

A. du Bois<sup>1,2,3</sup> · J. Pfisterer<sup>1,2,4</sup> · L. Kellermann<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Organkommission Ovar, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

<sup>2</sup> AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom

<sup>3</sup> Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden

<sup>4</sup> Universitätsfrauenklinik Kiel

<sup>5</sup> O.I.S. Therapiemonitor, Freiburg

# Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarial- karzinoms in Deutschland

## Ergebnisse einer Umfrage der Organkommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

**Ziel dieser Untersuchung war, einen aktuellen Überblick über die Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland darzustellen. Hierzu wurde eine Umfrage an einem repräsentativen Kollektiv von 87 Institutionen durchgeführt. Die Daten von 501 Patientinnen (Quartal III 2000) wurden evaluiert. Dieses Kollektiv entsprach etwa 1/4 der in diesem Zeitraum behandelten Patientinnen in Deutschland. Die Daten wurden mit internationalen Daten verglichen. Der Einfluss der Institutionscharakteristika (Kliniktyp) sowie die Teilnahme an prospektiven klinischen Studien auf die Durchführung und Ergebnisse der operativen Therapie und der Chemotherapie wurden analysiert. Nur etwa 60% der Patientinnen erhielten eine dem aktuellen Standard entsprechende Operation und Chemotherapie. Patientinnen, die in einer Universitätsklinik oder einem Krankenhaus der Zentralversorgung behandelt wurden, haben eine signifikant höhere Chance, eine dem Standard entsprechende Therapie zu erhalten, als Patientinnen, die in einem Krankenhaus der Grund-/Regelversorgung ihre Primärtherapie erhielten. Letztere behandelten etwa 1/3 aller Patientinnen im Beobachtungszeitraum.**

**D**as Langzeitüberleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. Mittlerweile wird weltweit eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 48,4% erreicht; dies entspricht einer Steigerung um mehr als 80% gegenüber den ersten vorliegenden Ergebnissen aus dem „FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer“ [1].

Da diese Daten auf Ergebnismeldungen einzelner Institutionen beruhen, kann nicht mit Sicherheit geschlossen werden, dass sie die Ergebnisse der allgemeinen Versorgung der Patientinnen widerspiegeln.

*Daten der allgemeinen Versorgung für Deutschland liegen nicht vor, da es nach wie vor kein nationales Tumorregister gibt.*

Bei der Betrachtung der Daten des Statistischen Bundesamts fällt auf, dass die Mortalität an malignen Ovarialtumoren in Deutschland erst seit 1998 fällt (im Vergleich zu 1989: –4,56% in 1998 und –7,41% in 1999; persönliche Kommunikation Statistisches Bundesamt 2001).

Im internationalen Vergleich der Ergebnisse bei der Therapie des Ovarialkarzinoms schneidet Deutschland nur mittelmäßig ab [2]. Bei einer Analyse der Überlebensraten anhand der

Tumorregister in Europa (Eurocare-Studie) zeigt sich eine erhebliche Heterogenität (Tabelle 1).

Die Heterogenität der Ergebnisse kann zwar partiell durch unterschiedliche Bevölkerungscharakteristika erklärt werden, wahrscheinlich haben aber Unterschiede in der Qualität der Versorgung einen größeren Einfluss. In einer Metaanalyse der Literaturdaten zwischen 1980 und 1995 wurde der Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Versorgungsqualitäten und Überleben beim Ovarialkarzinom untersucht [3]. Hierbei wurden 7 Studien identifiziert, die über Ergebnisse im Vergleich spezialisierter Therapeuten/Kliniken mit nichtspezialisierten Zentren berichteten. Mit einer Ausnahme wiesen alle Untersuchungen auf einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen hin, die in einer spezialisierten Institution behandelt wurden.

In einer retrospektiven Analyse bei 263 Patientinnen mit Ovarialkarzinom

© Springer-Verlag 2002

Erstpublikation in  
Der Gynäkologe (2001) 34:1029–1040

Priv.-Doz. Dr. Andreas du Bois  
Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische  
Onkologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken,  
Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden,  
E-Mail: dubois.hsk-wiesbaden@uemail.de

Stadium FIGO III C und IV, die in 3 amerikanischen Städten zwischen 1985 und 1988 behandelt wurden, wurde der Einfluss der Spezialisierung der Therapeuten (gynäkologische Onkologie vs. allgemeine Gynäkologie vs. andere) auf Durchführung und Ergebnisse der Operation, Morbidität und Mortalität untersucht [4]. Sowohl die Ergebnisse der Operation („optimale Tumorsektion mit <1 cm Tumorst“), als auch das Überleben der Patientinnen war signifikant besser, wenn die Therapie von einem gynäkologischen Onkologen durchgeführt wurde; die mediane Überlebenszeit war hierbei mehr als doppelt so lang (35 vs. 17 Monate).

Bei einer Analyse von 87 Patientinnen mit FIGO I/II-Ovarialkarzinom, die 1981–1989 an einer amerikanischen Universität behandelt wurden, wurde ebenso der Einfluss der Spezialisierung des Therapeuten (gynäkologische Onkologie vs. allgemeine Gynäkologie/Chirurgie) untersucht [5]. Hierbei zeigte sich die Spezialisierung als einziger signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der Patientinnen (5-JÜR: FIGO I 83% vs. 59% und FIGO II 76% vs. 39%).

In einer Studie wurden alle amerikanischen Krankenhäuser angeschrieben wurden, die onkologische Therapien anboten und gebeten Daten der ersten 25 Patientinnen mit Ovarialkarzinom der Jahres 1883 und 1988 zur Verfügung zu stellen [6]. Der Einfluss der Spezialisierung des Therapeuten (gynäkologische Onkologie vs. allgemeine Gynäkologie vs. Chirurgie) auf das Überleben wurde untersucht. Insgesamt wurden 12.316 Patientendatensätze ausgewertet. Die 5-JÜR in den Stadien FIGO II, III und IV war signifikant schlechter bei Therapie durch Nicht-Gynäkologen. Es fand sich aber nur im Stadium FIGO IIB ein signifikanter Vorteil für die Behandlung bei gynäkologischen Onkologen gegenüber allgemeinen Gynäkologen.

In einer weiteren retrospektiven amerikanischen Arbeit wurde der Einfluss der Spezialisierung (gynäkologische Onkologie vs. „community-based physicians“) auf die Ergebnisse bei 54 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom FIGO I untersucht [7]. Die 6-JÜR war mit 90 vs. 68% signifikant höher bei den Patientinnen, die in einer gynäkologisch-onkologischen Abteilung behandelt wurden.

Tabelle 1  
5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) beim Ovarialkarzinom (Diagnose 1978–1985)

Land	Patientinnen/Patientinnen <sup>a</sup>	5-JÜR [%]/5-JÜR [%] <sup>a</sup>
Schweiz	353	38
Holland	426	36
Finnland	2.322	36
Frankreich	303	35
Italien	496	34
Spanien	124	34
Deutschland	543	32
Polen	320	30
Schottland	2.137	29
Dänemark	3.977	27
England	12.075	27
Estland	945	23

<sup>a</sup> Daten europäischer Tumorregister. (Aus: EUROCARE-Studie [2]).

In einer schottischen Studie wurden 533 Patientinnen des Jahres 1987 analysiert [8]. Neben der Spezialisierung des Primärtherapeuten (Gynäkologie vs. Nicht-Gynäkologie) bzw. des Operateurs (Gynäkologie vs. Chirurgie) als Prognosefaktoren untersucht. Das Risiko an der Erkrankung zu versterben war signifikant erhöht, wenn die Operation nicht in der Gynäkologie erfolgte (relatives Risiko (RR) = 1,37, 95%-Konfidenzintervall (-KI) = 1,05–1,77; 5-JÜR = 27 vs. 19%), oder der Primärtherapeut kein Gynäkologe war (RR = 1,34; 95%-KI = 1,05–1,70).

In einer Nachfolgestudie, in der die Patientinnen von 1992–1994 einbezogen wurden, wurde der Einfluss der Spezialisierung noch detaillierter untersucht [9].

