste unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben heraus. Es konnten Resektionsraten von 46 % bei einem von uns gefundenen Schwellenwert ≤ 5 mm erreicht werden, bei im Vergleich zur Primäroperation nicht wesentlich erhöhter Morbiditätsrate und gleichbleibender Mortalitätsrate. Die medianen Überlebensraten von 31 Monaten sind als hoch zu bewerten im Vergleich mit anderen international veröffentlichten Studien. Weitere prospektive Studien sind nötig, um den Stellenwert der Rezidivoperation in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besser zu definieren.

Ein weiterer Aspekt zur Ergebnisoptimierung ist sicherlich die Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in spezialisierten gynäkologisch – onkologischen Zentren, um mit interdisziplinärer Zusammenarbeit und ausreichender Infrastruktur die bestmögliche Therapie gewährleisten zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom, Informationen zu Studien. <http://www.ago-ovar.de>
2. 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
3. Aletti G., Podratz K., Jones MB. et al.: Role of rectosigmoidectomy and stripping of pelvic peritoneum in outcomes of patients with advanced ovarian cancer. *Journal by the American College of Surgeons* 2006; 203: 521-526
4. Aletti G., Dowdy SC., Gostout BS. et al.: Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107: 77-85
5. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., www.krebsgesellschaft.de
6. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie: Interdisziplinäre S2k - Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. 2007 by W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH , München. [http:// ago-online.org](http://ago-online.org)
7. Ayhan A., Gultekin M., Taskiran C. et al.: The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 49-56
8. 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
9. Bell J., Brady MF., Young RC. et al.: Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2006; 102: 432-439
10. Benedetti Panici B., Maggioni A., Hacker N. et al.: Systematic aortic and lymphadenectomy versus resection of bulky nodes in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. *Journal of National Cancer Institute* 2005; 97: 560-566
11. Berek JS., Bertelsen K., Du Bois A. et al.: Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Annual Oncology* 1999; 10(suppl.1): 87-92
12. 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
13. Bristow R.E., Montz F.J., Lagasse LD. et al.: Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1999; 72: 278-287

14. 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
15. Bühl A., Zöfel P.: *SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse. 9. Auflage*, Pearson Studium 2005
16. Burghardt E., Lahousen M, Stettner H.: Die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1990; 50: 670-677
17. 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
18. Cannistra, Stephan A.: Cancer of the ovary. *The New England Journal of Medicine* 2004 ;351(24): 2519-2529
19. 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
20. Chi DS., Liao JB., Leon LF. et al.: Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2001; 82: 532-537
21. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J. et al: What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 559-564
22. Chi D.S., Mc Caughey K., Diaz J.P. et al.: Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum - sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1933-1939
23. Colombo N., Guthrie D., Chiari S. et al.: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in woman with early-stage ovarian cancer. *Journal of National Cancer Institute* 2003; 95: 125-132
24. Colombo N., Pecorelli S.: What have we learned from ICON1 and ACTION? *International Journal of Gynecologic Cancer* 2003 (suppl 2); 13: 140-143
25. Cooper BC., Sood AK., David AS. et al.: Preoperative CA - 125 levels: An indepent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 59-64
26. Covens A.L.: A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2000; 78: 269-274
27. Cramer D.W., Welch W.R.: Determinants of ovarian cancer risks II: Interferences regarding pathogenesis. *Journal of National Cancer Institute* 1983;71: 717-721
28. Crawford SC, Vasey PA, Paul J et al.: Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC - Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(34): 8802-8811

29. Curtin JP., Malik R., Venkatraman ES. et al.: Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecologic Oncology* 1997; 64: 9-12
30. 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
31. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.: Leitlinien. www.dgkg.de
32. Deutsche Krebsgesellschaft . Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Maligne Ovarialtumoren. 3. Auflage. W. Zuckerschwerdt - Verlag, München, Bern, Wien, New York 2002
33. Di Re F., Fontanelli R., Raspagliesi F. et al.: Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1989; 3(1): 131-142
34. Du Bois A., Pfisterer J., Kellermann L.: Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Gynäkologie* 2001; 34: 1029-1040
35. Du Bois A.: Primäres Ovarialkarzinom nicht ausreichend nach dem Standard therapiert. *Journal Onkologie* 2001; 12
36. 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
37. Du Bois A., Lück HJ., Meier W. et al.: A randomized clinical trial of cisplatin/ paclitaxel versus carboplatin / paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of National Cancer Institute* 2003; 95: 1320-1329
38. Du Bois A., Rochon J., Lamparter C. et al.: Welchen Einfluss haben Klinikmerkmale auf die Prognose beim Ovarialkarzinom in Deutschland? *Zentralblatt Gynäkologie* 2005; 127: 18-30
39. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. : Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer : A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO – OVAR) and the Group d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115(6): 1234-1244
40. Eder, Gedeigk: *Ovar - Die epithelialen Tumoren. Human Pathology* 1988; Vol.19, No.1: 57-63. *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* 1990; 33. Auflage: 754-756 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, Hong Kong, Barcelona
41. 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: 203-209

