

Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien?

Ergebnisse einer Umfrage der ORGANKOMMISSION OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

A. du Bois^{1,2,3}

J. Pfisterer^{1,2,4}

Lenka Kellermann⁵

R. Kreienberg^{1,2,6}

*Treatment of Advanced Ovarian Cancer in Germany:
The Impact of Participation in Clinical Trials*

Originalarbeit

Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung war, den Einfluss einer Teilnahme an klinischen Studien auf 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, die im Quartal III 2000 behandelt wurden, wurden evaluiert. Für diese Analyse wurden nur die 411 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO II B-IV selektiert. Dieses Subkollektiv entsprach etwa einem Drittel der in diesem Zeitraum behandelten Patientinnen in Deutschland. Der Einfluss einer Teilnahme der Klinik an prospektiven klinischen Studien auf die Durchführung und Ergebnisse der operativen Therapie und der Chemotherapie wurden analysiert.

Nur etwa zwei Drittel der Patientinnen erhielten eine dem aktuellen Standard entsprechende Chemotherapie. Es wurde eine erhebliche Heterogenität der Ergebnisse in Abhängigkeit der behandelnden Institutionen beobachtet. Gleiches galt für die operative Therapie. Patientinnen, die in einer Klinik behandelt wurden, die an Studien teilnahm, haben eine signifikant höhere Chance eine Tumorreduktion mit Tumorrest < 2 cm zu bekommen und eine dem Standard entsprechende Chemotherapie zu erhalten (92% vs. 58% in Kliniken, die nicht an Studien teilnah-

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the impact of participation in clinical trial on the pattern of care of patients with advanced ovarian cancer in Germany. We performed a survey including a representative collective of 87 institutions. The records of 501 patients treated for ovarian cancer between July and September 2000 were evaluated. The 411 patients with FIGO stages IIB – IV ovarian cancer were selected. The study population represented about one third of all patients with advanced ovarian cancer treated in Germany in this period. The impact of participation in prospective clinical trials on pattern and results of surgical and chemotherapeutic treatments were analyzed.

Only about two thirds of patients with advanced ovarian cancer received a chemotherapy according to actual standard recommendations. There was a considerable heterogeneity with respect to type of institution (participating in clinical trial or not). The same accounted for surgical care. Patients treated in hospitals participating in clinical trials had a significant higher chance of surgery resulting in tumor residuals less than 2 cm diameter, and to receive a chemotherapy regimen according to standard recommendations: 92% vs. 58% in hospitals not participating in clinical trials. The latter treated about three quarters of all patients in the observation period.

863

Institutsangaben

¹ Organkommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

² AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom

³ Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden

⁴ Universitätsfrauenklinik Kiel

⁵ O.I.S. Therapiemonitor, Freiburg

⁶ Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft, Universitätsfrauenklinik Ulm

Korrespondenzadresse

PD Dr. Andreas du Bois · Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken · Ludwig-Erhard-Str. 100 · 65199 Wiesbaden · Germany · E-mail: dubois.hsk-wiesbaden@uemail.de

Eingang Manuskript: 14.9.2001 · **Eingang revidiertes Manuskript:** 18.10.2001 · **Akzeptiert:** 18.10.2001

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: 863–871 © Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

men). Letztere behandelten etwa drei Viertel aller Patientinnen im Beobachtungszeitraum.

Die Bereitschaft einer Klinik an klinischen Studien teilzunehmen, kann eines der Kriterien sein, nach denen Patientinnen und einweisende Ärzte die Auswahl der Klinik für eine Primärbehandlung bei Ovarialkarzinom treffen sollten.

Schlüsselwörter

Ovarialkarzinom · Operation · Chemotherapie · Klinische Studien · Qualitätssicherung

Participation in clinical trials could be one of the selection criteria for patients and physicians when choosing the institution for primary treatment of ovarian cancer.

Key words

Ovarian cancer · Surgery · Chemotherapy · Clinical trials · Quality assurance

Einleitung

Das 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 [13]. Neben allgemeinen Verbesserungen in der Medizin (z.B. Antibiotikatherapie, Nahtmaterial, Anästhesie, Antikoagulation) sind vor allem die konsequente Weiterentwicklung der operativen Strategien und der Chemotherapien im Rahmen klinischer Studien als Ursachen für diese Entwicklung anzunehmen. Die aus klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse gingen in die mittlerweile regelmäßig publizierten nationalen und internationalen Therapieempfehlungen und Consensus Statements ein [1,2,5,18,20,21]. Meilensteine der Weiterentwicklung der operativen Therapie sind (a) die Entdeckung der Bedeutung des postoperativen Tumorrests für die weitere Behandlung in den 70er Jahren, gerade erst im Rahmen einer Metaanalyse bestätigt [6], die zu der Strategie der maximalen Tumorreduktion („optimal debulking“) geführt haben; (b) die Evaluation standardisierter Staging-Prozeduren vor allem beim (vermeintlich) frühen Ovarialkarzinom; (c) die Etablierung interdisziplinärer radikaler Operationstechniken (z.B. Darmresektionen, Peritonektomien); (d) die prospektive Evaluation der Rolle der retroperitonealen Lymphonodektomien [3,4]. Meilensteine der Entwicklung der Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms waren (a) die Einführung von Platin und (b) die Einführung der Taxane (Paclitaxel) [17,19].

Mitte der 90er Jahre hat sich auch in Deutschland eine große Studiengruppe etabliert (AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom; www.ago-ovar.de), die konsequent große prospektiv randomisierte Therapiestudien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom durchführt (1995–1997 Protokoll OVAR-3 [7], 1997–1999 Protokoll OVAR-5 [9], seit 1999 Protokoll OVAR-7). Parallel hierzu wurden Veränderungen in der Mortalität des Ovarialkarzinoms in Deutschland beobachtet. Das Statistische Bundesamt berichtete, dass die Mortalität an malignen Ovarialtumoren in Deutschland seit 1998 fällt (im Vergleich zu 1989: – 4,56% in 1998 und – 7,41% in 1999; pers. Kommunikation Statistisches Bundesamt 2001).

