

Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland

Dritte Stufe der Qualitätssicherungserhebung QS-OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission OVAR

A. du Bois¹, J. Rochon², C. Lamparter³, J. Pfisterer⁴ für die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission OVAR

Seit 2000 führt die AGO-Kommission Ovar ein Aktionsprogramm zur Verbesserung der Therapie des Ovarialkarzinoms durch. Die aktuelle Analyse untersuchte die Versorgungsstruktur und Qualität der Therapie in Deutschland und ihre Entwicklung seit 2001. Sie zeigt, dass sich die Therapie des Ovarialkarzinoms seit Einführung des Aktionsprogramms verbessert hat, aber immer noch zu wenige Patientinnen nach Standard behandelt werden. Weitere Anstrengungen sind nötig.

In Deutschland erkranken etwa 9.660 Frauen im Jahr an einem malignen Ovarialtumor, etwa 7.600 davon sind invasive Karzinome (1, 2). Das Ovarialkarzinom hat unter den gynäkologischen Malignomen die höchste Letalität. Die altersadjustierte Fünfjahres-Überlebensrate beträgt laut der Eurocare-4-Studie (Diagnose 1995–1999) 34% und hat sich in den letzten Jahren nur langsam um etwa 2% verbessert (Eurocare-3, Diagnose 1990–1994) (3, 4). Deutschland liegt mit einer Fünfjahres-Überlebensrate von 37% im europäischen Vergleich im oberen Drittel, aber immer noch 5 Prozentpunkte hinter den führenden Nationen Österreich und Schweden.

Die Wahrscheinlichkeit, ein Ovarialkarzinom zu überleben, hängt außer

von Patientinnen- und Tumormerkmalen auch von der Qualität der Behandlung ab (z.B. Operationserfolg, Wahl der Chemotherapie). Da dies die einzige veränderbare Variable mit Einfluss auf das Überleben ist, hat die Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) im Jahr 2000 ein Aktionsprogramm ins Leben gerufen, das die Qualitätsverbesserung der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland zum Ziel hat. Zu diesem Programm gehören die Herausgabe und regelmäßige Aktualisierung der deutschen Leitlinien (5), State-of-the-Art-Symposien alle zwei Jahre und landesweite Untersuchungen der Versorgungsstruktur und Therapiequalität.

Erstmalig wurde eine Erhebung für Patientinnen mit Diagnose eines invasiven Ovarialkarzinoms im Jahr 2000 durchgeführt und für Patientinnen mit Diagnose im dritten Quartal 2001 wiederholt (6–9). Diese Untersuchungen hatten eine erhebliche Heterogenität bei der Umsetzung der Therapieleitlinien ergeben. Die Auswahl der Klinik hatte einen signifikanten Einfluss auf die Thera-

piequalität und damit auf die Chance der Patientin, ein Ovarialkarzinom zu überleben.

Die aktuelle Analyse umfasst zusätzlich die Ergebnisse der dritten nationalen Erhebung für Patientinnen mit Diagnose im dritten Quartal 2004 und stellt die Entwicklung seit 2001 dar. Außerdem wurde erstmals auch die Qualität der Rezidivbehandlung untersucht – diese Ergebnisse werden gesondert präsentiert.

Methoden

Diese Untersuchung wurde weitgehend analog zur Erhebung im Jahr 2001 durchgeführt, deren Methoden bereits ausführlich dargestellt wurden (7, 9). Im Herbst 2005 wurden alle 1.123 gynäkologischen Abteilungen in Deutschland angeschrieben und gebeten, neben Angaben zur Klinik die Anzahl der im dritten Quartal des Jahres 2004 neu diagnostizierten Ovarialkarzinome zu berichten. Kliniken, die sich zur weitergehenden Dokumentation ihrer Patientinnen bereit erklärt hatten, wurden Dokumentationsbögen zugeschickt. Diese wurden mithilfe anonymisierter OP-Berichte und Histologiebefunde plausibilisiert und die Validität der Datenextraktion anhand einer Zufallsstichprobe unabhängig geprüft. Eine Follow-up-Erhebung wurde jährlich für drei bis vier Jahre nach Abschluss des Diagnosezeitraums durchgeführt.