42. 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
43. Eisenkop S.M., Friedman R.L., Spirtos N.M.: The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 144-153
44. Eisenkop S.M., Spirtos N.M.: What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecologic Oncology* 2001; 82: 489-497
45. Eisenkop S.M, Spirtos N.M., Friedman R.L. et al.: Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with ovarian cancer. A prospective study. *Gynecologic Oncology* 2003; 90: 390-396
46. Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Lin W.M.: Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2006; 100: 344-348
47. Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Lin W.M.: "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: A commentary. *Gynecologic Oncology* 2006: 103: 329-335
48. Eitan R., Levine DA., Abu-Rustum N. et al.: The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1397-1401
49. Eltabbakh GH., Belinson JL., Kennedy AW.,Cupta M., Webster K., Blumenson LE.: Serum CA - 125 measurements > 65 U/ml clinical value. *Journal of Reproductive Medicine* 1997;42: 617-624
50. Farthalla M.F.: Incessant ovulation: A factor in ovarian neoplasia. *Lancet* 1971; 2: 163
51. Finn CB., Luesley D., Buxton EJ. et al.: Is stage I epithelial ovarian cancer overtreated both surgically and systematically? Results of a 5 - year cancer registry review. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 99: 54-58
52. Gadducci A., Iaconi P., Cosio S. et al.: Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2000; 79: 344-349
53. 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
54. Gillette-Cloven N., Burger R.A., Monk B.J .et al.: Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *Journal by the American College of Surgeons* Dec. 2001; Vol 6: 626-632

55. Goff BA, Sainz de la Cuesta R., Muntz HG. et al.: Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance of platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecologic Oncology* 1996; 60: 412-417
56. Goodman HM., Harlow BL., Sheets EE. et al: The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1992; 46: 367-371
57. Griffiths C.T.: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Monogr Natl Cancer Inst* 1975; 42: 101-104
58. 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
59. 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
60. Gronlund B., Lundvall L., Christensen IJ. et al.: Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *European Journal of Surgery Oncology* 2005; 31: 67-73
61. 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
62. Hamburger Krebsdokumentation 2002-2004, Neuerkrankungen und Sterbefälle, Hamburgisches Krebsregister, Hrsg. Freie und Hansestadt Hamburg www.krebsregister.hamburg.de
63. Harter P., du Bois A., Hahmann M. et al.: Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13(12): 1702-1710
64. 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
65. 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
66. Herzog TJ., Coleman RL., Markman M. et al.: The role of maintenance therapy and novel taxanes in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2006; 102(2): 218-225
67. Holm-Nielsen P.: Pathogenesis of ascites in peritoneal carcinomatosis. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1953; 33: 10-21
68. Hoskins, W.J., Bundy B., Thigpen JT., Omura G.A.: The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1992; 47: 159-166

69. Hoskins WJ., McGuire WP., Brady MF. et al.: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 170: 974-980
70. Hossfeld D.K.: Auf dem Weg zu neuen Therapiestrategien. *Onkologie* 2003; 26 (suppl 7): 1-2
71. 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
72. 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
73. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): Clinical practise guidelines of gynecologic cancers. FIGO - Richtlinien von 2006. Hrsg.: Pecorelli S., Ngan H.Y.S., Hacker N.F.
74. International Union Against Cancer, TNM Atlas. 4th edition. Paris: Springer-Verlag, 1998
75. Jänicke F., Hölscher M., Kuhn W. et al.: Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70: 2129-2136
76. Jänicke F.: Operative Therapie des Ovarialkarzinoms. *Der Gynäkologe* 2004; 37: 916-928
77. Jänicke F.: Stellenwert der Operation für die Prognose des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005; 65: 96-98
78. Junor E.J., Hole D.J., Mc. Nulty L. et al.: Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: A Scottish national study of 1866 patients. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 106: 1130-1136
79. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008
80. Kuhn W., Jänicke F., Pache L. et al.: Entwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO III. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1993; 53: 293-302
81. Kuhn W., Florack G., Roder J. et al.: The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and FIGO IV. *International Journal of Gynecological Cancer* 1998; 8: 57-63
82. 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