Der positive Einfluss klinischer Studien auf die Behandlungsergebnisse besteht aber nicht nur darin, Therapien zu optimieren und neue Therapien zu entwickeln. Multizentrische klinische Studien stellen derzeit die einzig vorhandene überregionale Form der Qualitätssicherung dar. Dies gilt besonders in einem

Land, in dem es trotz aller verbaler Bekenntnisse bisher nicht gelang ein flächendeckendes klinisches Krebsregister zu etablieren. Neben den Aspekten der Qualitätssicherung erfüllen die zertifizierten Studien auch für die teilnehmenden Kliniken (und Patientinnen) die Funktion des Qualitätsmanagements. Sie sind die einzige Garantie dafür, dass die Patientinnen, die in die Studien eingeschlossen werden, mindestens die nach dem aktuellen Standard bestmögliche Therapie erhalten. Neben den im Protokoll vorgegebenen Chemotherapien erfüllen die Studien auch eine qualitätssteigernde Funktion bei den Begleittherapien und operativen Maßnahmen, denn im Allgemeinen definieren die Studienprotokolle Mindeststandards auch in diesen Bereichen, oder empfehlen sie wenigstens. Für Kliniken, die an diesen Studien teilnehmen, kann postuliert werden, dass die Behandlungsstandards auch für Patientinnen adaptiert werden, die aufgrund des Vorliegens von Ausschlusskriterien nicht in Studien aufgenommen werden können.

Für das Mammakarzinom konnte von einer österreichischen Arbeitsgruppe nachgewiesen werden, dass allein die Therapie innerhalb einer Studie im Vergleich zur Behandlung außerhalb klinischer Protokolle zu einem Überlebensvorteil führte [11]. Für das Ovarialkarzinom liegen vergleichbare Daten bisher nicht vor. Ziel dieser Studie war es deshalb, den Einfluss einer Teilnahme an klinischen Studien auf verschiedene Therapievariablen beim Ovarialkarzinom zu evaluieren.

Methode

In diese Beobachtungsstudie wurden Daten von Patientinnen einbezogen, die im dritten Quartal 2000 in Deutschland wegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms (exkl. Borderline-Tumoren) behandelt wurden. Die retrospektive 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 ersten Anschreiben wurden jeweils die gynäkologischen und internistischen (bei Vorhandensein die hämatologisch-onkologischen) Abteilungen der Universitätskliniken (n=55), der Krankenhäuser der Maximal-/Zentral-/bzw. Schwerpunktversorgung (n=149) und ca. 50% der Krankenhäuser der Grund-/Regelversorgung (n=417 von gesamt 843 Khs.), 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. Die Präanalyse der Antworten ließ folgende Verteilung erkennen: 93%

der Ovarialkarzinome werden in gynäkologischen Kliniken primär operiert, 7% in chirurgischen Abteilungen. Die Verteilung nach Kliniktypen ergab, dass Universitätskliniken 25%, Krankenhäuser der Zentral-/Schwerpunkt-/Maximalversorgung 38% und Khs. der Grund-/Regelversorgung 37% der Primäroperationen durchführen. Entsprechend dieser hochgerechneten Inzidenz wurde ein Studienkollektiv mit 500 Patientinnen gebildet und 87 Institutionen gewichtet nach der Inzidenz in den unterschiedlichen Institutionstypen (Universitätskliniken, Khs. der Max.-/Zentral-/Schwerpunktversorgung, Khs. der Grund-/Regelversorgung) selektiert. Diese Institutionen wurden erneut angeschrieben und um adäquat honorierte Dokumentation auf zuvor erstellten Dokumentationsbogen gebeten; außerdem wurden die anonymisierten OP-Berichte und Histologiebefunde angefordert. Ferner wurde erfragt, ob die Patientinnen innerhalb einer klinischen Studie behandelt wurde. Die Datenbogen wurden von In-house-Monitoren geprüft, mit den OP-Berichten und Histologiebefunden abgeglichen (zuvor Schulung durch einen der Autoren AdB) und in eine Datenbank dokumentiert. Weitere Einzelheiten zum Gesamtkollektiv und zur Methodik wurden bereits anderweitig publiziert [8]. Für diese Analyse wurden nur Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO II B – IV selektiert. Der Einfluss auf ausgewählte Variablen der Therapie in Abhängigkeit der Teilnahme an klinischen Studien war Thema dieser Untersuchung. Gemäß der Fragestellung wurden 4 Subkollektive gebildet: (a) Pat., die innerhalb klinischer Studien behandelt wurden; (b) Pat., die nicht innerhalb von Studien behandelt wurden, aber in Kliniken operiert und therapiert wurden, die andere Pat. in Studien eingebracht haben (hierbei konnte es sich sowohl um Primärtherapie-, als auch um Rezidivtherapie-Studien handeln); (c) alle Pat., die in Kliniken behandelt wurden, die an Studien teilnahmen (a+b); (d) Pat., die in Kliniken behandelt wurden, die im Beobachtungszeitraum nicht an klinischen Studien beim Ovarialkarzinom teilnahmen. Die einzelnen Studienprotokolle wurden nicht abgefragt, ein Vergleich mit den Listen der Teilnehmer der AGO Studien zeigte aber, dass es sich bei den meisten Kliniken um diese Studien handelte. In einer Umfrage der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom bei den 20 am meisten rekrutierenden Kliniken wurde der Anteil der Patientinnen einer Institution erfragt, die innerhalb und außerhalb klinischer Studien behandelt wurden (inkl. der Gründe für eine Nichtteilnahme an Studien).

Die Auswertung erfolgte deskriptiv, Vergleiche zweier Merkmale wurden mit Hilfe des relativen Risikos (RR) inklusive Angabe des 95% Konfidenzintervalls beschrieben. 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) und der Jahre 1997–1999 (Protokoll OVAR-5; www.ago-ovar.de).

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 791 Institutionen angeschrieben, 132 Institutionen (17%) haben geantwortet. Von diesen wurden 87 Institutionen ausgewählt, die die Daten von 501 Patientinnen dokumentierten, die im dritten Quartal 2000 behandelt wurden. Eine Analyse des Gesamtkollektivs wurde anderweitig publiziert [8]. Pat., die zwar in Kliniken operiert, dann aber in Praxen chemo-

therapiert wurden, wurden ausgeschlossen. Aus dem verbleibenden Kollektiv hatten 411 Pat. ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom der FIGO Stadien II B – IV und bildeten das Untersuchungskollektiv dieser Studie. In Kliniken, die an Studien teilnahmen („Studienkliniken“) wurden 103 der 411 Pat. (25%) behandelt, von denen 87 von 103 (84%) in klinische Studien rekrutiert worden waren und 16 außerhalb entsprechender Protokolle therapiert wurden. Von den 20 angeschriebenen Studienkliniken der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom beteiligten sich 12 (60%) an der Umfrage. In diesen 12 Kliniken wurden im Jahr 2000 bei 228 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIB – IV die Primäroperation durchgeführt. Hiervon wurden 111 Pat. (48%; Bereich 29% – 85%) in klinische Studien eingeschlossen. Bezeichnenderweise wurden bei den Kliniken mit den meisten Pat. die relativ geringste Rekrutierungsquote erreicht. Dies ist wahrscheinlich durch einen Zentrumseffekt zu erklären, da diesen überregional für ihre Spezialisierung bekannten Kliniken vermehrt Pat. zugewiesen wurden, die aufgrund von Begleiterkrankungen die Einschlusskriterien für Studien nicht erfüllen. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen dieser Umfrage (84% Behandlung innerhalb von Studien) könnte sich dadurch erklären, dass sich relativ mehr Kliniken beteiligt haben, die nicht zu den „stärksten Rekrutierern“ zählen. Möglicherweise weist diese Diskrepanz aber auch auf einen Bias in dieser Umfrage hin („Weglassen“ von Pat., die z. B. aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht wie geplant operiert und therapiert werden konnten). Dieser mögliche Bias trifft aber auf alle Kliniken zu und sollte das Ergebnis der Analyse nicht beeinflussen.

