

Welchen Einfluss haben Klinikmerkmale auf die Prognose beim Ovarialkarzinom in Deutschland?

Impact of Center Characteristics on Outcome in Ovarian Cancer in Germany

A. du Bois^{1,2}

J. Rochon³

C. Lamparter⁴

J. Pfisterer^{2,5} für die AGO Organ-
kommission OVAR

Zusammenfassung

Ziel: Analyse des Zusammenhangs zwischen Klinikmerkmalen auf Therapiequalität und Ergebnisse beim Ovarialkarzinom in Deutschland. **Methode:** Zweite nationale Erhebung bei Patientinnen mit histologisch gesichertem epithelialen Ovarialkarzinom und Diagnose im 3. Quartal 2001. Beschreibung der Therapie beim frühen (FIGO I–IIA) und fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV). Univariate und multivariate Analyse der Rolle von Klinikmerkmalen als Prognosefaktoren. Als Klinikmerkmale wurden Versorgungsstufe (Universität vs. Zentral-/Maximal-Versorgung vs. Schwerpunkt-Versorgung vs. Grund-/Regel-Versorgung), Anzahl der pro Jahr behandelten Patientinnen (1–19 vs. 20 + OP/Jahr) und Studienteilnahme untersucht. **Ergebnisse:** 165 Kliniken dokumentierten 476 Patientinnen, entsprechend etwa einem Drittel aller in Q III in Deutschland diagnostizierten Ovarialkarzinome. Patientinnen, die in Studienkliniken behandelt wurden erhielten häufiger eine Standardtherapie und hatten eine höhere Überlebenschance (multivariat HR 1,71; 95% KI 1,2–2,5; $p = 0,007$); nach 2 Jahren lebten noch 72% der Patientinnen in Studienkliniken, in Nicht-Studienkliniken nur 64%. Weder Versorgungsstufe noch Anzahl der pro Jahr behandelten Patientinnen (hospital-volume) zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Nur in Sub-Analysen beobachteten wir einen Zusammenhang zwischen Versorgungsstufe und Therapiestandard beim frühen Ovarialkarzinom; ebenso fanden sich bei Detailanalysen zur Operation Vorteile für höhere Versorgungsstufe und bei high-volume Zentren. **Schlussfolgerung:**

Abstract

Purpose: To evaluate the relationship between hospital characteristics and quality of care and outcome in ovarian cancer in Germany. **Methods:** This 2nd national survey in patients with histologically proven epithelial ovarian cancer diagnosed in the 3rd quarter 2001 analyzed pattern of care in early (FIGO I–IIA) and advanced (FIGO IIB–IV) disease. We performed univariate and multivariate analysis of the role of hospital characteristics, like hospital-volume, participation in cooperative clinical studies, and hospital category (university vs central clinic vs. two lower categories in Germany) as prognostic factor. **Results:** 165 hospitals documented 476 patients (= about one third of all patients diagnosed in Germany within one quarter). Patients treated in study-centres received more frequently standard care and showed superior survival (multivariate analysis including biologic prognostic factors: HR 1.71; 95% CI 1.2–2.5; $p = 0.007$). 2-year-survival was 72% and 64% in study-centres and hospitals not participating in studies, respectively. Neither hospital category nor hospital-volume showed any significant impact on survival. Only analysis of surrogate parameters like pattern of care in early ovarian cancer revealed advantages related to hospital category. Furthermore, analysis of some surgical details revealed advantages for high-volume centres and hospital category. **Conclusion:** Participation in clinical studies was the only transparent hospital characteristic with significant impact on prognosis of ovarian cancer. Study participation as criterion for quality of care should be included in counselling ovarian cancer patients

Institutsangaben

¹ Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, HSK Wiesbaden, Germany

² Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Organkommission OVAR, Germany¹

³ Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Philipps-Universität Marburg, Germany

⁴ MMF Meinungsforschung GmbH Herdecke, Germany

⁵ Frauenklinik Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andreas du Bois · Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie · Dr. Horst Schmidt Klinik (HSK) · Ludwig-Erhard-Str. 100 · 65199 Wiesbaden · Germany · Fax: +49-6 11-43-2672 · E-MAIL: dubois.hsk-wiesbaden@uemail.de