83. 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
84. 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
85. Liu PC., Benjamin I., Morgan MA. et al.: Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1997; 64: 4-8
86. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell'Anna T. et al.: Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 699-704
87. Magrath I.T., Lawanga S., Carswel W. et al.: Surgical reduction of tumor bulk in management of abdominal Burkitt's lymphoma. *British Medical Journal* 1974; 2: 308-312
88. Makar A. P., Baekelandt M., Trope'CG. et al.: 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
89. Markman M., Hoskins W.: Responses to salvage chemotherapy in ovarian cancer: a critical need for precise definitions of the treated population. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10: 513-514
90. Mc Guire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.: Cyclophosphamide 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
91. Meigs J.V.: Tumors of the female pelvic organs. Mc Millan, New York 1935
92. Modan B., Hartge P., Hirsh-Yechezkel G. et al.: Parity, oral contraceptives, and the the risk of ovarian cancer among carriers and non-carriers of BRCA1 or BRCA2 - mutation. *New England Journal of Medecine* 2001; 345: 235-240
93. Montz FJ., Schlaerth JB., Berek JS. et al.: Resection of diaphragmatic peritoneum and muscle: role in cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecolgc Oncology* 1989; 35: 338-340
94. Morris M., Gershenson DM., Wharton JT. et al.: Secondary cytoreductive surgery for reccurent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1989; 34: 334-338
95. Munell EW.: The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1968; 100: 790-805
96. 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

97. Munkarah A.R., Coleman R.L.: Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 95(2): 273-280
98. Naik R., Nordin A., Cross P.A. et al.: Optimal cytoreductive surgery is an independent prognostic indicator in stage IV epithelial ovarian cancer with hepatic metastases. *Gynecologic Oncology* 2000; 78: 171-175
99. Naik R., Nordin A., Cross P.A. et al.: Complete cytoreduction is epithelial ovarian cancer confined to the pelvis biologically different from bulky abdominal disease? *Gynecologic Oncology* 2000; 78: 176-180
100. Negishi H., Takeda M., Fujimoto T. et al.: Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 94 (1): 161-166
101. Neijt J.P., ten Bokkel H.W.W., van der Burg M.E.L. et al.: Randomized trial comparing two combinations chemotherapy regimens (Hexa-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984; 2: 594-600
102. Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg M.E.L. et al.: Randomised trial comparing two combination chemotherapy regimes (CHAP-5 vs CP) in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1987; 5: 1157-1168
103. 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
104. Obermair A., Fuller A., Lopez - Varela E. et al.: A new prognostic model for FIGO stage 1 epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2007; 104(3): 607-611
105. Omura G., Blessing J.A., Ehrlich C.E. et al.: A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1986; 57: 1725-1730
106. Omura GA., Brady MF., Homesley HD. et al.: Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9(7): 1139-1150
107. Ozols RF.: Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(5): 1161-1163
108. Ozols RF., Bundy BN., Greer BE. et al.: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 3194-3200
109. Parazzini F., Valsecchi G., Bolis G. et al: Pelvic and paraaortal lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival. *Gynecologic Oncology* 1999; 74: 7-11
110. Parker D., Bradley C., Bogle SM. et al.: Serum Albumin and CA 125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 101(10): 888-893

111. Paulsen T., Kjaerheim K., Kaern J. et al.: Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16(suppl.1): 11-17
112. Pfisterer J., Du Bois A. : Das rezidierte Ovarialkarzinom. *Der Gynäkologe* 2004; 37: 929-935
113. Pfisterer J., Plante M., Vergote I. et al.: Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG and EORTC GCG. *Journal of Clinical Oncology* 2006; Volume 24, No 29: 4699-4707
114. Pfisterer J., Du Bois A.: Standards in der Therapie des Ovarialkarzinoms. *Der Pathologe* 2007; 28 (3): 222-228
115. Pfleiderer A.: Malignome des Ovars. In: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H (Hrsg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Band 12: Spezielle gynäkologische Onkologie. 3. Aufl.,S.1-109. Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore* 1996
116. Piccart M.J., Bertelsen K., James K. et al.: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three year results. *Journal of National Cancer Institute* 2000; 92: 699-708
117. 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
118. Puls LE., Duniho T., Hunter JE. et al.: The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1996; 61: 109-112
119. Robert- Koch- Institut: www.rki.de
120. Rose PG., Nerenstone S., Brady M. et al: A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Proc ASCO* 2002; 2: 802
121. Rossi A.C., Di Vagno G., Cormio G. et al.: A retrospective study of preoperative CA 125 levels in 82 patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 263-265
122. Rowinsky EK.: The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annual Review of Medicine* 1997; 48: 353-374
123. Salani R., Santillan A., Zahurak ML. et al.: Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: Analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007; 109: 685-691