308 Pat. wurden in Kliniken, die im Beobachtungszeitraum nicht an klinischen Studien beim Ovarialkarzinom teilnahmen („Nicht-Studienkliniken“) behandelt. Die Verteilung der FIGO-Stadien zwischen Studienkliniken und Nicht-Studienkliniken wies keinen Unterschied auf (Tab. 1). In beiden Kollektiven wurde bei etwa 25% ein Stadium FIGO IV und bei weiteren 55% ein Stadium FIGO III C bei Diagnose gesichert. Beim Allgemeinzustand wurde ein signifikanter Unterschied zugunsten der Studienkliniken beobachtet. In beiden Gruppen wies die Mehrzahl der Pat. bei Diagnose einen Karnofsky-Index > 80% auf (Tab. 1). Dennoch war das Risiko eine Pat. mit einem Karnofsky-Index < 80% zu behandeln in nicht-Studienkliniken etwas erhöht (RR 1,20; 95% KI 1,05–1,37). Bei der Altersverteilung fanden sich gleichgerichtete Unterschiede zwischen beiden Kliniktypen. Pat. in Nicht-Studienkliniken wiesen einen breiteren Altersgipfel mit Maximum zwischen 50 und 59 Jahren auf. Pat. in Studienkliniken wiesen ihren Altersgipfel in der 6. Dekade auf. In den Nicht-Studienkliniken fanden sich sowohl häufiger Pat., die jünger als 50 Jahre waren, als auch Pat. die älter als 69 Jahre waren. Letzteres war signifikant: 28,2% (95% Konfidenzintervall 23–34%) versus 10,9% (6–19%) der Pat. waren 70 Jahre oder älter in den Studienkliniken (RR 1,24; 95% KI 1,13–1,37). Die Charakteristika der Pat., die innerhalb bzw. außerhalb von Studien in Studienkliniken behandelt wurden wiesen keine Unterschiede bezüglich FIGO-Stadium, Alter und Allgemeinzustand auf.

Operation

Zur operativen Therapie des Ovarialkarzinoms liegen sowohl deutsche Leitlinien [2], als auch internationale Statements vor [1, 20, 21]. Als Standardvorgehen wird die Längsschnitt-Laparoto-

Tab. 1 Patientinnen-Charakteristika

| | Kliniken mit Studienteilnahme ¹ 103 Pat. (%) | Kliniken ohne Studienteilnahme ¹ 308 Pat. (%) | Unterschied signifikant ² RR (95% KI) |
|-------------------------|--|---|---|
| Stadium | | | |
| FIGO II B/C | 7,8 | 5,6 | |
| FIGO III A/B | 10,8 | 15,4 | |
| FIGO III C | 56,9 | 54,1 | |
| FIGO IV | 24,5 | 24,9 | n.s. |
| Allgemeinzustand | | | |
| Karnofsky-Index < 80% | 9,8 | 15,4 | |
| Karnofsky-Index ≥ 80% | 78,4 | 65,2 | |
| unbekannt | 11,8 | 19,3 | 1,20 (1,05 – 1,37) |
| Alter | | | |
| bis 39 Jahre | 5,0 | 4,3 | |
| 40 – 49 Jahre | 6,9 | 9,2 | |
| 50 – 59 Jahre | 35,6 | 30,2 | |
| 60 – 69 Jahre | 41,6 | 28,2 | |
| 70 + Jahre | 10,9 | 28,2 | 1,24 (1,13 – 1,37) |

¹ berücksichtigt sind klinische Studien beim Ovarialkarzinom im Studienzeitraum Quartal III 2000.

² 95% Konfidenzintervall des relativen Risikos schließt 1 aus.

mie mit nachfolgender Exstirpation von Uterus und Adnexen, sowie die infrakolische Omentektomie empfohlen. Außerdem sollte bei fortgeschrittenen Stadien zusätzlich eine maximale Tumorsektion 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 Operationen 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 lag für 409 Pat. Informationen zum operativen Zugangsweg vor. Hiervon wurde bei 381 Pat. (93%) die Längsschnittlaparotomie durchgeführt (bei 6 Pat. nach vorangegangener Laparoskopie). Bei 16 Pat. wurde eine Querschnittlaparotomie und bei 12 Pat. eine ausschließlich endoskopische Operation durchgeführt. In Studienkliniken wurde nur bei 1 von 102 Pat. kein Längsschnitt durchgeführt. In Nicht-Studienkliniken wurde dagegen bei 28 von 307 Pat. (9,1%) kein Längsschnitt durchgeführt. Dieser Unterschied war zugunsten der Studienkliniken signifikant. Dementsprechend haben Pat., die in Nicht-Studienkliniken operiert werden, ein signifikant höheres Risiko, nicht mit einem Längsschnitt operiert zu werden (RR 9,27; 95% Konfidenzintervall 1,28 – 67,3). Der Vergleich von Pat. die in Studienkliniken, aber nicht innerhalb von Studien versus Pat., die in Studien rekrutiert worden waren, ergab keinen Unterschied.