Als Endpunkte wurden Gesamtüberleben, „Chemotherapie gemäß Leitlinie“, und „Operationserfolg“ untersucht. Der Parameter Operationserfolg beinhaltete beim frühen Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien I–IIA das operative Staging gemäß Leitlinien

¹ Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden

² Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg

³ MMF-Marktforschung GmbH, Herdecke

⁴ Frauenklinik, Ubbo-Emmius-Klinik gGmbH, Aurich

mit den folgenden neun Items:

1. Längsschnittdiagnostik, Laparotomie, und
 2. abdominale Hysterektomie (TAH) und
 3. bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) mit
 4. kompletter Tumorresektion,
 5. Omentektomie,
 6. Peritonealbiopsien,
 7. Zytologie,
 8. pelvine Lymphonodektomie sowie
 9. paraaortale Lymphonodektomie.
- TAH und BSO wurden nicht gefordert bei Patientinnen unter 50 Jahren mit hochdifferenzierten (G1) FIGO-IA-Tumoren und Wunsch der fertilitäts-erhaltenden Therapie. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV empfiehlt die Leitlinie ein Debulking mit dem Ziel der größtmöglichen Tumorresektion. Der postoperative Tumorrest wurde nach den Kategorien 0 mm, entsprechend makroskopischer Tumorfreiheit („Komplettresektion“), 1–10 mm und >10 mm ausgewertet. Als Standard-Chemotherapie wurde definiert: keine Chemotherapie bei FIGO-IA-G1-Tumoren und die Durchführung einer adjuvanten Platintherapie bei allen anderen frühen Stadien. Die Leitlinie empfiehlt für die Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien IIB-IV) die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel.

Folgende Patientinnenmerkmale wurden analysiert: Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität und anamnestiche Zweitmalignome. Als Variablen der Tumorerkrankung wurden FIGO-Stadium, Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp und Vorhandensein von Aszites >500 ml erhoben. Als Klinik-Charakteristika wurden die Anzahl der Operationen pro Jahr („Hospital Volume“) und die Teilnahme an zertifizierten klinischen Studien („Studienklinik“) untersucht. Für die Analyse des Hospital Volume wurden 3 Gruppen gebildet: 1–11 versus 12–23 versus 24 und mehr Operationen pro Jahr. Die Teilnahme an kooperativen Studien der beiden gro-

Patientinnencharakteristika				
	QS-OVAR 2001		QS-OVAR 2004	
Anzahl Patientinnen, n (%)	476	(38,4)	763	(61,6)
Alter (Jahre)				
Median (Range)	64	(20–97)	65	(26–90)
FIGO-Stadium, n (%)				
FIGO I–IIA	124	(26,1)	183	(24,0)
FIGO IIB–IV	352	(73,9)	580	(76,0)
Allgemeinzustand, n (%)				
ECOG 0/1	374	(78,6)	564	(73,9)
ECOG >1 o. unbekannt	102	(21,4)	199	(26,1)
Zweitkarzinom, n (%)				
nein	408	(85,7)	657	(86,1)
ja	68	(14,3)	106	(13,9)
Komorbidität, n (%)				
nein	360	(75,6)	561	(73,5)
ja	116	(24,4)	202	(26,5)
Histologie, n (%)				
serös-papillär	329	(69,1)	481	(63,0)
sonstige	147	(30,9)	282	(37,0)
Differenzierungsgrad, n (%)				
G 1/2 o. unbekannt	261	(54,8)	409	(53,6)
G 3/4	215	(45,2)	354	(46,4)
Aszites, n (%)				
≤500 ml o. unbekannt	284	(59,7)	413	(54,1)
>500 ml	192	(40,3)	350	(45,9)

Tab. 1.: Charakteristika der Patientinnen, die in die Studien von 2001 und 2004 eingeschlossen wurden.

ßen deutschen Studiengruppen AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (www.ago-ovar.de) und Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für gynäkologische Onkologie (www.noggo.de) wurde erfasst und mit den Studienzentralen abgeglichen.

Details zu den statistischen Methoden sind im elektronischen Anhang (www.frauenarzt.de) zu finden.

Ergebnisse

Mit 245 Kliniken beteiligten sich an der dritten nationalen Erhebung 2004 deutlich mehr Krankenhäuser als noch 2001 (n=165). Die Anzahl der erfassten Patientinnen mit Ovarialkarzinom-Diagnose im dritten Quartal 2004 war mit 763 auch entsprechend größer als 2001 (n=476) und repräsentiert 40% der in Deutschland im

Quartal diagnostizierten Patientinnen. Das Gesamtkollektiv von 2001 und 2004 umfasst zusammen 1.239 Patientinnen. Die Patientinnencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

■ Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I–IIA)