**Die Spezialisierung der Therapeuten (spezialisierte Gynäkologie vs. allgemeine Gynäkologie vs. Chirurgie) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom.**

Dieser Unterschied wurde besonders im Stadium FIGO III deutlich. Die Operation in einer spezialisierten Gynäkologie reduzierte das Sterberisiko um 25% gegenüber einer Primäroperation in einer allgemeinen gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung. Ebenso konnte in Schottland gezeigt werden, dass die 5-JÜR in Lehrkrankenhäusern höher ist, als in Nicht-Lehrkrankenhäusern (24 vs. 19%), [10]. In einer englischen Studie mit

1654 Patientinnen, die 1985–1987 wegen eines Ovarialkarzinoms operiert wurden, wurden die Ergebnisse in Abhängigkeit der Fachrichtung des Operateurs (Gynäkologie vs. Chirurgie) analysiert [11]. Es fand sich bei der multivariaten Analyse ein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen, die von einem Gynäkologen operiert wurden (adjustiertes RR = 1,34; 95%-KI = 1,05–1,71; Gesamt-5-JÜR = 41,3 vs. 18%).

Die Durchführung eines korrekten operativen Stagings in Abhängigkeit der Spezialisierung der Operateure (gynäkologische Onkologie vs. allgemeine Gynäkologie vs. Chirurgie) wurde in einer weiteren amerikanischen Arbeit untersucht [12]. In einer Region wurden 402 Patientinnen mit Ovarialkarzinomdiagnose zwischen 1978 und 1981 in 29 Krankenhäusern operiert.

Die Wahrscheinlichkeit für ein korrektes Staging war bei einem gynäkologischen Onkologen signifikant höher, als bei einem nichtspezialisierten Gynäkologen oder Chirurgen.

Der Einfluss von operativer Erfahrung, gemessen an der Anzahl der jeweiligen Operationen pro Jahr, auf die Mortalität konnte bei Patientinnen mit Pankreas-, Ösophagus-, Kolon-, Rektum- und diversen Karzinomen im genitourinologischen Bereich nachgewiesen werden [13]. Bei pelvinen Radikaloperationen fand sich eine signifikant geringere Mortalität in Abteilungen, die mehr als 10 dieser Operation pro Jahr durchführten.

**Hier steht eine Anzeige**  
**This is an advertisement**



**Springer**

(175 x 240 mm)

**Hier steht eine Anzeige**  
**This is an advertisement**



**Springer**

(175 x 240 mm)

Der Einfluss von operativer Erfahrung auf die operative Morbidität bei gynäkologisch-onkologischen-Radikaloperationen, insbesondere Wertheim-Meigs-Operationen, wurde von einer holländischen Arbeitsgruppe berichtet [14]. Die Autoren schlussfolgern, dass relativ selten notwendige Radikaloperationen zentralisiert werden sollten, da eine Durchführung an Zentren mit geringer Frequenz solcher Operationen mit höherer Morbidität verbunden sei (die Autoren führten durchschnittlich 37 dieser Operationen jährlich durch).

Primäres Ziel dieser Umfrage war es, einen ersten Überblick über die Therapiemaßnahmen beim Ovarialkarzinom in Deutschland zu erhalten. Sekundär sollte analysiert werden, inwieweit unterschiedliche Kliniksstrukturen bzw. Spezialisierungen sich in unterschiedlichen Therapiekonzepten beim Ovarialkarzinom bemerkbar machen.

In dieser Arbeit werden die Daten zur Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms dargestellt. Die Daten zur Therapie früher Ovarialkarzinome und zur Rezidivtherapie werden gesondert bearbeitet werden.

## Methoden

In diese retrospektive Studie wurden Daten von Patientinnen einbezogen, die im 3. Quartal 2000 in Deutschland wegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms (exklusive Borderline-Tumoren) behandelt wurden. Die Umfrage wurde in Zusammenarbeit mit der Organkommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) von einer in Therapieumfragen erfahrenen Firma (O.I.S. Therapiemonitor, Freiburg) durchgeführt. In einem 1. Anschreiben wurden jeweils die gynäkologischen und internistischen (bei Vorhandensein der hämatologisch-onkologischen) Abteilungen der Universitätsklinik ( $n=55$ ), der Krankenhäuser der Maximal-/Zentral-/bzw. Schwerpunktversorgung ( $n=149$ ) und ca. 50% der Krankenhäuser der Grund-/Regelversorgung ( $n=843$ ), sowie 170 onkologisch tätige Praxen in Deutschland angeschrieben. Hierbei wurde die Bereitschaft abgefragt, sich an dieser Studie zu beteiligen, sowie Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Ovarialkarzinompatientinnen im Quartal III erhoben. Aus diesen Daten wurde die Inzidenz für Ovarialkarzinome für das

Jahr 2000 hochgerechnet, wobei pauschal 10% abgezogen wurden, da angenommen wurde, dass die Institutionen, die sich an der Umfrage freiwillig beteiligten, eher mehr Ovarialkarzinome behandeln, als die Institutionen, die sich nicht beteiligten.

Entsprechend der hochgerechneten Inzidenz wurde ein Studienkollektiv mit 500 Patientinnen gebildet und die Institutionen nach folgenden Gesichtspunkten selektiert: (1) Kliniktyp (gewichtet entsprechend der Inzidenz) in (a) Universitätskliniken, (b) Krankenhäuser der Maximal-/Zentral-/Schwerpunktversorgung, (c) Krankenhäuser der Grund-/Regelversorgung, (d) andere/Praxen), (2) regionalen Gesichtspunkten gemäß einer gleichmäßigen Verteilung über Deutschland, sowie (3) Teilnahme an Studien der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom (diese Kliniken sollten nicht überrepräsentiert sein).

Die so selektierten 87 Institutionen wurden erneut angeschrieben und um Dokumentation auf zuvor erstellten Dokumentationsbögen gebeten; außerdem wurden die anonymisierten Operationsberichte und Histologiebefunde angefordert. Die Datenbögen wurden von In-house-Monitoren geprüft und mit den Operationsberichten und Histologiebefunden abgeglichen (zuvor Schulung durch einen der Autoren) und in eine Datenbank dokumentiert. Neben Institutionscharakteristika (Kliniktyp), Patientencharakteristika (z. B. Alter, Allgemeinzustand) wurden Erkrankungsdaten (z. B. FIGO-Stadium, Histologie) und Therapiedaten (Operationdetails, Chemotherapie, Radio- und endokrine Therapien, Studienteilnahme) erfasst.

Die Auswertung erfolgte deskriptiv, Vergleiche zweier Merkmale nach dem Kliniktyp wurden mit Hilfe des relativen Risikos (RR) inklusive Angabe des 95%-Konfidenzintervalls beschrieben. Vergleiche zu internationalen Daten werden im Text referiert, Gegenüberstellungen der Umfrageergebnisse mit in Deutschland erhobenen Daten im Rahmen klinischer Studien beziehen sich auf prospektiv-randomisierte multizentrische Phase-III-Studien der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom der Jahre 1995–1997 (Protokoll OVAR-3 [15]) und der Jahre 1997–1999 (Protokoll OVAR-5 [16]).

## Ergebnisse

Es wurden 791 Institutionen angeschrieben, 132 Institutionen (17%) haben geantwortet. Von diesen wurden 87 Institutionen ausgewählt, die die Daten von 501 Patientinnen dokumentierten, die im 3. Quartal 2000 behandelt wurden (Tabelle 2). Nach Auswertung der Dokumentation konnte die Inzidenz für das Ovarialkarzinom in Deutschland anhand der Primäroperationen hochgerechnet werden. Dies ergab eine geschätzte Inzidenz von 8132 Patientinnen; d. h. unser Kollektiv repräsentiert 24,6% der Patientinnen in Deutschland im Jahr 2000. Hiervon wurden 93% in gynäkologischen Kliniken operiert und die restlichen 7% in chirurgischen Abteilungen aller Versorgungsstufen. Letztere werden bei der Analyse der operativen Daten nicht berücksichtigt.

Bezogen auf die Kliniktypen ergibt sich für das Jahr 2000 folgende Verteilung der Primäroperationen: 1919 Patientinnen (24%) werden in Universitätskliniken, 2880 Patientinnen (35%) in Schwerpunktkrankenhäusern (jeweils inklusive Krankenhäuser der Maximal- bzw. Zentralversorgung) und 2790 Patientinnen (34%) in Krankenhäusern der Grund-/Regelversorgung operiert. Das Studienkollektiv weicht von dieser Verteilung zugunsten der Universitätskliniken ab (Abb. 1). Dies hat keinen Einfluss, wenn nach Kliniktypen getrennte Analysen durchgeführt werden, wohl aber, wenn die Daten für Deutschland mit internationalen Daten verglichen werden.