Bei 408 Pat. der Stadien FIGO II B – IV lagen Angaben über die einzelnen Anteile der Operation vor. In den Studienkliniken wur-

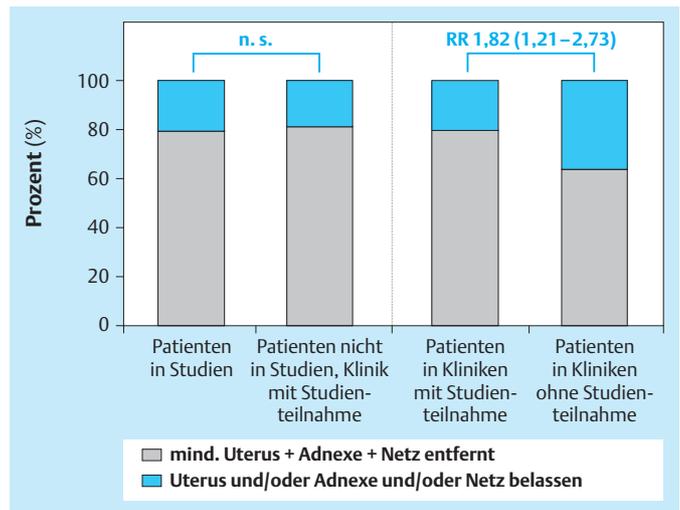


Abb. 1 Anteil der Pat. mit Ovarialkarzinom Stadien FIGO II B – IV, die mindestens eine Hysterektomie, Adnexexstirpation und Omentektomie erhielten. (RR = relatives Risiko mit Angaben des 95%-Konfidenzintervalls; n.s. = „nicht signifikant“, d.h. 95%-Konfidenzintervall schließt 1 ein).

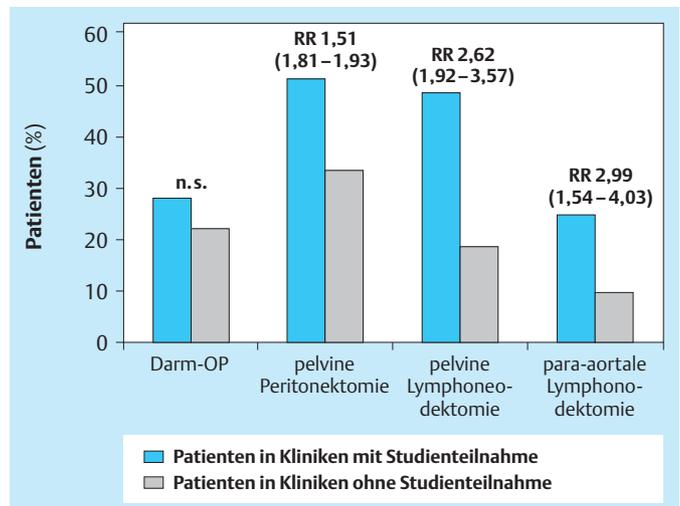


Abb. 2 Anteil der Pat. mit Ovarialkarzinom Stadien FIGO II B – IV, die eine Erweiterung der „Standard-Operation“ (Hysterektomie, Adnexexstirpation und Omentektomie) erhielten. (RR = relatives Risiko mit Angaben des 95%-Konfidenzintervalls; n.s. = „nicht signifikant“, d.h. 95%-Konfidenzintervall schließt 1 ein).

de eine Hysterektomie mit bilateraler Adnexexstirpation und Omentektomie bei 80% der 103 Pat. durchgeführt, während in nicht-Studienkliniken dies nur bei 63% der 305 Pat. der Fall war (Abb. 1). Erneut fand sich beim Vergleich der Pat. in Studienkliniken, die innerhalb oder außerhalb von Studien behandelt wurden, kein Unterschied. Die Pat., die in Kliniken, die sich an Studien beteiligen, ihre Primäroperation erhielten, hatten eine signifikant größere Chance eine Hysterektomie mit bilateraler Adnexexstirpation und Omentektomie zu erhalten (RR 1,82; 95% KI 1,21 – 2,73). Ähnliches gilt auch für weitergehende Operationschritte, wie Peritoneumresektionen, sowie pelvine und para-aortale Lymphonodektomien (Abb. 2). Im Einzelnen wurden eine Resektion des Douglas-Peritoneums bei 38% der Pat., eine pelvine Lymphonodektomie bei 26% und eine paraaortale Lymphonodektomie bei 13% aller Pat. durchgeführt. Die Chance eine Resektion des Douglas-Peritoneums zu erhalten war um

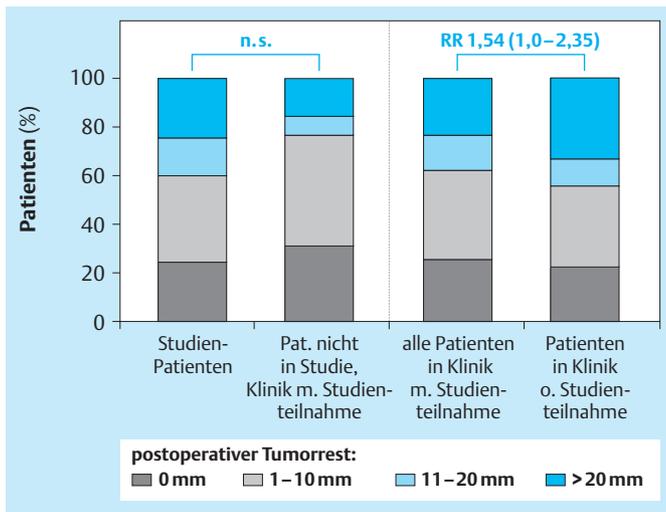


Abb. 3 Postoperativer Tumorrest bei Pat. mit Ovarialkarzinom FIGO II B – IV. (RR = relatives Risiko mit Angaben des 95%-Konfidenzintervalls; n. s.= „nicht signifikant“, d. h. 95%-Konfidenzintervall schließt 1 ein).

50% größer, wenn die Primäroperation an einer Studienklinik durchgeführt wurde (RR 1,51; 95% KI 1,18 – 1,93). Die Chance, eine Lymphonodektomie zu erhalten, war mehr als doppelt so groß bei Operation in einer Studienklinik: RR pelvine Lymphonodektomie 2,62 (1,92 – 3,57); RR para-aortale Lymphonodektomie 2,99 (1,54 – 4,03). Lediglich bei den Darmteilresektionen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Studienkliniken und Nicht-Studienkliniken. Bei 23% aller Pat. wurde eine Darmteilresektion durchgeführt (22% in Nicht-Studienkliniken, 27% in Studienkliniken; 95 KI des RR schließt 1 mit ein).