Insgesamt 307 Patientinnen (124 aus 2001 und 183 aus 2004) erkrankten an einem frühen Ovarialkarzinom. Ein komplettes operatives Staging erhielten nur 41 (13,4%) – nimmt man die Patientinnen hinzu, bei denen nur ein Item fehlte, waren es 99 Patientinnen (32,2%). Die drei am häufigsten fehlenden Operationsschritte waren die paraaortale Lymphonodektomie (68,7%), die Entnahme von Peritonealbiopsien (62,2%) und die pelvine Lymphonodektomie (41,4%). Im Vergleich von 2004 zu 2001 zeig-

te sich jedoch eine Zunahme genau dieser Operationsschritte. So erhielten 2004 mit 36,6% immerhin 13% mehr Patientinnen eine paraaortale Lymphonodektomie als 2001 mit 23,4% ($p=0,017$), eine pelvine Lymphonodektomie wurde um 12% häufiger durchgeführt (63,4% vs. 51,6%, $p=0,045$). Dies führte in 2004 auch zu einer deutlichen Zunahme der Patientinnen mit vollständigem Staging (18,6% in 2004 versus 5,6% in 2001; $OR = 3,81$, 95% KI: 1,63–8,91, $p=0,001$).

Die Wahl der Klinik hatte einen Einfluss auf den Operationserfolg: In Kliniken, die mehr Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms pro Jahr operierten, war die Wahrscheinlichkeit größer, eine Standardoperation (≤ 1 fehlendes Item) zu erhalten (25,5% in Kliniken mit 1–11 OPs vs. 30,2% in Kliniken mit 12–23 OPs vs. 43,8% in Kliniken mit 24+ OPs; $p=0,031$). In Studienkliniken war die Wahrscheinlichkeit, ein komplettes Staging (=kein Item fehlt) zu erhalten, mit 17,2% größer als in Nichtstudienkliniken mit 9,6% ($p=0,064$).

Eine Standardbehandlung (keine Chemotherapie bei FIGO IA, G1; Platin bei >FIGO IA, G1) erhielten gut zwei Drittel (68,7%) der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom. Im Vergleich zu 2001 war in 2004 keine wesentliche Steigerung zu sehen (69,4% in 2004 versus 67,7% in 2001). Ein kleiner Teil der Patientinnen wurde übertherapiert (1,6%), d.h. fünf Patientinnen erhielten eine Chemotherapie bei Stadium FIGO IA, G1. Die untertherapierten Patientinnen erhielten entweder keine Chemotherapie trotz Indikation (27,7%) oder eine Chemotherapie ohne Platin (2,0%).

Die kombinierte Auswertung von Operationserfolg und Chemotherapie für 2001 und 2004 zusammen zeigt, dass nur 34 Patientinnen (11,1%) eine komplette leitliniengerechte Standardtherapie erhalten haben. Die

Chance, 2004 eine leitliniengerechte Therapie zu erhalten, war im Vergleich zu 2001 fast um den Faktor 3 erhöht (5,6% in 2001 versus 14,8% in 2004, $OR=2,89$, 95% KI: 1,22–6,87, $p=0,015$). Nimmt man die Patientinnen hinzu, bei denen nur ein Operations-Item fehlte, wurden in 2004 60 Patientinnen (32,8%) „nahezu“ optimal behandelt, 2001 waren es hingegen 24 Patientinnen (19,4%; $OR=2,03$, 95% KI: 1,18–3,50, $p=0,013$).

■ Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV)

928 der 932 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurden operiert. Bei 332 (35,8%) der operierten Patientinnen konnte eine Komplettresektion und bei insgesamt 562 (60,6%) ein Tumorrest von maximal 1 cm erreicht werden. Im Vergleich zu 2001 konnte 2004 die Zahl der Komplettresektionen von 33,2% auf 37,3% gesteigert werden ($OR=1,20$, 95% KI: 0,91–1,58, $p=0,230$). Die Zahl der Patientinnen mit einem Tumorrest über 1 cm blieb weitgehend konstant bei etwa 40%. An operativen Schritten wurden

meist eine Längsschnittlaparotomie (94,7%), Adnexektomie beidseits (84,9%), Hysterektomie (80,2%) und Omentektomie (76,5%) durchgeführt. Im Vergleich zu 2001 erfolgten 2004 mehr Lymphonodektomien (37,8% vs. 45,7%, $OR=1,38$, 95% KI: 1,06–1,81, $p=0,020$). Hierbei wurde auch die Zahl der Patientinnen, die sowohl eine pelvine als auch eine paraaortale Lymphonodektomie erhielten, signifikant gesteigert – bei den 332 Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest von 33,3% in 2001 auf 47,9% in 2004 ($p=0,011$). Die Zahl der Darmresektionen hat von 22,2% in 2001 auf 31,8% in 2004 zugenommen ($p=0,002$).