Im Vergleich zu den Daten des FIGO-Reports [1] sind die Patientinnen in Deutschland älter (Abb. 2) und werden mit höheren FIGO-Stadien diagnostiziert (Abb. 3). Der größte Unterschied findet sich beim Stadium FIGO I (international 27%, in unserem Kollektiv 12%) und bei Patientinnen im Alter von 30–49 Jahren (international 29%, in unserem Kollektiv 14%).

Diese Unterschiede könnten dazu beitragen, die international unterschiedlichen Ergebnisse bei den 5-JÜR teilweise zu erklären.

Bezüglich dem FIGO-Stadium fand sich keine wesentlicher Unterschied zwischen den Kliniktypen (Abb. 4). Lediglich Patientinnen mit FIGO-Stadium IV wurden etwas häufiger in Kliniken der Schwerpunktversorgung im



Tabelle 2  
Untersuchungskollektiv

	Institutionen		Patientinnen	
	Angeschrieben	Selektiert [%] <sup>a</sup>	Inzidenz <sup>b</sup> (dokumentiert)	Selektiert [% Kollektiv]
Universität	55	15 (27)	25	134 (27)
Schwerpunktversorgung <sup>c</sup>	149	34 (23)	9	237 (47)
Regelversorgung <sup>d</sup>	477	30 (4)	4	106 (21)
Andere <sup>e</sup>	170	8 (5)	3	24 (5)
Summe:		87 (7)		501 (100)

<sup>a</sup> *a der jeweiligen Institutionen in Deutschland (55 Universitätskliniken, 149 Schwerpunktkrankenhäuser, 843 Krankenhäuser der Grund-/Regelversorgung, 170 Praxen mit Onkologie).*

<sup>b</sup> *Hochgerechneter Durchschnitt (4x pro Jahr und Institutionstyp); gerundet.*

<sup>c</sup> *Krankenhäuser der Maximal-, Zentral- und Schwerpunktversorgung zusammengefasst.*

<sup>d</sup> *Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung zusammengefasst.*

<sup>e</sup> *Praxen mit onkologischer Therapie und (wenige) andere Kliniken, die nicht nach Versorgungsgrad klassifiziert werden.*

Vergleich zu Krankenhäusern der Regelversorgung oder Universitäten behandelt. Auch nach Altersgruppen und des Allgemeinzustands fand sich kein Unterschied bei den Patientinnenkollektiven der unterschiedlichen Kliniktypen. Der Allgemeinzustand war bei Diagnose i. Allg. gut, 73% der Patientinnen wiesen einen Karnofsky-Index >90% auf.

Die Mehrzahl der Patientinnen mit fortgeschrittenem Stadium FIGO II B–IV (84,3%) wurden mit Operation und Chemotherapie behandelt; international werden 89,2% dieser Patientinnen mit beiden Therapiemodalitäten behandelt [1].

### Operation

Zur operativen Therapie des Ovarialkarzinoms liegen sowohl deutsche Leitlinien [17] als auch internationale Statements vor [18, 19, 20].

**Als Standardvorgehen wird die Längsschnittlaparotomie mit nachfolgender Exstirpation von Uterus und Adnexe (Ausnahme: fertilitätserhaltendes Vorgehen beim frühen Ovarialkarzinom), sowie die infrakolische Omentektomie empfohlen.**

Bei frühen Stadien muss ein ausgedehntes Staging mit Zytologie, Peritonealbiopsien und Lymphonodektomie abgeschlossen werden. Bei fortgeschrittenen Stadien sollte eine maximale Tumorre-

sektion angestrebt werden. Diese kann eine Peritoneumresektion im Unter- und/oder Oberbauch, die Entfernung von Darmabschnitten, sowie die systematische retroperitoneale Lymphonodektomie einschließen. Der operative Zugang vom tiefen Querschnitt wird als nicht suffizient gewertet, endoskopische Operation sollten nur qualitätsgesichert (am besten in Studienprotokollen) erfolgen und bei Bestätigung der Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms kurzfristig eine Längsschnittlaparotomie zur Folge haben.

In unserem Kollektiv lagen für 369 Patientinnen Informationen zum operativen Zugangsweg vor. Hiervon wurden 106 Patientinnen in Universitätskliniken, 104 Patientinnen in einem Krankenhaus der Schwerpunktversor-

gung und 128 Patientinnen in einem Krankenhaus der Regelversorgung operiert. Bei 335 Patientinnen (90,8%) wurde der abdominale Längsschnitt durchgeführt (inklusive 5 Patientinnen, bei denen zunächst eine Laparoskopie durchgeführt worden war. 27 und 11 Patientinnen wurden per Querschnitt oder endoskopisch operiert.

Bei der Analyse nach Kliniktypen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Universitätskliniken und Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung. Demgegenüber haben Patientinnen, die in Krankenhäusern der Regelversorgung operiert werden ein signifikant höheres Risiko, nicht mit einem Längsschnitt operiert zu werden (RR = 3,85; 95%-KI = 2,09–7,09).

310 Patientem der Stadien FIGO II A–III C wurden zu gleichen Proportionen in den 3 Krankenhaustypen operiert (105 Patientinnen Universität, 93 Patientinnen Schwerpunktversorgung, 101 Patientinnen Regelversorgung). In den Krankenhäusern der Regelversorgung wurde eine Hysterektomie mit bilateraler Adnexektirpation und Omentektomie nur bei 63% der Patientinnen dieser Stadien durchgeführt, während in den Universitätskliniken und Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung dies in 80% und 81% der Fall war (Abb. 5). Die Patientinnen, die in Krankenhäusern der Regelversorgung ihre Primäroperation erhielten, hatten eine signifikant geringere Chance, eine Hysterektomie mit bilateraler Adnexektirpation und Omentektomie zu erhalten (RR = 1,89; 95%-KI = 1,30–2,76). Ähnliches gilt auch für weitergehende Operationsschritte, wie Peritoneumresektionen, Darmteilresektionen, pelvine und paraaortale

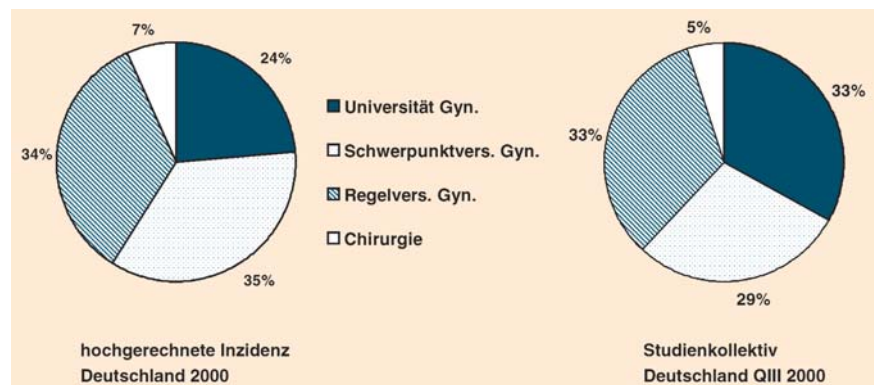


Abb. 1 ▲ Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland (nach Ergebnissen der Umfrage Q III 2000 hochgerechnet) und Studienkollektiv nach Kliniktypen der primären Behandlung