Bei 341 Pat. mit Stadium FIGO II B – IV lagen Angaben zum postoperativen Tumorrest vor. Dabei war bei 29 Pat. der Tumorrest als nicht beurteilbar angegeben (10,1% der 248 Pat. aus Nicht-Studienkliniken und 4,3% der 93 Pat. aus Studienkliniken). Das Risiko, keine Angaben bzw. eine Klassifizierung als „nicht beurteilbar“ zu erhalten, war signifikant höher bei Operation in einer Nicht-Studienklinik (RR 2,13; 95% KI 1,24 – 3,65). Die Tumorreste bei Pat., bei denen diese beurteilt werden konnten, waren folgende: Bei 69 der 312 Pat. (22,1%) mit beurteilbarem Tumorrest konnte der Tumor komplett operiert werden; bei 108 Pat. (34,6%) wurde ein makroskopischer Tumorrest mit maximalem Durchmesser bis 10 mm, bei 38 Pat. (12,2%) wurde ein Tumorrest von 11 – 20 mm und bei 97 Pat. (31,1%) eine Tumorrest > 20 mm belassen. Eine „optimale Tumorresektion“ mit maximalem Tumorrest bis zu 1 cm konnte somit bei 56,7% aller Pat. im Stadium FIGO II B – IV erreicht werden (nach alter Definition bis zu 2 cm Tumorrest: 68,9%). Bei Analyse der operativen Ergebnisse nach Kliniktypen fanden sich erneut signifikante Unterschiede zwischen Studienkliniken und Nicht-Studienkliniken (Abb. 3). Das Risiko, einen Resttumor von mehr als 2 cm Durchmesser zurück zu lassen, war in Nicht-Studienkliniken deutlich höher. Der Unterschied war signifikant (RR 1,54; 95% KI 1,0 – 2,35). In Nicht-Studienkliniken wurde immerhin bei 34,5% der Pat. ein Resttumor > 2 cm zurückgelassen; in Studienkliniken war das nur bei 22% der Fall. Beim Vergleich der Pat. innerhalb der Studienkliniken fand sich kein Trend zu größeren Tumorresten bei Pat., die nicht in Studien rekrutiert wurden.

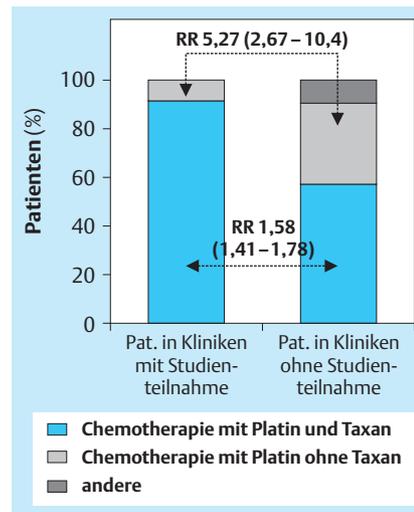


Abb. 4 Chemotherapie beim Ovarialkarzinom FIGO II B – IV in Deutschland. (RR = relatives Risiko mit Angaben des 95%-Konfidenzintervalls; n. s.= „nicht signifikant“, d. h. 95%-Konfidenzintervall schließt 1 ein).

Chemotherapie

Zur Chemotherapie fortgeschrittener Ovarialkarzinome liegen deutsche [2], europäische [18] und weltweite [5] Leitlinien und Consensus-Statements vor. Die Standardchemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom der Stadien FIGO II B – IV besteht aus einer Kombination von einem Platin-Analog und Paclitaxel. Inhalt fast jeder Standardempfehlung ist es auch, möglichst alle geeigneten Patientinnen innerhalb zertifizierter klinischer Studien zu behandeln.

In unserem Kollektiv wurden im Rahmen der Primärchemotherapie 86 von 368 Pat., für die Angaben vorlagen, innerhalb klinischer Studien behandelt (23,4%). In Studienkliniken wurden weitere 15 Pat. außerhalb von Protokollen behandelt, somit wurden insgesamt 101 Pat. (27,4%) in Studienkliniken chemotherapiert.

Eine Standardtherapie mit Platin und Paclitaxel wurde in unserem Kollektiv nur bei 242 von 368 Pat. (65,8%) mit Ovarialkarzinom der Stadien FIGO II B – IV eingesetzt, wobei einzelne Patientinnen innerhalb von Studienprotokollen noch weitere Substanzen in Kombination oder sequenziell erhielten (z. B. Epirubicin oder Topotecan in den AGO Studienprotokollen OVAR-5 und OVAR-7); weitere 6 Pat. (1,5%) erhielten in Kombination mit Platin Docetaxel, ein Taxan-Analogon. Die Mehrzahl der Patientinnen, die nicht mindestens eine dem Standard vergleichbare Therapie erhielten, wurden mit Platin als Monotherapie oder Kombinationen ohne Paclitaxel behandelt (97 Pat.; 26,4%), allerdings erhielten auch 22 Pat. (6%) keine platinhaltige Therapie (Tab. 2).

Mit einer Standardtherapie mit Platin-Taxan wurden in den Studienkliniken 92,1%, in den Nicht-Studienkliniken 58% behandelt (RR 1,58, 95% KI 1,41 – 1,78). Dieser Unterschied war signifikant und weist auf eine Erhöhung der Chance um mehr als 50% hin, in einer Studienklinik primär entsprechend den aktuellen Standardempfehlungen mit Platin-Paclitaxel behandelt zu werden (Abb. 4). Betrachtet man das relative Risiko, keine aktuelle Standardtherapie zu bekommen, so ist dies bei Nicht-Studienkliniken um mehr als das 5fache erhöht (RR 5,27; 95% KI 2,67 – 10,0). Innerhalb der beiden Pat.-Gruppen, die in Studienkliniken therapiert wurden, fanden sich auch bemerkenswerte Unterschiede.

Tab. 2 Ovarialkarzinom FIGO II B – IV: Primär-Chemotherapien im Studienkollektiv

| | Kliniken mit Studienteilnahme ¹ 101 Pat. (%) | Kliniken ohne Studienteilnahme ¹ 267 Pat. (%) | Unterschied signifikant ² RR (95% KI) |
|---|--|---|---|
| aktueller Standard³ | 92,1 | 58,0 | 1,58 (1,41 – 1,78) |
| Carboplatin-Paclitaxel | 66,3 | 47,6 | |
| Cisplatin-Paclitaxel | 1,0 | 8,6 | |
| Carboplatin-Docetaxel | 5,0 | 0,4 | |
| Carboplatin-Paclitaxel-Epirubicin | 8,9 | 1,1 | |
| Carboplatin-Paclitaxel-Topotecan | 1,0 | – | |
| Carboplatin-Paclitaxel-Treosulfan | 9,9 | 0,4 | |
| alter Standard 1996 | 7,9 | 33,4 | 5,27 (2,67 – 10,0) ⁴ |
| Carboplatin | – | 4,9 | |
| Carboplatin-Cyclophosphamid | 6,9 | 17,6 | |
| Carboplatin-Treosulfan | – | 1,1 | |
| Carboplatin-Epirubicin | – | 0,4 | |
| Carboplatin-Mitoxantron | – | 0,4 | |
| Cisplatin-Cyclophosphamid | – | 4,9 | |
| Cisplatin-Treosulfan | – | 3,7 | |
| Cisplatin-Adriamycin-Cyclophosphamid | – | 0,4 | |
| Cisplatin-Cyclophosphamid-Treosulfan | 1,0 | – | |
| Standard 70er Jahre/nie Standard | – | 8,2 | |
| Paclitaxel | – | 1,9 | |
| Cyclophosphamid | – | 0,7 | |
| Treosulfan | – | 4,1 | |
| Adriamycin | – | 0,4 | |
| Mitoxantron | – | 1,1 | |

¹ berücksichtigt sind klinische Studien beim Ovarialkarzinom im Studienzeitraum Quartal III 2000.