Die Wahl der Klinik hatte einen Einfluss auf den Operationserfolg. Je größer die Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom pro Klinik, umso wahrscheinlicher war eine komplette Tumorsektion (Kliniken mit 1–11 OPs: 31,6%, Kliniken mit 12–23 OPs: 34,0%, Kliniken mit 24+ OPs 40,8%, $p=0,044$) oder zumindest ein Tumorrest ≤ 1 cm (Kliniken mit 1–11 OPs: 54,9%, Kliniken mit 12–23 OPs:

Therapiequalität bei FIGO I–IV nach Hospital Volume

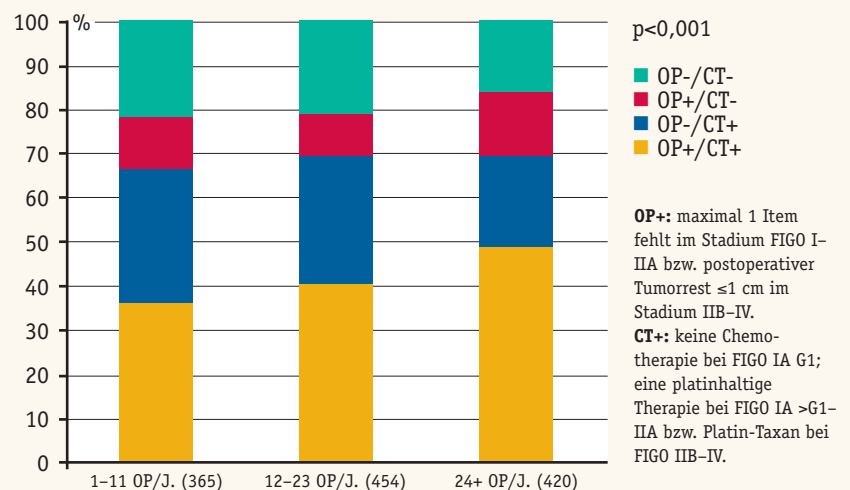


Abb. 1: Die Chance, eine optimale Therapie zu erhalten, war größer, wenn die Patientin in einer Klinik mit einer höheren Anzahl an jährlich behandelten Patientinnen therapiert wurde.

57,1%, Kliniken mit 24+ OPs 68,3%, $p=0,001$). Die Kliniken mit höherem „Volume“ wählten häufiger den Längsschnitt als operativen Zugang und führten häufiger Operationsschritte wie Omentektomie, Darmresektion, pelvine und paraortale Lymphonodektomie durch.

80,6% der 790 Patientinnen, für die eine Chemotherapie dokumentiert wurde, haben eine Standardchemotherapie mit einer Platin-Taxan-Kombination erhalten. Bei 142 (15,2%) der 932 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde keine Chemotherapie dokumentiert. Die kombinierte Auswertung von Operationserfolg und Chemotherapie ergab, dass eine „optimale“ Therapie mit maximalem Tumorrest von 1 cm und Platin-Taxan-Chemotherapie 432 Patientinnen (46,4%) erhielten.

Betrachtet man alle FIGO-Stadien zusammen, so zeigt sich, dass nur 516 der 1.238 Patientinnen (41,6%) eine optimale Therapie erhielten, d.h. ein nahezu adäquates Staging bei Stadium FIGO I–IIA (maximal ein Item fehlt bzw. ist nicht dokumentiert) bzw. Tumorrest ≤ 1 cm bei fortgeschrittenem Karzinom und keine Chemotherapie bei FIGO IA, G1, eine platinhaltige Therapie bei FIGO IA $>G1$ –IIA oder Platin-Taxan bei FIGO IIB–IV. Die Chance, eine optimale Therapie zu erhalten, war größer, wenn die Patientin in einer Klinik mit einer höheren Anzahl an jährlich behandelten Patientinnen therapiert wurde ($p<0,001$; s. Abb.1) oder wenn sie an einer Studienklinik behandelt wurde (47,6% in Studienklinik vs. 34,2% in Nicht-Studienklinik (OR=1,75, 95% KI: 1,39–2,20, $p<0,001$).

■ Gesamtüberleben und Prognosefaktoren

Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 199 (41,8%) der 2001 und 395 (51,8%) der 2004 diagnostizierten Patientinnen verstorben. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die