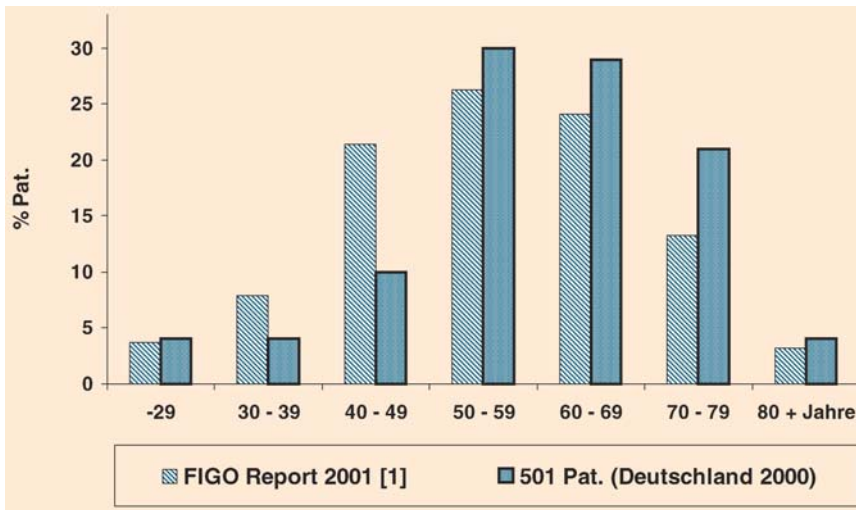


Abb. 2 ▲ Altersverteilung Studienkollektiv im Vergleich zu den Daten des „FIGO Annual Reports“

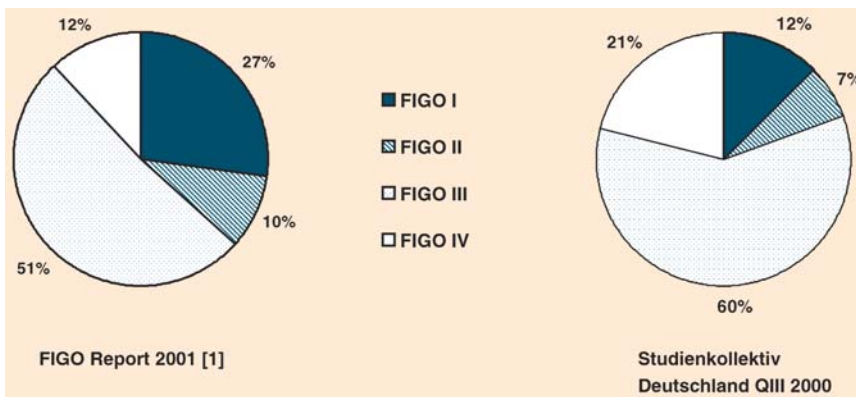


Abb. 3 ▲ Stadienverteilung nach FIGO im Studienkollektiv im Vergleich zu den Daten des „FIGO Annual Reports“

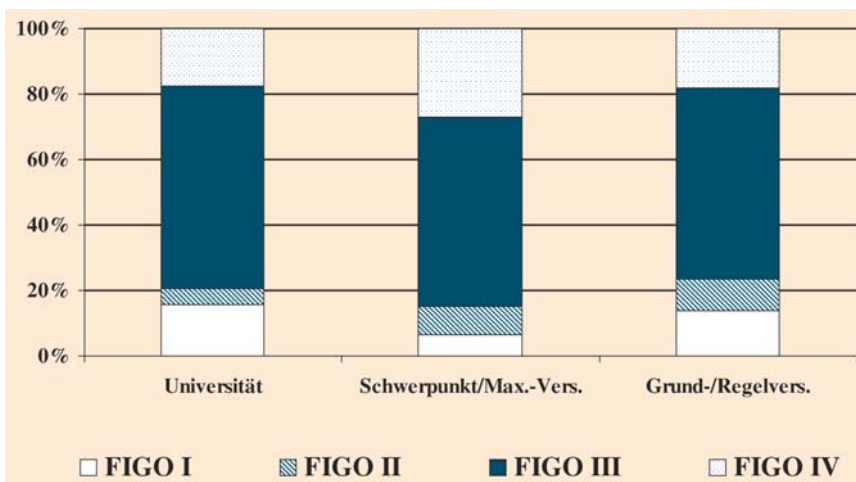


Abb. 4 ▲ FIGO-Stadium bei Diagnose nach Kliniken der Primärtherapie

Lymphonodektomien bei 265 Patientinnen im Stadium FIGO III (Tabelle 3).

Bei 304 Patientinnen mit Stadium FIGO II B–IV lagen Angaben zum post-

operativen Tumorrest vor. Diese Patientinnen wurden zu gleichen Proportionen in den 3 Kliniktypen operiert (33,9%, 34,5%, 31,6%). Bei 67 Patientin-

nen (22,0%) konnte der Tumor komplett operiert werden; bei 107 Patientinnen (35,2%) wurde ein makroskopischer Tumorrest mit maximalem Durchmesser bis 10 mm, bei 37 Patientinnen (12,2%) wurde ein Tumorrest von 11–20 mm und bei 93 Patientinnen (30,6%) eine Tumorrest >20 mm belassen.

**Eine „optimale Tumorresektion“ mit maximalem Tumorrest bis zu 1 cm konnte somit bei 57,2% der Patientinnen im Stadium FIGO II B–IV erreicht werden (nach alter Definition bis zu 2 cm Tumorrest: 69,4%).**

Bei der Analyse des operativen Ergebnisses nach Kliniktypen fanden sich erneut keine Unterschiede zwischen Universitätskliniken und Krankenhäusern der Maximal-/Zentral-/Schwerpunktversorgung (Abb. 6). Demgegenüber hatten Patientinnen, die in Krankenhäusern der Regel-/Grundversorgung operiert wurden ein mehr als doppelt so hohes Risiko die Operation mit einem Tumorrest >2 cm zu beenden (RR = 2,12; 95%-KI = 1,53–2,94). Insgesamt wurde bei 47,9% dieser Patientinnen ein Tumorrest >2 cm belassen, während das in Universitätskliniken und Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung nur in 22,6% der Fall war. Ebenso war die Chance für eine komplette Tumorresektion in einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung (28,6% der dort operierten Patientinnen) oder einer Universität (25,2%) gegenüber einem Krankenhaus der Regelversorgung (11,5%) signifikant höher (RR = 2,35; 95%-KI = 1,29–4,28). Gleiches gilt, wenn die Rate der sog. optimalen Tumorreduktion (Tumorrest <1 cm) analysiert wird. In Krankenhäusern der Regelversorgung wurde dies nur in 44,8% der Patientinnen erreicht, während ein solches Ergebnis in Universitäten bei 63,1% und in Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung bei 62,9% der Patientinnen berichtet wurde (RR = 1,41; 95%-KI = 1,10–1,80).

Stellt man die Ergebnisse dieser Umfrage den Daten der Patientinnen gegenüber, die im Rahmen der prospektiven AGO-Studien [15, 16] behandelt wurden, so zeigt sich, dass eine optimales Operationsergebnis in diesen Studien bei deutlich mehr Patientinnen erreicht werden konnte (Abb. 7). Bei Patientinnen, die in Kliniken operiert wurden, die an den AGO-Studien teilnehmen, wurde

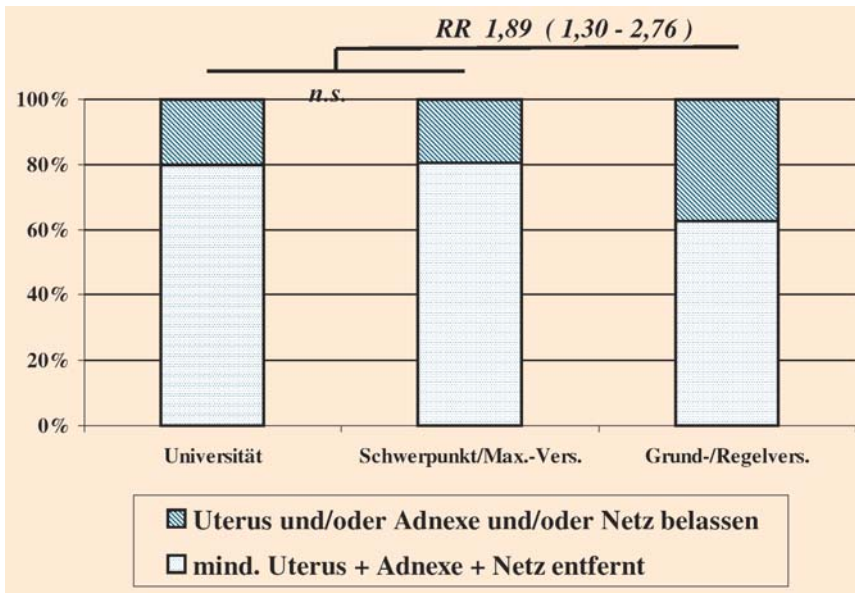


Abb. 5 ▲ Anteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadien FIGO II A-III C (n=310), die mindestens eine Hysterektomie und Adnexektirpation erhielten; Vergleich der Kliniktypen (RR relatives Risiko mit Angaben des 95%-KI; n.s. nicht signifikant, d. h. 95%-KI schließt 1 ein)

in nahezu allen Fällen mindestens eine Längsschnittlaparotomie mit Entfernung von Uterus, Adnexe und Netz durchgeführt; erweiterte Operationen wurden in deutlich größerem Umfang durchgeführt, als dies im Umfragekollektiv berichtet wurde (Abb. 8, Tabelle 3).