² 95%-Konfidenzintervall des relativen Risikos schließt 1 aus.

³ hier werden alle Regime zusammengefasst, die mindestens dem aktuellen Standard entsprechen (inkl. noch nicht etablierter Regime mit Dreierkombinationen oder Docetaxel).

⁴ RR eine Chemotherapie nach altem Standard oder keine Standardtherapie zu erhalten.

Die 86 Pat., die innerhalb klinischer Studien behandelt wurden, erhielten alle eine Platin-Taxan-Kombinationstherapie, während das nur für 8 der 15 Pat. galt, die nicht in Studien eingeschlossen wurden.

Eine Chemotherapie beim Ovarialkarzinom der Stadien FIGO II B – IV, die nicht einmal Platin enthielt, wurde ausschließlich in Kliniken eingesetzt, die nicht an Studien teilnahmen; dort aber immerhin bei 22 Pat. (8,2%).

Experimentelle Therapieregime, die eine Eskalation des Standards darstellen (Carboplatin-Paclitaxel-Epirubicin, Carboplatin-Paclitaxel-Topotecan und Carboplatin-Paclitaxel-Treosulfan), wurden bei 5 Pat. außerhalb klinischer Studien eingesetzt; bei 4 Pat. wurde dies in Kliniken durchgeführt, die nicht an klinischen Studien teilnahmen. Pseudo-experimentelle Chemotherapieregime, die eine Deeskalation des Standards darstellen und entweder nie in prospektiven Studien evaluiert wurden, oder sogar in randomisierten Studien dem Standard unterlegen waren, kamen nur bei Pat. in Nicht-Studienkliniken zum Einsatz. Hier wurden 5 Pat. mit einer Paclitaxel-Monotherapie, 3 Pat. mit Mitoxantron und 11 Pat. mit Treosulfan „therapiert“; des Weiteren kamen in diesen Kliniken auch Platin-Kombinationen, für die keine publizierten Daten aus Phase-III-Studien vorliegen zum Einsatz, wie

z.B. Carboplatin-Mitoxantron (1 Pat.) und Carboplatin-Treosulfan (3 Pat.).

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung evaluierte den Einfluss einer Studienteilnahme auf die Qualität der operativen Versorgung und der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Beobachtungszeitraum war das dritte Quartal 2000. In diese Studie gingen 411 Patientinnen ein. Dies entspricht etwa einem Drittel der in diesem Zeitraum in Deutschland diagnostizierten Fälle (bei geschätzt 8000 Ovarialkarzinomen pro Jahr und einem Anteil fortgeschrittener Stadien von 80%). Damit scheint diese Studie repräsentativ zu sein. Der Anteil von Pat., die in einer Studie behandelt wurden, war mit 21,2% relativ hoch im Vergleich zu anderen soliden Karzinomen (beim Mammakarzinom, dem Kolonkarzinom und dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom betrug in ähnlichen Umfragen die Rate der Pat., die im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden jeweils nur ca. 5%; pers. Mitteilung L. Kellermann, O.I.S. Therapiemonitor 2001). Da die Teilnahme an dieser Studie freiwillig war, sind die Ergebnisse eher zu positiv. Wenn man die Rekrutierungsdaten der AGO Studien-gruppe Ovarialkarzinom zugrunde legt, die die Mehrzahl der

Studien zum Ovarialkarzinom in Deutschland durchführt, so ergäbe sich ein Anteil von Studienpatientinnen von etwa 15%.

In Kliniken, die Pat. in Studien einbringen, werden gemäß unseren Ergebnissen 85% aller Pat. innerhalb von Studien behandelt. Über die Gründe, weshalb die anderen 15% nicht in Studien eingeschlossen werden, kann nur spekuliert werden. Seitens des Allgemeinzustands, des Alters und des FIGO-Stadiums unterscheiden sie sich nicht von den Studien-Pat. Hierfür spricht auch, dass keine Unterschiede bezüglich der operativen Vorgehensweise und auch nicht bei den operativen Ergebnissen beobachtet wurden. Es muss angenommen werden, dass diese Pat. andere Ausschlusskriterien aufweisen, wie z.B. das Vorliegen eines Zweitkarzinoms oder fehlendes Einverständnis, die einer Rekrutierung für ein Studienprotokoll im Wege stehen. Unverständlich ist, dass fast die Hälfte dieser Patientinnen keine Standard-Chemotherapie erhielt und überwiegend mit Carboplatin-Cyclophosphamid behandelt wurde. Es ist unwahrscheinlich, dass Taxan-Allergien hierfür verantwortlich waren. Diese werden erst anlässlich der ersten Applikation diagnostiziert und sind damit nicht zu dem Zeitpunkt bekannt, zu dem die Entscheidung über eine Studienteilnahme fällt. Mögliche Erklärungen wären, dass bei diesen Pat. das Auftreten einer Alopezie, wie es mit der Gabe eines Taxans verbunden ist, zur Ablehnung der Standardtherapie geführt hatte. Ebenso kann eine schon vorbestehende Neurotoxizität (z.B. bei Diabetes mellitus oder Alkoholismus) ein Ausschlusskriterium für eine Taxantherapie sein. Diese Gründe würden auch erklären, warum diese Pat. nicht innerhalb der Studien behandelt wurden. Es könnten aber theoretisch in Einzelfällen auch organisatorisch-ökonomische Gründe vorliegen; z.B. die Therapieentscheidungen wurden (ausnahmsweise) von weniger aktuell informierten Kollegen/-innen getroffen, oder die knappen Ressourcen erlaubten es nicht die teurere Standardtherapie einzusetzen, wobei dann unverständlich wäre, warum die Pat. nicht an eine Institution überwiesen wurden, in der die Standardtherapie angeboten wird.