Therapiequalität und Überlebenschance alle FIGO-Stadien

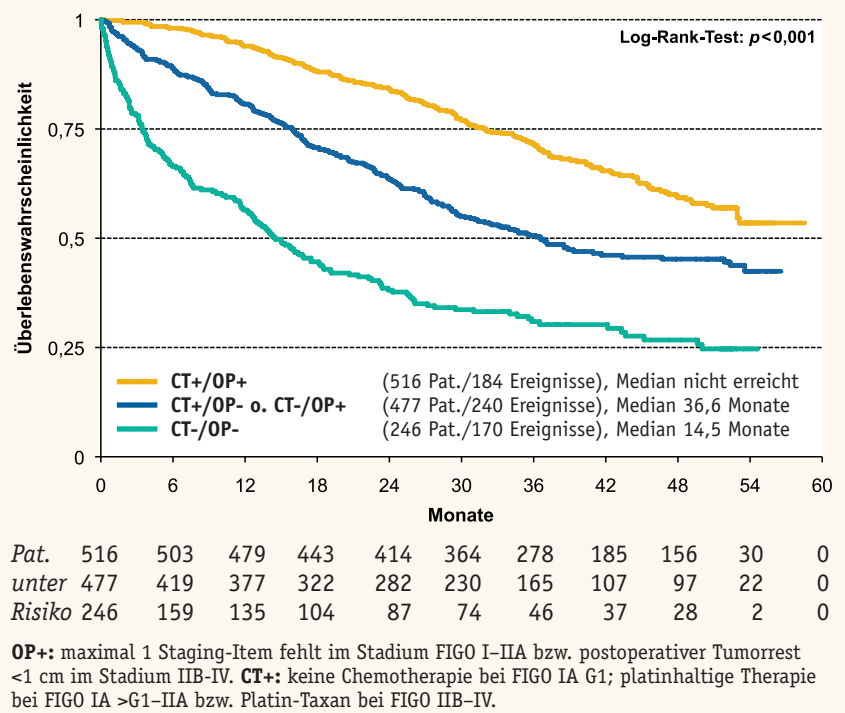


Abb. 2: Wie bereits für das Patientinnenkollektiv aus 2001 gezeigt, bestätigte sich nun auch im Gesamtkollektiv aller 1.239 Patientinnen aus 2001 und 2004 ein signifikanter Einfluss der Therapiequalität auf die Überlebenschance.

Therapiequalität und Überlebenschance FIGO IIB–IV

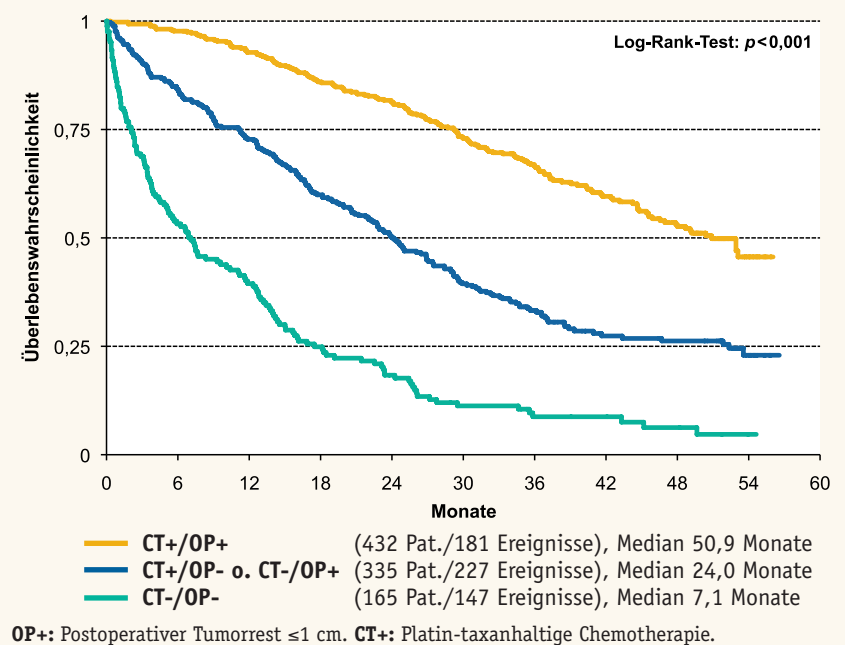


Abb. 3: Auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom war jeweils ein Überlebensvorteil für die Patientinnen mit optimaler Therapie zu sehen.

noch lebenden Patientinnen betrug 35 Monate (QS-OVAR 2001) bzw. 52 Monate (QS-OVAR 2004).

Wie bereits für das Patientinnenkollektiv aus 2001 gezeigt, bestätigte sich nun auch im Gesamtkollektiv aller 1.239 Patientinnen aus 2001 und 2004 ein signifikanter Einfluss der Therapiequalität auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (s. Abb. 2). Im Kollektiv A (OP+/CT+, d.h. optimale Operation und leitliniengerechte Chemotherapie) waren innerhalb der Beobachtungsdauer 184 von 516 Pa-

tientinnen (35,7%) verstorben und der Median der Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Dagegen waren im Kollektiv C (OP-/CT-, d.h. beide Modalitäten suboptimal) bereits 170 von 246 (69,1%) verstorben, die mediane Überlebensdauer betrug 14,5 Monate. Auch bei separater Betrachtung der Patientinnen mit frühem und fortgeschrittenem (s. Abb. 3) Ovarialkarzinom war jeweils ein Überlebensvorteil für die Patientinnen mit optimaler Therapie zu sehen. Gleiches gilt bei separater Betrachtung von systemischer

und operativer Therapie (Daten nicht gezeigt).