124. Salfelder A., Nugent A., Lueken R.P. et al.: Spätergebnisse laparoskopischer Operationen von malignen Ovarialtumoren. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2002; 62: 452-457
125. 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
126. 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
127. 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, Number 2: 389-397
128. Scarabelli C., Gallo A., Carbone A.: Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2001; 83: 504-512
129. Schilder JM., Thompson AM., DePriest PD. et al.: Outcome of reproductive age woman with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecologic Oncology* 2002; 87: 1-7
130. Schneider A., Köhler C., Possover M., Diebolder H.: Operative Therapie des Ovarialkarzinoms. *gynäkologische Praxis* 2002; Heft 2: 293-304
131. Scully RE., Sobin LN.: Histological typing of ovarian tumors. In: World Health Organisation International Classification of Tumors 2nd ed., Springer, Berlin 1999
132. 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
133. Shimuzu Y., Kamoi S., Amada S. et al.: Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: Testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998; 82: 893-901
134. Silverberg SG.: Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *International Journal of Gynecologic Pathology* 2000; 19(1): 7-15
135. 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
136. Tamussino K.F. Lim P.C., Webb M.J.: Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2001; 80: 79-84

137. Tay EH., Grant PT., Gebiski V. et al.: Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 1008-1013
138. The ICON and AGO Collaborators 2003: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in woman with relapsed ovarian cancer: the ICON 4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 361: 2099-2106
139. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group: Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in woman with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505-515
140. Trimbos JB., Parmar M., Vergote I. et al.: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *Journal of National Cancer Institute* 2003; 95: 105-112
141. Trimbos JB., Vergote I., Bolis G. et al.: Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *Journal of National Cancer Institute* 2003; 95: 113-125
142. Trope´C. und Kaern J.: Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: Review of the literature. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 2909-2920
143. Utler C.: Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms: Ergebnisse der Frauenklinik der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf von 1996 bis 2001; Dissertationsschrift 2003. Medizinische Fakultät der Universität Hamburg
144. Vaccarello L., Rubin SC., Vlamis V. et al.: Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecologic Oncology* 1995; 57: 61-65
145. 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; 332: 629-634
146. Vergote I.: ICON1 + ACTION two Randomised Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early stage Epithelial Ovarian Cancer. ASCO 2001: oral presentation
147. Vergote I., De Brabanter J., Fyles A. et al.: Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-182
148. Young RC., Decker DG., Wharton JT. et al.: Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-3076
149. Young RC.: Early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat. *Journal of National Cancer Institute* 2003; 95: 94-95

150. Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al.: The accuracy of staging: An important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma: A multivariate analysis. *Annual Oncology* 1998; 9: 1097-1101
151. Zang RY., Li ZT., Tang J. et al.: Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer* 2004; 100: 1152-1161

8. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Fritz Jänicke herzlichst für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion und Überlassung des Themas sowie für die Betreuung danken.

Zu tiefem Dank bin ich Frau Dr. med. Tina Osterholz und Herrn Dr. med. Christian Utler verpflichtet für die Einführung in das Thema des Ovarialkarzinoms und für die Erhebung und Besprechung der Patientinnen – Daten. Durch ihren wissenschaftlichen Beistand haben sie zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Sven Mahner für seine vielfältigen Anregungen und Vorschläge sowie für die Durchsicht meiner Arbeit. Als stetigen Ansprechpartner hatte ich in ihm eine wertvolle Begleitung.

Herrn Prof. Wegscheider und Frau Gräfin zu Eulenburg vom Institut für Statistik und Ökonometrie der Universität Hamburg möchte ich für die statistische Beratung danken.

Meinen Eltern Karl-Heinz und Doris Jung möchte ich ganz besonders danken für die tatkräftige und uneingeschränkte Unterstützung während meiner beruflichen Tätigkeiten und insbesondere bei der Realisierung dieser Dissertationsschrift.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank meinem Ehemann Matthias Jung und meiner Tochter Emilia, die mir die notwendige Motivation, Stehvermögen und Ruhe gaben, um diese Arbeit verwirklichen zu können.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und 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 Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