Die qualitätssichernde Funktion von klinischen Studien wird sowohl bei der operativen Therapie als auch bei der Chemotherapie mehr als deutlich – und dies bereits bei der Datenqualität; so fand sich signifikant häufiger in Nicht-Studienkliniken, dass der postoperative Tumorrest als nicht beurteilbar beschrieben wurde, oder keine Angaben hierzu gemacht wurden. Die beobachteten Qualitätsunterschiede waren unabhängig von Unterschieden im Pat.-Kollektiv, auch wenn in Nicht-Studienkliniken ein leicht erhöhtes Risiko hatten, ältere Pat. zu behandeln. Alter und Allgemeinzustand hindern i.d.R. auch nicht daran, wenigstens eine Längsschnittlaparotomie (anstatt einer Querschnittlaparotomie) durchzuführen. Die Unterschiede der Qualität in der operativen Therapie wurden noch deutlicher, als untersucht wurde, inwieweit ein „Minimalstandard“ (Hysterektomie, Adnektomie und Omentektomie) operiert wurde. Hier war das Risiko eine solche Operation nicht zu erhalten in Nicht-Studienkliniken um 80% höher. Daneben war die insgesamt relativ geringe Rate an Lymphonodektomien auffällig, insbesondere wenn bedacht wird, dass zumindest für die Patientinnen mit palpablen Lymphknoten ein Überlebensvorteil für die systematische pelvine und para-aortale Lymphonodektomie berichtet wurde [3]. Auf dem Hintergrund des Wissens, dass sich, durch den Lymphabfluss vorgegeben, die Metastasen beim Ovarialkarzinom etwa gleichmäßig auf die pelvinen und para-aortalen Lymphknotenstationen verteilen

(mit leichtem Übergewicht der para-aortalen Lymphknoten!), ist es ebenso verwunderlich, dass die para-aortale Lymphonodektomie etwa halb so häufig durchgeführt wird, wie die pelvine Lymphonodektomie. Den Autoren ist keine publizierte Arbeit oder Hypothese bekannt, die ein solches Vorgehen begründen könnte.

Erweiterte Operationen, wie z.B. Peritonektomien, Lymphonodektomien, Darmresektionen, wurden in Kliniken ohne Studienteilnahme seltener durchgeführt. Es fand sich mit Ausnahme der Darmresektion ein um bis zu mehr als das doppelte erhöhte Risiko keine erweiterte Operation in diesen Kliniken zu erhalten. Entsprechend war das Risiko, die Operation mit einem Tumorrest > 20 mm zu beenden in Kliniken, die nicht an Studien teilnahmen, um 50% erhöht. Es muss angenommen werden, dass ein höherer Anteil an Pat. mit großem postoperativen Tumorrest einen negativen Einfluss auf die Mortalität hat. In einer Metaanalyse zu dieser Frage bei mehr als 6500 Pat. wurde ein solcher Zusammenhang nachgewiesen [6]. In die gleiche Richtung weisen Studien, die den Einfluss von Erfahrung/Spezialisierung der Therapeuten auf Operationsergebnisse und Überleben analysiert haben. Hierbei fanden sich jeweils signifikante Vorteile für die höhere operative Qualität [10, 14–16]. Inwieweit sich die schlechteren operativen Ergebnisse auf das Überleben der Pat. unserer Studie auswirken, kann nicht analysiert werden, da Überlebensdaten nicht erhoben werden konnten. Dies liegt zum einen an dem Fehlen eines flächendeckenden Registers, andererseits an der Trennung ambulanter und stationärer Medizin, die es vielen Klinikern erschwert, bei fehlender Ermächtigung zur Nachsorge eine Qualitätssicherung in der Onkologie durchzuführen. Überregionale Daten liegen nur aus den großen prospektiven AGO Studien vor. Hier fand sich bei Pat. mit einem postoperativen Tumorrest von maximal 1 cm eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58% verglichen mit 22% bei Pat. mit einem Tumorrest > 1 cm (pers. Kommunikation A. du Bois 2001). Eine direkte Übertragung der Daten aus den AGO Studien auf die Daten des hier untersuchten Kollektivs sind zwar nicht möglich, dennoch kann erwartet werden, dass der Einfluss des postoperativen Tumorrests auf das Überleben einem vergleichbaren Trend unterliegt; d.h. dass wahrscheinlich auch die Pat. dieser Untersuchung mit größerem Tumorrest eine kürzere Überlebensdauer haben werden.

Bei der Chemotherapie fanden sich ebenfalls signifikant schlechtere Ergebnisse in Kliniken, die nicht an Studien teilnahmen. Die aktuelle Standardtherapie (mindestens Carboplatin-Paclitaxel) wurde in diesen Kliniken nur bei 58% der Pat. eingesetzt (gegenüber über 92% in Studienkliniken). Pat., die in Kliniken behandelt wurden, die nicht an Studien teilnahmen, hatten in unserer Untersuchung ein 5fach erhöhtes Risiko, nicht mit der Standardtherapie behandelt zu werden. Besonders bemerkenswert war, dass die Bereitschaft experimentelle Therapien einzusetzen, durchaus vorhanden war. So wurden experimentelle Dreierkombinationen, die toxischer und teurer als die Standardtherapien sind, in Nicht-Studienkliniken außerhalb klinischer Studien eingesetzt. Diese „Adaptation“ experimenteller Therapien in die klinische Routine, die noch in der Phase der Evaluation sind, belastet nicht nur die Pat., die ungerechtfertigt einer höheren Toxizität ausgesetzt werden, sondern auch die sowieso angespannte ökonomische Situation. Noch auffallender war, dass in Nicht-Studienkliniken auch Therapien eingesetzt wurden, für die es entweder keine publizierten Daten aus randomisierten klinischen Studien gibt, oder für die Daten vorliegen, die eine geringere Wirksam-

keit verglichen mit Standardtherapien zeigten. Den Autoren ist eine Situation, die den Einsatz solcher Therapien rechtfertigen würde, nur schwer vorstellbar. Selbst wenn reduzierter Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen eine Kombinationstherapie mit Platin und Paclitaxel ausschließen, kann zu mindestens eine Carboplatin-Monotherapie eingesetzt werden (für die hinreichend Daten vorhanden sind). Eine solche Therapie ist jedenfalls nicht toxischer als die in Nicht-Studienkliniken zum Einsatz gekommenen pseudo-experimentellen Kombinationen oder Monotherapien.