Die Ergebnisse des multivariablen Cox-Regressionsmodells im Gesamtkollektiv von 1.239 Patientinnen sind in Tabelle 2 dargestellt. Von den biologischen Faktoren waren Alter, Allgemeinzustand, FIGO-Stadium, Komorbidität und Vorhandensein von Aszites signifikante Risikofaktoren, wohingegen kein Einfluss der Histologie, des Differenzierungsgrades und des anamnestischen Zweitkarzinoms gezeigt werden konnte. Der Einfluss der Therapiequalität auf das Gesamtüberleben blieb auch nach der Adjustierung für die biologischen Faktoren bestehen: Patientinnen, die eine suboptimale Therapie (CT-/OP-) erhalten haben, hatten ein deutlich höheres Risiko zu versterben als Patientinnen, die „optimal“ (CT+/OP+) versorgt wurden (HR=4,12, 95% KI: 3,24–5,26, p<0,001). Die Wahl der Chemotherapie und der Operationserfolg wurden in weiteren Sensitivitätsanalysen getrennt oder als kombinierte dichotome Variable (optimale Therapie vs. keine optimale Therapie) als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bestätigt.

Diskussion

Hatten bei der Qualitätssicherungs-erhebung 2001 noch überwiegend Kliniken mit überdurchschnittlich hohen Fallzahlen teilgenommen, so konnte bei der Erhebung in 2004 mit 50% mehr teilnehmenden Kliniken ein Plus vor allem der Kliniken mit kleineren Fallzahlen verzeichnet werden. Diese zunehmende Bereitschaft, an eigenverantwortlich durchgeführter Qualitätssicherung teilzunehmen, ist möglicherweise ein erster Effekt des von der AGO-Kommission Ovar ins Leben gerufenen Aktionsprogramms zur Verbesserung der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland. Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass unverändert ein Teilnahme-Bias zugunsten von Kliniken mit höheren Fallzahlen besteht, was mög-

Gesamtüberleben: Prognosefaktoren

Faktor	n	E	HR	95% KI	p-Wert
Therapiequalität					
CT+/OP+	516	184	1,00	Referenz	
CT+/OP- o. CT-/OP+	477	240	1,88	1,54–2,30	<0,001
CT-/OP-	246	170	4,12	3,24–5,26	<0,001
Stadium					
FIGO I–IIA	307	39	1,00	Referenz	
FIGO IIB–IV	932	555	7,29	5,14–10,34	<0,001
Allgemeinzustand					
ECOG 0/1	938	365	1,00	Referenz	
ECOG>1 o. unbekannt	301	229	1,67	1,37–2,04	<0,001
Aszites					
≤500 ml o. unbekannt	697	230	1,00	Referenz	
>500 ml	542	364	1,76	1,48–2,09	<0,001
Komorbidität					
nein	921	372	1,00	Referenz	
ja	318	222	1,53	1,27–1,85	<0,001
Alter (Jahre)					
<65	649	227	1,00	Referenz	
65+	590	367	1,33	1,10–1,60	0,003
Histologie					
serös-papillär	810	409	1,00	Referenz	
sonstige	429	185	1,03	0,86–1,23	0,774
Differenzierungsgrad					
G 1/2 o. unbekannt	670	278	1,00	Referenz	
G 3/4	569	316	0,99	0,84–1,17	0,892
Zweitkarzinom					
nein	1065	500	1,00	Referenz	
ja	174	94	1,16	0,93–1,46	0,186
Diagnosejahr					
QS-OVAR 2001	476	199	1,00	Referenz	
QS-OVAR 2004	763	395	0,92	0,77–1,10	0,357

n=Anzahl Patientinnen, E=Anzahl Ereignisse (Todesfälle), HR=Hazard Ratio, KI=95%, Konfidenzintervall, p-Wert=Wald-Test

Tab. 2: Multivariable Cox-Regressionsanalyse von Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben aller Patientinnen von 2001 und 2004 mit Berücksichtigung der Therapiequalitätskategorien.

licherweise die Ergebnisse optimistischer ausfallen lässt, als es bei einer vollständigen Erfassung aller Kliniken der Fall wäre.