Bibliografie

Zentralbl Gynakol 2005; 127: 18–30 · © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG

DOI 10.1055/s-2005-836290

ISSN 0044-4197

Das Klinikmerkmal Studienteilnahme war das einzige nachprüf- bare Kriterium für bessere Therapiequalität und Ergebnisse. Die niedergelassenen Ärzte sollten das Qualitätskriterium Studien- teilnahme mit in ihre Beratung von Patientinnen mit Ovarialkar- zinom einfließen lassen. Die Teilnahme sowohl an Studien, als auch an der Qualitätssicherung der AGO kann im Internet für jede Klinik überprüft werden (<http://www.eierstock-krebs.de>).

Schlüsselwörter

Ovarialkarzinom · Versorgungsstruktur · Versorgungsqualität · hospital-volume · Studien · Studienteilnahme

Einleitung

Ovarialtumoren stehen mit 5847 Todesfällen 1999 an 5. Stelle der malignombedingten Todesursachen der Frau und sie sind nach dem Mammakarzinom der am häufigsten zum Tode füh- rende gynäkologische Tumor [1]. Unter den malignen Ovarialtu- moren dominiert das invasive Karzinom des Zölomepithels, das „eigentliche“ Ovarialkarzinom, welches nach den Angaben aus US-Tumorregistern 78,7% der malignen Ovarialtumoren aus- macht [2]. Auf Deutschland ungerechnet entspräche dies einer jährlichen Inzidenz von 5853 neu diagnostizierten Ovarialkarzi- nomen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) beim Ovarialkarzinom hat sich in den letzten Jahren in Deutschland verbessert [3, 4], aber immer noch stirbt die Mehrzahl der Patientinnen. Die alters-ad- justierte 5-JÜR von 40,8% in Deutschland befindet sich zwar mittlerweile im oberen Drittel der europäischen Ergebnisse, ist aber immer noch um etwa 10 Prozentpunkte von den besten Er- gebnisse entfernt, die in der EURO-CARE-3 Studie berichtet wer- den [4].

Einzig nicht biologisch definierte und damit veränderbare Va- riable mit Einfluss auf die Therapieergebnisse ist die Qualität der Therapie. Faktoren für die Einfluss auf die Therapiequalität in der Onkologie beschrieben wurde, sind Versicherungsstatus [5–7], Implementation und Einhaltung von Standards und Therapiepro- tokollen [8, 9], Teilnahme an klinischen Studien seitens des Zent- rums oder/und der Patienten [10–12], Grad der Zentralisierung gemessen an Behandlungszahlen des Zentrums [13–16], des Operateurs [17, 18], oder bezogen auf den Versorgungsauftrag/ akademischen Status [12, 19–22], sowie speziell beim Ovarial- karzinom die Auswahl der Fachdisziplin für die Primärbehand- lung, Gynäkologie versus nicht-Gynäkologie [23–25], oder all- gemeine Gynäkologie versus gynäkologische Onkologie [20, 25–34].

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Or- gankommission OVAR, hat 1999 ein Aktionsprogramm mit dem Ziel der Verbesserung der Versorgung beim Ovarialkarzinom ge- startet. Teile dieses Programms sind die Herausgabe und Aktua- lisierung der deutschen Leitlinien [35], zweijährige State-of-the- Art Symposien [36] und landesweite Untersuchungen zur Ver- sorgungsqualität. Letztere wurde erstmals für Patientinnen mit Diagnose in 2000 durchgeführt [11, 19] und wurden für Patien- tinnen mit Diagnose eines invasiven Ovarialkarzinoms im drit-

and should help guiding selection of hospitals for primary thera- py. All German hospitals with information about participation in cooperative clinical studies as well as in this quality assurance program are listed in the web (<http://www.eierstock-krebs.de>).