Da sowohl häufiger suboptimale operative Ergebnisse als auch die Selektion suboptimaler Chemotherapien in der gleichen Klinik-Gruppe beobachtet wurde (Nicht-Studienkliniken), muss ein additiv-negativer Effekt auf die Therapieergebnisse postuliert werden. Dies entspricht den Erfahrungen, die in einer Metaanalyse mitgeteilt wurden, in der der Einfluss einer Spezialisierung auf die Behandlungsergebnisse beim Ovarialkarzinom untersucht wurde [12]. Hierbei wurden 7 Studien identifiziert, die über Ergebnisse im Vergleich spezialisierter Therapeuten/Kliniken mit nichtspezialisierten Zentren berichteten. Mit einer Ausnahme wiesen alle Untersuchungen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen nach, die in einer spezialisierten Institution behandelt wurden.

Es ist durchaus positiv zu bewerten, dass beim Ovarialkarzinom die Studienteilnahme immerhin etwa 15% erreicht. Unsere Untersuchung zeigt, dass auch Pat., die zwar selbst nicht in Studien rekrutiert werden können, aber in Kliniken behandelt wurden, die sonst an klinischen Studien teilnahmen, eine operative Therapie erhielten, die sich nicht von der bei Studien-Pat. durchgeführten Operationen unterschieden. Somit scheint zumindest bezüglich der operativen Therapien ein gewisser „Mitnahme-Effekt“ wirksam zu sein. Die Analyse der Chemotherapiepatienten zeigt aber auch, dass der Anteil der Pat., die innerhalb von zertifizierten Protokollen behandelt werden, unbedingt weiter erhöht werden sollte. 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). 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 Tumoren. Die hohe Akzeptanz klinischer Studien in der Pädiatrischen Onkologie, verbunden mit bemerkenswerten Verbesserungen der Therapieergebnisse, sollte für alle „Erwachsenen-Onkologen“ Vorbild sein. Diese Forderung wird nicht zuletzt durch die österreichischen Daten von Gnant et al. [11] unterstützt. Hier konnte nachgewiesen werden, dass allein die Teilnahme an (und Behandlung innerhalb) einer prospektiven Studie mit Überlebensvorteilen für Pat. mit Mammakarzinom, die ansonsten vergleichbare Charakteristika aufwiesen, verbunden war [11]. Die Organkommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wird in Zusammenarbeit mit der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom versuchen, diese Analysen nachzuvollziehen und entsprechende qualitätssteigernde Initiativen zu entwickeln.

Fazit für die Praxis

Die Qualität der Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen in Deutschland ist heterogen und insgesamt verbesserungswürdig. Nur etwa 1 von 5 Patientinnen wird innerhalb eines zertifizierten Studienprotokolls behandelt. Die Teilnahme an einer zertifizierten klinischen Studie verbessert signifikant die Chance eine dem internationalen und nationalen Standard entsprechende Therapie zu erhalten. Ansätze, eine bessere Versorgung der Patientinnen zu erreichen, richten sich sowohl an die Patientinnen und deren betreuenden niedergelassenen Gynäkologen (Beratung bei der Auswahl der Klinik, in der die Primärbehandlung durchgeführt werden kann), als auch an die Kliniken (Teilnahme an zertifizierten klinischen Studien, Umsetzung des Standards oder Bereitschaft zur Verlegung in spezialisierte Kliniken). Folgende Kriterien könnten bei der Auswahl einer geeigneten Klinik helfen:

- 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).

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei allen Ärztinnen und Ärzten, die sich an der Umfrage beteiligt haben und anonymisierte Therapiepatienten ihrer Institution zur Verfügung gestellt haben. Nur durch ihr Engagement für Qualitätssicherung ist diese Arbeit möglich geworden. Ebenso danken wir den Studienkliniken und den Studiensekretariaten der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom in Wiesbaden und Kiel für Hilfen bei der Selektion des Studienkollektivs und der Bereitstellung entsprechender Daten aus den Studien OVAR-3 und OVAR-5. Wir bedanken uns auch bei den Firmen Bristol-Myers-Squibb, Astra-Zeneca und Essex für die finanzielle Unterstützung durch Übernahme der Kosten der Mitarbeit von O.I.S. Therapiemonitor.

Literatur

- 1 Allen DG, Baak J, Belpomme D et al. Advanced ovarian cancer: 1993 consensus statements. *Ann Oncol* 1993; 4: S83–S88
- 2 Bauknecht T, Breitbach GP, du Bois A et al. Maligne Ovarialtumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Qualitätssicherung in der Onkologie, kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2000. München: Zuckschwerdt Verlag, 2000
- 3 Benedetti-Panici P, Landoni F, Scarabelli C et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy (SAPL) vs resection of any bulky nodes (RBN) only for optimally debulked advanced ovarian cancer (AOC): preliminary report from an international randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9 (Suppl 1): A132
- 4 Benedetti-Panici P, Scambia G, Baiocchi G. Technique and feasibility of systematic paraaortic and pelvic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 133–140
- 5 Berek JS, Bertelsen K, du Bois A et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10: S87–S92
- 6 Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival impact of maximum cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a meta-analysis of 6848 patients. (abstr. 807) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 202

- ⁷ du Bois A, Lück HJ, Meier W et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an AGO trial. (abstr. 1374) Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 356
- ⁸ 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). Gynäkologe 2001 (in press)
- ⁹ du Bois A, Weber B, Pfisterer J et al. 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. (abstr 805) Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 202
- ¹⁰ Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecologic Oncol 1992; 47: 203 – 209
- ¹¹ Gnant M on Behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early stage breast cancer. (abstr 287) Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 74
- ¹² Grilli R, Minozzi S, Tinazzi A, Labianca R, Sheldon TA, Liberati A. Do specialist do it better? The impact of specialisation on the processes and outcomes of care for cancer patients. Ann Oncol 1998; 9: 365 – 374
- ¹³ Heintz APM, Odincino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. In: Pecorelli S (ed). FIGO Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 107 – 138
- ¹⁴ Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. Br J Cancer 1994; 70: 363 – 370
- ¹⁵ Junor EJ, Hole DJ, McNulty I, Mason M, Young J. Specialist gynecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1130 – 1136
- ¹⁶ Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. Br J Cancer 1994; 70: 1014 – 1017
- ¹⁷ McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334: 1 – 6
- ¹⁸ Piccart M, du Bois A, Gore ME, Neijt JP, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E. A new standard of care for treatment of ovarian cancer. Eur J Cancer 2000; 36: 10 – 12
- ¹⁹ Piccart MJ, 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. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 699 – 708
- ²⁰ Scott JS. Management of ovarian cancer. Current clinical practise. Report of a working group. London: Standing Subcommittee on Cancer of the Standing Medical Advisory Committee, 1991
- ²¹ Trimbos JB, Bolis G. Guidelines for surgical staging of ovarian cancer. Obstet Gynecol Survey 1994; 49: 814 – 816