■ Frühes Ovarialkarzinom

Bei der Analyse der 2001 diagnostizierten Patientinnen war besonders die mangelhafte Umsetzung der Leitlinien beim frühen Ovarialkarzinom aufgefallen. Die Chance, 2004 eine leitliniengerechte Therapie zu erhalten, war im Vergleich zu 2001 fast um den Faktor drei erhöht. Dies ist im Wesentlichen auf eine Verbesserung des operativen Stagings zurückzuführen. Diese Steigerung ist sicher als Erfolg des Aktionsprogramms der AGO-Ovar zu sehen. Zusätzlich hat möglicherweise die Tatsache, dass die AGO-Studiengruppe seit 2002 einen Teil ihrer Studien auch für Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom geöffnet hat, zur verbesserten Qualität beigetragen. Der positive Trend darf nicht verdrängen, dass auch 2004 nur ein Drittel der Patientinnen eine nahezu leitliniengerechte Behandlung erhielt. Eine weitere Verbesserung ist dringend erforderlich, insbesondere da die meisten Untertherapien nicht auf Komorbidität oder mangelnden operativen Fertigkeiten beruhen, sondern Maßnahmen wie Peritonealbiopsien oder Zytologie-Entnahme schlicht „vergessen“ wurden. Möglicherweise ist ein Problem der „awareness“ dadurch gegeben, dass frühe Ovarialkarzinome recht selten auftreten und sich auf viele Kliniken verteilen. Die Einführung von Therapiestandards in den Klinikalltag sollte helfen, ein „Vergessen“ von Staging-Maßnahmen zu verhindern. Diesem Problem muss weiterhin durch Weiterbildung begegnet werden.

■ Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Bei der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind in 2004 ebenfalls Verbesserungen gegenüber 2001 zu verzeichnen. Die Zahl der Patientinnen mit Tumoresektion bis

auf einen Tumorrest ≤ 1 cm ist in 2004 zwar ungefähr konstant geblieben, der Anteil der Komplettresektionen ist allerdings etwas gestiegen. Die beobachtete Zunahme der „Radikalität“ der Operation, die sich zum einen in einer Zunahme pelviner und paraaortaler Lymphonodektomien und zum anderen auch in einer Zunahme der Darmresektionen äußerte, hat zur Steigerung der Zahl der Patientinnen mit Komplettresektion (kein Tumorrest) von 33% auf 37% beigetragen, auch wenn dies nicht statistisch signifikant war. In jedem Fall ist dieses Ergebnis als positives Zeichen zu werten und weist darauf hin, dass die Bedeutung des postoperativen Tumorrests als Prognosefaktor zunehmend wahrgenommen wird. In letzter Zeit gibt es wachsende Evidenz dafür, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, bei denen eine chirurgische Komplettresektion (Tumorrest = 0) gelingt, eine signifikant bessere Prognose haben als solche mit einem „optimalen Debulking“, aber noch makroskopischen Residuen (Tumorrest = 1–10 mm) (10–12). Bei der Beurteilung des Operationserfolgs muss beachtet werden, dass aufgrund des Wachstumsmusters der Ovarialkarzinome bei geschätzt ca. 10–30% der Patientinnen gar kein optimales Debulking möglich ist (13).

Die European Organization for Treatment and Research Cooperative Group (EORTC) hat 2009 Qualitätskriterien für die Operation des Ovarialkarzinoms veröffentlicht (14). Sie fordert eine Komplettresektion beim fortgeschrittenen Karzinom bei mindestens 50% der Patientinnen. Dies wird deutschlandweit noch nicht erreicht, könnte aber als ehrgeiziges Qualitätsziel auch seitens der nationalen Fachgesellschaft postuliert werden. In einzelnen gynäko-onkologischen Zentren wird dieses Ziel bereits heute erreicht.

■ Qualität der Gesamt-Therapie

Die Auswertung des Gesamtkollektivs von 2001 und 2004 zeigt erneut, dass

die Wahrscheinlichkeit, ein Ovarialkarzinom zu überleben, von der Qualität der operativen und systemischen Therapie abhängt. Ebenso bestätigte sich, dass die Wahl der richtigen Chemotherapie und eine optimale Operation voneinander unabhängige Prognosefaktoren sind, sodass Mängel in einem Bereich nicht durch die andere Therapiemodalität ausgeglichen werden können. Dies gilt sowohl für Patientinnen mit frühem als auch mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