**Bei Patientinnen, die in Kliniken operiert wurden, die an den AGO-Studien teilnehmen, wurde in nahezu allen Fällen mindestens eine Längsschnittlaparotomie mit Entfernung von Uterus, Adnexe und Netz durchgeführt.**

### Chemotherapie

Zur Chemotherapie fortgeschrittener Ovarialkarzinome liegen deutsche [15], europäische [21] und weltweite [22] Leitlinien und „Consensus-Statements“ vor. Die Standardchemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom der Stadien FIGO II B-IV besteht aus einer Kombination von einem Platinanalog und Paclitaxel. Inhalt fast jeder Standardempfehlung ist es auch, möglichst alle geeigneten Patientinnen innerhalb zertifizierter klinischer Studien zu behandeln. Gründe hierfür sind u. a., dass in zertifizierten Studien immer eine mindestens dem Standard entsprechenden Therapie eingesetzt wird; außerdem stellen derzeit die klinischen Studien die

höchste Form der Qualitätssicherung in der klinischen Onkologie dar.

In unserem Kollektiv wurden im Rahmen der Primärchemotherapie 90 von 384 Patientinnen innerhalb klinischer Studien behandelt (23,4%). Die Chance, innerhalb einer klinischen Studie behandelt zu werden, war in einer Universität (46 von 149 Patientinnen; 34,1%) und einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung (35 von 135 Patientinnen; 25,9%) signifikant höher im Vergleich zu Krankenhaus der Regelversorgung (9 von 100 Patientinnen; RR = 3,17; 95%-KI = 1,65-6,07).

Die Primärchemotherapie wurde nur bei 29,4% der Patientinnen voll stationär durchgeführt. Bei weiteren 23,8%

wurde sie teilstationär und bei 46,8% ambulant durchgeführt. Der Anteil der Patientinnen, die ambulant, teilstationär oder stationär behandelt wurden, unterschied sich nicht wesentlich in den 3 Kliniktypen, wobei der höchste Ambulanzanteil in Krankenhäusern der Regelversorgung zu beobachten war (52,4% der dort behandelten Patientinnen).

Eine Standardtherapie mit Platin und Paclitaxel wurde in unserem Kollektiv nur bei 240 von 404 Patientinnen (59,4%) mit Ovarialkarzinom der Stadien FIGO II B-IV eingesetzt, wobei einzelne Patientinnen innerhalb von Studienprotokollen noch weitere Substanzen in Kombination oder sequentiell erhielten [z. B. Epirubicin oder Topotecan in den AGO-Studienprotokollen OVAR-5 und OVAR-7; (www.ago-ovar.de)]; weitere 6 Patientinnen (1,5%) erhielten Platin-Docetaxel, einem Taxan-Analogen. Die Mehrzahl der Patientinnen, die nicht mindestens eine dem Standard vergleichbare Therapie erhielten, wurden mit Platin als Monotherapie oder Kombinationen ohne Paclitaxel behandelt, allerdings erhielten auch 15,1% keine oder eine nicht platinhaltige Therapie (Tabelle 4).

Mit einer Standardtherapie mit Platin-Paclitaxel wurden in den Universitätskliniken 75%, in den Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung 66% (Unterschied nicht signifikant). In den Krankenhäusern der Regelversorgung wurden dagegen nur 38% der Patientinnen mit einem dem Standard vergleichbaren Regime behandelt. Dieser Unterschied war signifikant und weist auf eine Erhöhung des relativen Risikos für Patientinnen um >80% hin, in einem Krankenhaus der Regelversorgung primär nicht mit Platin-Paclitaxel behan-

Tabelle 3

#### Weitergehende Operationsschritte bei 265 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO III (in %)

	Universitätskliniken	Schwerpunktversorgung <sup>a</sup>	Regelversorgung <sup>b</sup>
Darmteilresektionen	29	29	26
Resektion Douglas-Peritoneum	65	48	33
Pelvine Lymphonodektomie	39	32	13
Paraaortale Lymphonodektomie	22	16	7

<sup>a</sup> Krankenhäuser der Maximal-, Zentral- und Schwerpunktversorgung zusammengefasst.

<sup>b</sup> Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung zusammengefasst.



**Hier steht eine Anzeige**  
**This is an advertisement**



**Springer**

(175 x 240 mm)

**Hier steht eine Anzeige**  
**This is an advertisement**



**Springer**

(175 x 240 mm)

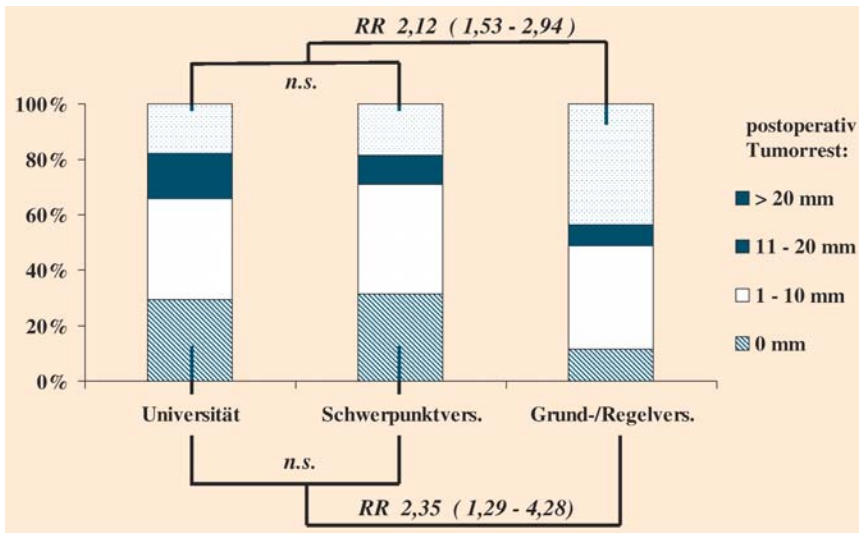


Abb. 6 ▲ Postoperativer Tumorrest bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO II B–IV ( $n=304$ ); Vergleich der Kliniktypen (RR relatives Risiko mit Angaben des 95%-KI; n.s. nicht signifikant, d. h. 95%-KI schließt 1 ein)

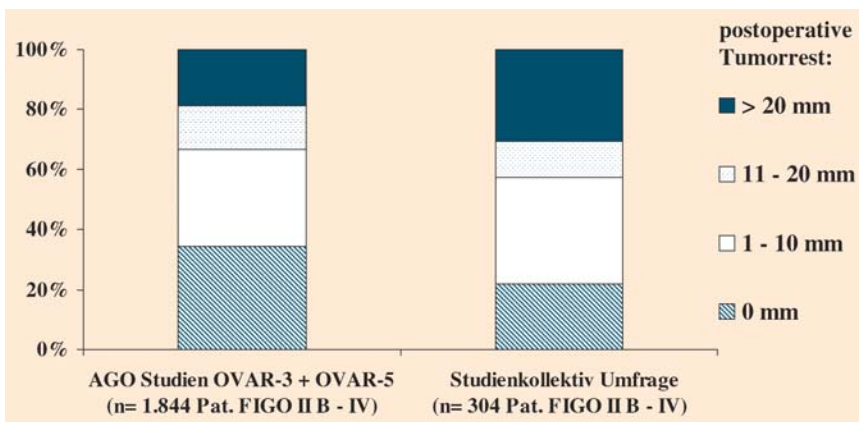


Abb. 7 ▲ Postoperativer Tumorrest bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO II B–IV; Daten dieser Umfrage und Daten der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (Daten aus 2 prospektiven Studien 1995–1997 und 1997–1999 zusammengefasst)

delt zu werden (RR = 1,83; 95%-KI = 1,44–2,33). Gleiches gilt, wenn der Vergleich zwischen Universitätskliniken und Schwerpunktkrankenhäusern einerseits und Krankenhäusern der Regelversorgung und Praxen andererseits durchgeführt wird (RR = 1,78, 95%-KI = 1,43–2,22).