■ Klinikmerkmale

Bei der Untersuchung des Einflusses von Klinikmerkmalen auf die Qualität der Therapie zeigte sich für das Gesamtkollektiv von 2001 und 2004, dass Patientinnen, die in einem Krankenhaus mit höherer Fallzahl behandelt worden waren, häufiger eine Standardbehandlung erhalten hatten als Patientinnen in Kliniken mit kleineren Fallzahlen. Jedoch führte dies (noch) nicht zu statistisch signifikant besseren Überlebensraten. Gleiches gilt für das Klinikmerkmal „Studienklinik“. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl von Untersuchungen, die den Einfluss von Klinikmerkmalen und Spezialisierung des behandelnden Arztes auf die Prognose beim Ovarialkarzinom analysiert haben. Eine kürzlich erschienene systematische Review-Arbeit fasst die Ergebnisse dieser Studien zusammen (15): Aufgrund der Heterogenität der Daten ist ein Vergleich schwierig, es ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass Patientinnen, die in einem Zentrum für Gynäkologische Onkologie behandelt werden, ein besseres Operationsergebnis haben, häufiger eine Standardchemotherapie erhalten und eine bessere Prognose haben. Gleiches gilt für den Faktor „Studienteilnahme“ (6, 9, 16). Für den Faktor „Hospital Volume“ konnte in der Literatur kein klarer Zusammenhang zur Prognose gefunden werden, es fanden sich Studien, die einen solchen verneinten (9, 17), und solche, die bei Cut-offs von 28 (18) bzw. 24–35 (19) Patientinnen

pro Jahr einen Effekt beschrieben. Möglicherweise sind aufgrund der Dezentralisierung der Therapie in den meisten Studien, wie auch in der hier vorliegenden Arbeit, die Cut-offs zu niedrig, um einen eindeutigen Effekt darzustellen; d.h. es gibt zu wenig wirkliche „High-Volume-Zentren“, um eine sinnvolle Analyse durchführen zu können.

■ Subspezialisierung

Da die Schwerpunktweiterbildung „Gynäkologische Onkologie“ in Deutschland erst 2005 eingeführt wurde, konnte die Frage des Einflusses der Subspezialisierung bei unserer Erhebung noch nicht untersucht werden.

■ Fazit

Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland hat sich zwischen 2001 und 2004 in einigen Punkten verbessert, es gibt aber immer noch Optimierungsbedarf. Das Problem besteht weiterhin darin, dass evidenzbasierte und publizierte Standards nicht ausreichend in die Praxis umgesetzt werden. Ein ähnliches Problem mit der Umsetzung der Standards wird beispielsweise auch in den USA beschrieben (20, 21). Mit Einführung der Schwerpunktweiterbildung „Gynäkologische Onkologie“ ist in Deutschland seit 2005 die Möglichkeit einer strukturierten Weiterbildung vorhanden, die sowohl operative als auch chemotherapeutische Aspekte der gynäkologischen Onkologie vermittelt. Zusätzlich besteht die Hoffnung, dass durch die Einführung eines Gütesiegels „Gynäkologisches Krebszentrum“ seit Herbst 2008 eine weitere Verbesserung der Qualität der Therapie eintritt. Für Patientinnen und einweisende niedergelassene Gynäkologen wird durch dieses Gütesiegel die Wahl der zu behandelnden Klinik möglicherweise einfacher. Kliniken mit Studienteilnahme sowie weitere Informationen zum Qualitätssicherungsprogramm können auf der Internet-Seite www.eierstockkrebs.de abgerufen werden; dort und im elektronischen Anhang zu diesem

Beitrag (auf www.frauenarzt.de) finden sich auch alle an der QS-OVAR teilnehmenden Kliniken aufgelistet.

Danksagung

Die AGO-Kommission Ovar dankt allen teilnehmenden Kliniken. Wir danken den Studiengruppen und Fachgesellschaften für die Unterstützung, den Firmen Essex Pharma und Bristol-Myers Squibb für die Förderung des Projekts und Dr. Michaela Kandel für die substanzielle Hilfe bei der Erstellung der Publikation.

Literatur, Statistik und teilnehmende Kliniken

im elektronischen Anhang, siehe www.frauenarzt.de.

Interessenkonflikt: Keiner der Autoren gab einen Interessenkonflikt bezüglich des Inhalts dieser Arbeit an. Die QS-OVAR-Programme wurden durch die Firmen Essex Pharma (2004–2009) und Bristol-Myers Squibb (2001–2004) gefördert. Die Analysen und das Datenmanagement wurden

unabhängig durchgeführt. Die QS-OVAR wurde von der AGO, der AGO Studiengruppe, der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) unterstützt.



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Andreas du Bois
Direktor der Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
Dr. Horst-Schmidt-Klinik (HSK)
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
prof.dubois@googlemail.com



Mitglied werden in der DGGG

Mitglied in der DGGG kann jede Frauenärztin und jeder Frauenarzt – auch solche in Weiterbildung – werden.

Ein Beitritts-Formular finden Sie auf der Homepage der DGGG www.dggg.de unter dem Stichwort

Mitglied werden