Betrachtet man das Risiko mit einem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO II B–IV nicht einmal eine platinhaltige Therapie zu erhalten, so ist auch dies in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung signifikant höher (RR = 3,37; 95%-KI = 2,07–5,51). Bezieht man die Praxen, die Primärtherapie durchführen, mit ein, so ergibt sich ein ähnliches Bild (s. Tabelle 4; RR = 3,27,

95%-KI = 2,02–5,29). Keine oder eine nicht einmal dem Standard der frühen 90er Jahre entsprechenden Therapie wurde bei 28,3% der Patientinnen in Krankenhäusern der Regel-/Grundversorgung indiziert (gegenüber 6 bzw. 10,9% in Universitäten und Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung; s. Tabelle 4).

Daten zur Therapiedurchführung beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom lagen für 241 Patientinnen vor. Die Rate der Dosisreduktionen um mindestens 25% und/oder Intervallverlängerungen um >1/4 der geplanten Intervalle wurde insgesamt bei 18,3% der Patientinnen berichtet. Hierbei fand sich

kein signifikanter Unterschied bei den einzelnen Kliniktypen.

Über experimentelle Chemotherapiemodalitäten wurde insgesamt nur selten berichtet: 0,7% erhielten eine intraperitoneale Chemotherapie, 0,5% eine Hochdosistherapie und 2,7% der Patientinnen eine präoperative Chemotherapie (sog. neoadjuvante Chemotherapie).

## Diskussion

Die Daten der vorliegenden Umfrage aus dem III. Quartal 2000 stellt ein aktuelles Bild der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland dar. Es wurden 87 Institutionen und 501 Patientinnendatensätze ausgewählt; dies entspricht einer Stichprobengröße von etwa 1/4 aller in diesem Zeitraum in Deutschland behandelten Patientinnen. Aufgrund der Freiwilligkeit der Teilnahme und der leichten Übergewichtigkeit von Universitätskliniken sind die Ergebnisse eher zu positiv, denn zu negativ zu werten.

Aufgrund des Fehlens eines epidemiologischen, flächendeckenden Krebsregisters in Deutschland und damit verbunden, des Fehlens einer flächendeckenden Qualitätssicherung, stellen diese Daten den bisher umfassendsten Versuch einer Darstellung repräsentativer Daten für Deutschland dar.

Die Unterschiede zu den Daten internationaler Register, wie z. B. dem „FIGO Annual Report“ [1] betreffen v. a. die Stadienverteilung. Da die Daten des FIGO-Reports nur auf freiwilligen Meldungen einzelner Institutionen basieren, unterliegen diese Daten einer noch höheren Selektion. So nahmen am aktuellen FIGO-Report nur 2 deutsche Universitätskliniken teil. Ebenso stellen die Daten, die in den großen prospektiv randomisierten Studien der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom erhoben werden, ein selektiertes Kollektiv dar. Dies gilt auch, obwohl die Einschlusskriterien dieser Studien weit gefasst sind und keine Altersbeschränkung gilt; so werden z. B. Patientinnen mit einem Zweitkarzinom, schweren Begleiterkrankungen, oder einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht in die Studien aufgenommen.

Die Daten zur operativen Therapie zeigen, dass eine erhebliche Diskrepanz zwischen publizierten Standardempfehlungen und Leitlinien [17, 18, 19] und klinischer Realität bestehen. Dies gilt so-

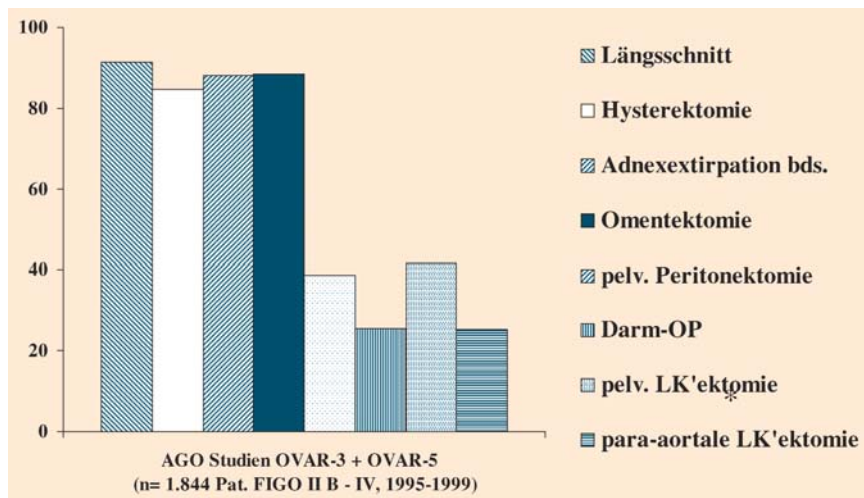


Abb. 8 ▲ Elemente der Primäroperation beim Ovarialkarzinom FIGO II B–IV bei Patientinnen, die in Studien der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom eingeschlossen wurden (Daten aus 2 prospektiven Studien 1995–1997 und 1997–1999 zusammengefasst)

wohl für die operativen Strategien, als auch für die Ergebnisse. Ein Grund für die Abweichungen in der operativen Strategie und konsequenterweise auch der Ergebnisse der operativen Therapie in Deutschland ist durch die Heterogenität der Versorgung zu erklären. So wurden bei Operationen in Krankenhäusern der Grund- oder Regelversorgung signifikant schlechtere Ergebnisse erreicht, als in Krankenhäusern der Zentral-, Maximal-, oder Schwerpunktversorgung und den Universitäten.

Das Risiko einer suboptimalen Operation war in den kleineren Krankenhäusern etwa doppelt so hoch. In diesen Krankenhäusern werden aber ca. 1/3 aller Primäroperationen durchgeführt. Der durchschnittliche Unterschied zwischen Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung und Krankenhäusern der Zentralversorgung/Universitätskliniken gemessen am Anteil der Patientinnen mit einem Tumorrest <2 cm betrug 25,6% (18,0 vs. 43,6%). Bristow et al. berichteten 2001 in einer Metaanalyse über den Einfluss maximal zytoreduktiver Chirurgie bei mehr als 6500 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom [23]. Ein Unterschied im Anteil der Patientinnen mit Tumorrest <2 cm von 25% induzierte einen Unterschied im medianen Überleben von ca. 4,5 Monaten (ca. 23 Monate bei 18% vs. 27,5 Monate bei 45% Tumorrest <2 cm).

Erhebungen in England weisen auf ebenso beunruhigende Zustände hin. In

einer englischen Arbeit wurden die operativen Daten von Patientinnen, die 1996 in ein spezialisiertes Zentrum zur weiteren systemischen Therapie in Manchester überwiesen wurden, analysiert [24]. Nur 36% der 61 Patientinnen im FIGO-Stadium II-IV hatten eine adäquate Operation (Hysterektomie, Adnexektirpation und Omentektomie) und 79% der Patientinnen hatten eine postoperative Tumorrest >1,5 cm. Konsequenterweise sind die englischen Überlebensdaten in der EURO-CARE-Studie noch unterhalb der mittelmäßigen Ergebnisse in Deutschland [2]. Ein signifikanter Einfluss des Operateurs/Institution auf Operationsergebnisse wurde ebenfalls aus anderen Zentren in Großbritannien berichtet [9, 11].

Die Bedeutung der operativen Ausbildung und institutionellen Spezialisierung wurde ebenfalls in den USA betont. So berichtete Eisenkop et al. [4], dass die Wahrscheinlichkeit einen optimalen postoperativen Tumorrest zu erzielen, von der Spezialisierung des Operateurs abhing, und dass ebenso eine Relation zwischen diesen Ergebnissen und der adäquaten operativen Strategie bestand (z. B. Längsschnitt als operativer Zugang, Rate von Darmoperationen). Ähnliches berichteten Nguyen et al. [6] bei einer landesweiten Umfrage in den USA. Die Rate der Operationen vom Längsschnitt bis in den Oberbauch war bei gynäkologisch-onkologischen Operateuren höher als bei gynäkologisch-geburtshilflichen Operateuren; gleiches

galt für den Anteil erweiterter Radikaloperationen. Die landesweite Rate der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den USA, bei denen wenigstens eine Hysterektomie mit Adnexektirpation und Omentektomie im Stadium FIGO III durchgeführt wurde, betrug in einer Analyse eines epidemiologischen Krebsregisters (SEER) 90% [25]. Dies entspricht in etwa der Rate dieser Operation, wie sie in Deutschland an Zentral- und Universitätskliniken durchgeführt wurde. In Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung wird dieser operative Minimalstandard dagegen deutlich seltener durchgeführt (63%). Die Rate der gynäkologisch-geburtshilflichen Kliniken, in denen <1/4 der Patientinnen einer „optimalen“ Tumorreduktion (Tumorrest <2 cm) zugeführt wurden, fiel in den USA von 20,8% (1983) auf 18,7% (1988). In unserer Umfrage fanden sich vergleichbare Daten nur bei Patientinnen, die in einer Universitätsklinik oder einem Krankenhaus der Zentralversorgung operiert wurden (18,01%).

Die Durchführung der Chemotherapie als zweite Säule der Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom weist ebenso erhebliche Qualitätsunterschiede auf.

**Die aktuelle Standardtherapie mit Platin und Paclitaxel wird signifikant seltener in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung eingesetzt (<40%!).**

Außerdem bekamen >20% der Patientinnen in diesen Krankenhäusern nicht einmal Platin. Für andere Länder liegen bisher keine Daten zur Penetranz des neuen Chemotherapiestandards vor. In einer Analyse von 1997 in den USA wurde die Penetranz des damaligen Standards beim Ovarialkarzinom (platinhaltige Therapie) untersucht [25]. Von 143 Patientinnen im Stadium FIGO III erhielten immerhin 71% eine standardisierte Operation und eine platinhaltige Chemotherapie. Diese Daten entsprechen etwa den Behandlungsdaten deutscher Patientinnen, die in einer Universität oder einem Krankenhaus der Zentralversorgung therapiert werden. Legt man Daten aus prospektiv randomisierten Studien zugrunde, die den neuen Standard etabliert haben, so lässt sich der negative Einfluss einer suboptimalen Chemotherapie auf die Ergebnisse abschät-



Tabelle 4

**Chemotherapieregime in der Primärtherapie beim Ovarialkarzinom Stadium FIGOII B–IV in Deutschland (in %)**

	Alle (404 Patientinnen)	Universitätskliniken (134 Patientinnen)	Schwerpunkt- versorgung <sup>a</sup> (128 Patientinnen)	Regelversorgung <sup>b</sup> (120 Patientinnen)	Praxen (22 Patientinnen)
Platin + Taxan	246 (60,9)	106 (79,1)	84 (65,6)	46 (38,3)	10 (45,5)
Cisplatin-Paclitaxel	20	5	13	2	–
Carboplatin-Paclitaxel	196	88	60	38	10
Carboplatin-Paclitaxel-Epirubicin	12	6	–	6	–
Carboplatin-Paclitaxel-Topotecan	1	1	–	–	–
Carboplatin-Paclitaxel-Treosulfan	11	–	11	–	–
Carboplatin-Docetaxel	6	6	–	–	–
Platin +/- andere	97 (24,0)	20 (14,9)	30 (23,4)	40 (33,3)	7 (31,8)
Carboplatin	14	3	3	8	–
Cisplatin-Cyclophosphamid	12	1	4	6	1
Carboplatin-Cyclophosphamid	54	14	18	16	6
Cisplatin-Treosulfan	10	2	2	6	–
Carboplatin-Treosulfan	3	–	–	3	–
Cisplatin-Cyclophosphamid-Treosulfan	1	–	1	–	–
Cisplatin-Adriamycin-Cyclophosphamid	1	–	–	1	–
Carboplatin-Epirubicin	1	–	1	–	–
Carboplatin-Mitoxantron	1	–	1	–	–
Nicht-Platin/kein Chemotherapie	61 (15,1)	8 (6,0)	14 (10,9)	34 (28,3)	5 (22,7)
Treosulfan	13	2	2	5	4
Cyclophosphamid	2	1	1	–	–
Adriamycin	2	–	1	–	1
Mitoxantron	3	–	1	2	–
Paclitaxel	4	–	–	4	–
Paclitaxel-Treosulfan	1	1	–	–	–
Keine Chemotherapie	36	4	9	23	–

zen. Zwei Studien verglichen den neuen Standard Platin-Paclitaxel mit dem alten Standard Platin-Cyclophosphamid. Der Unterschied im medianen Überleben betrug 10 und 14 Monate [26, 27].

Da sowohl die Selektion einer suboptimalen Chemotherapie, als auch suboptimale operative Ergebnisse in den gleichen Kliniktypen häufiger auftreten, muss davon ausgegangen werden, dass sich die negativen Effekte bei den dort behandelten Patientinnen addieren. Auch wenn es sicher einzelne Krankenhäuser in der Kategorie der Grund- und Regelversorgung gibt, die sehr wohl eine adäquate Therapie durchführen (genauso, wie es sicher einzelne größere Kliniken und Universitäten gibt, in denen das nicht der Fall ist), deutet unsere Untersuchung darauf hin, dass die etwa 35% Patientinnen, die in Kliniken der Grund- und Regelversorgung behandelt werden, ein signifikant höheres Risiko haben, keine dem Standard angemessene Therapie zu erhalten – und conse-

quenterweise ein höheres Risiko aufweisen, an der Krankheit zu versterben. Letzteres können wir aber nicht zuletzt wegen des Fehlens eines epidemiologischen Krebsregisters nicht beweisen, da keine Überlebensdaten vorliegen.

**Alle Daten deuten darauf hin, dass nicht nur die Spezialisierung bzw. Größe der Institution, sondern auch die Erfahrung und Ausbildung des therapeutischen Teams einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse haben.**

Faktoren, die Institutionen (nicht immer mit den hier untersuchten Kliniktypen gleichzusetzen) für die Therapie von Ovarialkarzinomen qualifizieren sind u. a.: personelle und räumliche Kapazitäten für langdauernde Eingriffe, Vorhandensein einer Intensivstation mit 24-h-Anästhesieverfügbarkeit, Möglichkeiten interdisziplinärer Operationen (besonders Abdominalchirurgie), 24-h-Bereitschaft im Labor, Vorhandensein ei-

ner Blutbank, sowie ökonomische, personelle und räumliche Ressourcen, die eine optimale Chemotherapie inklusive Supportivmaßnahmen ermöglichen.

Seitens des therapeutischen Teams ist eine ausreichende Erfahrung sowohl im Umgang mit Chemotherapien, als auch bezüglich ausgedehnter gynäkologisch-onkologischer Operationen zu fordern. Daten zur Mindestzahl durchgeführter Operationen, die hierfür qualifizieren, liegen für das Ovarialkarzinom nicht vor. Bei vergleichbaren Eingriffen schwanken die Empfehlungen der Mindestanzahl solcher Operation zwischen 1 und 3 pro Monat.

In einer Untersuchung zu pelvinen Radikaloperationen bei gynäkologischen, urologischen oder Darmtumoren gaben die Autoren an, dass bessere Ergebnisse beobachtet wurden, wenn mehr als 10 solcher Eingriffe pro Jahr durchgeführt wurden [13]. Bei radikalen Hysterektomien wegen Uterustumoren berichtete eine andere Gruppe nachweislich steigende Er-

gebnisqualitäten bei einer durchschnittlichen Frequenz dieser Eingriffe von 37 pro Jahr [14]. Die Autoren meinen, dass es nicht erwartet werden kann, dass eine gute Ergebnisqualität zu erreichen sei, wenn solche Radikaloperationen von einem Team nur „selten“ durchgeführt würden. Eine definitive Grenze unterhalb der Ovarialkarzinomoperationen nicht mehr durchgeführt werden sollten, lässt sich nur vermuten. Sie dürfte bei mindestens 1 Operation pro Monat bzw. >10 Operationen pro Jahr liegen.

Als positives Ergebnis ist zu bewerten, dass sich keine wesentlichen Unterschiede in der Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen zwischen Universitäten und Krankenhäusern der Zentral-/Schwerpunktversorgung fanden und dort ein relativ guter Versorgungsgrad operativ und seitens der systemischen Therapie angeboten wird (auch wenn gerade bei letzterem noch Verbesserungen notwendig erscheinen). Dies bedeutet, dass mit 45 Universitätsfrauenkliniken/Abteilungen und 149 Zentralkliniken eine flächendeckende Versorgung in Deutschland möglich erscheint.

Ebenso positiv zu bewerten ist, dass beim Ovarialkarzinom die Studienteilnahme immerhin schon ca. 20% erreicht. Zertifizierte klinische Studien stellen derzeit die einzige Möglichkeit einer überregionalen multizentrischen Qualitätssicherung onkologischer Therapie dar (so ist z. B. bei Teilnahme an den Studien der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom für alle rekrutierten Patientinnen gesichert, dass sie eine Chemotherapie erhalten, die mindestens dem Standard entspricht). Der Anteil der Patientinnen, die innerhalb solcher Protokolle behandelt werden, sollte weiter erhöht werden.

Zertifizierte klinische Studien stellen derzeit die einzige Möglichkeit einer überregionalen multizentrischen Qualitätssicherung onkologischer Therapie dar.

Aktuelle, von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierte Studienprotokolle können bei den Sekretariaten der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom abgerufen werden, ebenso Adressen von Kliniken, die sich an solchen Protokollen beteiligen (Adressen der Sekretariate unter: [www.ago-ovar.de](http://www.ago-ovar.de) oder bei den Autoren).

Die Forderung nach einer höheren Studienakzeptanz gilt nicht nur für das Ovarialkarzinom, das bei den soliden Tumoren derzeit eine „Spitzenposition“ bezüglich Studienteilnahme erreicht, sondern auch für andere häufige solide Tumoren; beim Mammakarzinom, dem Kolonkarzinom und dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom betrug in ähnlichen Umfragen die Rate der Patientinnen, die im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden jeweils nur ca. 5% (persönliche Mitteilung L. Kellermann, O.I.S. Therapiemonitor 2001).

**Die hohe Akzeptanz klinischer Studien in der pädiatrischen Onkologie, verbunden mit bemerkenswerten Verbesserungen der Therapieergebnisse, sollte für alle „Erwachsenen-Onkologen“ hier ein Vorbild sein.**

Diese Forderung wird auch durch Daten aus der gynäkologischen Onkologie unterstützt. So konnten Gnant et al. [28] nachweisen, dass allein die Teilnahme an (und Behandlung innerhalb) einer prospektiven Studie mit Überlebensvorteilen für Patientinnen mit Mammakarzinom, die ansonsten vergleichbare Charakteristika aufwiesen, verbunden war.

## Fazit für die Praxis

**Die Qualität der Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen in Deutschland ist heterogen und insgesamt verbesserungswürdig. Nur etwa 3 von 5 Patientinnen werden dem internationalen und nationalen Standard entsprechend behandelt. Ansätze, eine bessere Versorgung der Patientinnen zu erreichen, richten sich sowohl an die Patientinnen und deren betreuende niedergelassenen Gynäkologen (Auswahl der Klinik, in der die Primärbehandlung durchgeführt werden soll), als auch die Kliniken (Umsetzung des Standards oder Bereitschaft zur Verlegung in spezialisierte Kliniken). Folgende Kriterien könnten dem einweisenden Arzt bei der Auswahl einer geeigneten Klinik helfen:**

- ▶ **Kliniktyp (höhere Chance für Standardtherapie in Krankenhäusern der Zentral-/Maximal- und Schwerpunktversorgung und Universitätskliniken),**
- ▶ **Teilnahme der Klinik an zertifizierten Therapiestudien (Studienprotokolle sind**

**im Internet einzusehen z. B. bei der DKG und der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom),**

- ▶ **in der Klinik sind die aktuellen Therapieleitlinien bekannt und werden umgesetzt (nachzulesen unter: [www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/index.html](http://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/index.html)),**
- ▶ **Erfahrung in der Behandlung des Ovarialkarzinoms (z. B. mindestens 10 Operationen/Jahr).**

**Danksagung.** Die Autoren bedanken sich bei allen Ärztinnen und Ärzten, die sich an der Umfrage beteiligt haben und anonymisierte Therapiedaten ihrer Institution zur Verfügung gestellt haben. Nur durch ihr Engagement für Qualitätssicherung ist diese Arbeit möglich geworden. Ebenso danken wir den Studiensekretariaten der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom in Wiesbaden und Kiel für Hilfen bei der Selektion des Studienkollektivs; den Firmen Bristol-Myers-Squibb, Astra-Zeneca und Essex für die finanzielle Unterstützung durch Übernahme der Kosten der Mitarbeit von für O.I.S Therapiemonitor; die Monitorschulung wurde durch Bristol-Myers-Squibb finanziert.

## Literatur

1. Heintz APM, Odincino F, Maisonneuve P et al. (2001) Carcinoma of the ovary. In: Pecorelli S (ed) FIGO Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. J Epidemiol Biostat 6: 107–138
2. World Health Organization, International Agency For Research on Cancer European Commission (1995) Survival of cancer patients in Europe, the EURO CARE study. In: Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J (eds) IARC Scientific Publication, No. 132, Lyon
3. Grilli R, Minozzi S, Tinazzi A, Labianca R, Sheldon TA, Liberati A (1998) Do specialist do it better? The impact of specialisation on the processes and outcomes of care for cancer patients. Ann Oncol 9: 365–374
4. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ (1992) The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecologic Oncol 47: 203–209
5. Mayer AR, Chambers SK, Graves E et al. (1992) Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist? Gynecol Oncol 47: 223–227
6. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin BU, Steren A (1993) National Survey of ovarian carcinoma part V. Cancer 72: 3663–3670
7. Puls LE, Carrasco R, Morrow MS, Blackhurst D (1997) Stage I ovarian carcinoma: speciality-related differences in survival and management. South Med J 90: 1097–1100

8. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR (1994) Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 70: 363–370
9. Junor EJ, Hole DJ, McNulty I, Mason M, Young J (1999) Specialist gynecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 1130–1136
10. Gillis CR, Hole DJ, Still RM, Davis J, Kaye SB (1991) Medical audit, cancer registration, and survival in ovarian cancer. *Lancet* 337: 611–612
11. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C (1994) The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 70: 1014–1017
12. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M (1985) Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 65: 568–572
13. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF (1998) Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 280: 1747–1751
14. Trimbos JB, Hellebrekens BWJ, Kenter GG, Peters LAW, Zwinderman KH (2000) The long learning curve of gynaecological cancer surgery: an argument for centralisation. *Br J Obstet Gynaecol* 107: 19–23
15. du Bois A, Lück HJ, Meier W et al. (1999) Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an AGO trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 356a
16. du Bois A, Weber B, Pfisterer J et al. (2001) Epirubicin/Paclitaxel/Carboplatin (TEC) vs Paclitaxel/Carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb–IV. Interim results of an AGO-GINECO intergroup phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 202a
17. Bauknecht T, Breitbach GP, du Bois A et al (2000) Maligne Ovarialtumoren. in: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Qualitätssicherung in der Onkologie, kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2000. Zuckschwerdt, München
18. Trimbos JB, Bolis G (1994) Guidelines for surgical staging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Survey* 49: 814–816
19. Allen DG, Baak J, Belpomme D et al. (1993) Advanced ovarian cancer: 1993 consensus statements. *Ann Oncol* 4: 83–88
20. Scott JS (1991) Management of ovarian cancer. Current clinical practise. Report of a working group. Standing subcommittee on Cancer of the Standing Medical Advisory Committee, London, UK
21. Piccart M, du Bois A, Gore ME, Neijt JP, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E (2000) A new standard of care for treatment of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 36: 10–12
22. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A et al (1999) Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 10: 87–92
23. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ (2001) Survival impact of maximum cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a meta-analysis of 6,848 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 202a
24. Sengupta PS, Jayson GC, Slade RJ, Eardley A, Redford JA (1999) An audit of primary surgical treatment for women with ovarian cancer referred to a cancer centre. *Br J Cancer* 80: 444–447
25. Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL (1997) Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 15: 3408–3415
26. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1–6
27. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. (2000) Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year-results. *J Natl Cancer Inst* 92: 699–708
28. Gnant M on Behalf of the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (2000) Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 74a