Key words

Ovarian neoplasm · pattern of care · quality of care · hospital- volume · cooperative clinical study · study participation

ten Quartal 2001 wiederholt. Dabei wurden in Teil I die Versor- gungsstruktur, die Patientinnen- und Tumor-assoziierte Prog- nosefaktoren und die Rate der Umsetzung von Standards in der klinischen Realität analysiert [37]. Die vorliegende Arbeit un- tersucht den Einfluss von Klinik-Charakteristika auf die Versor- gungsqualität. Teile dieser Daten wurden auch in einer anderen Arbeit verwendet [38].

Methode

Details zur Methode dieser Untersuchung wurden bereits dar- gestellt [37, 38] und sollen deshalb nur kurz erwähnt werden. 2002 wurden alle 1123 gynäkologischen Abteilungen in Deutschland angeschrieben und gebeten die Anzahl der im Jahr 2001 neu diagnostizierten Ovarialkarzinome zu berichten. Die Teilnahme an Studien der beiden großen kooperativen Studien- gruppen in Deutschland wurde erfasst: AGO Studiengruppe Ova- rialkarzinom mit 312 assoziierten Zentren (www.ago-ovar.de) und Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkolo- gie mit 99 Zentren (<http://www.noggo.de>). Kliniken, die sich zur Dokumentation ihrer Patientinnen bereit erklärt hatten, wurden Dokumentationsbögen zugesandt. Diese wurden zusammen mit anonymisierten OP-Berichten und Histologiebefunden ge- sammelt, mit diesen abgeglichen und Unklarheiten per Rückfra- gen geklärt. Eine Follow-up-Erhebung wurde 2 Jahre nach Ab- schluss des Diagnosezeitraums in QIII 2003 durchgeführt. Die Überlebenszeit wurde als Intervall von der histologisch gesicher- ten Diagnose bis zum Tod oder bis zum letzten Kontaktdatum definiert. Ein operatives Staging gemäß Standard wurde beim frühen Ovarialkarzinom International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) I–IIA mit 8 Items definiert: (1) Längs- schnittlaparotomie, (2) abdominale Hysterektomie (TAH) und (3) bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) mit (4) kompletter Tumorresektion, (5) Omentektomie, (6) Peritonealbiopsien und (7) Zytologie, sowie (8) pelvine und para-aortale Lymphnod- ektomie (LNE). TAH und BSO wurden nicht gefordert bei Patien- tinnen jünger als 50 Jahre und mit hochdifferenzierten (G1) FIGO IA Tumoren. Als Standard der systemischen adjuvanten Therapie des frühen Ovarialkarzinoms wurde definiert: (1) keine Chemotherapie bei FIGO IA G1 Tumoren und (2) die Durchfüh- rung einer Platintherapie bei allen anderen Patientinnen. Die Leitlinie empfiehlt für die operative Behandlung des fort- geschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO IIB–IV ein Debulking mit Ziel der größtmöglichen Tumorresektion. Da die Wahl der ein- zelnen operativen Schritte von der eingeschätzten Operabilität

abhängt, wurde kein Panel aus geforderten OP-Schritten definiert, sondern die einzelnen OP-Anteile nur deskriptiv ausgewertet. Der post-operative Tumorrest wurde nach den Kategorien 0 mm, entsprechend makroskopischer Tumorfreiheit, 1–10 mm und >10 mm ausgewertet. Die Leitlinie empfiehlt für die Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Nur für diese Auswertung wurden alle Kombinationen eines Platins mit einem Taxan als Standardäquivalent betrachtet. Die Standards der operativen und systemischen Therapie wurden einzeln und kombiniert ausgewertet.

Folgende Patientinnen-Variablen wurden analysiert: Alter, Allgemeinzustand entsprechend der Klassifizierung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Komorbidität definiert als Vorliegen einer Erkrankung, welche nach Einschätzung des Behandelnden die Auswahl oder Durchführung der Therapie beeinflusste, und anamnestische Zweitmalignome. Als Variablen der Tumorerkrankung wurden FIGO Stadium, Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp und Vorhandensein von Aszites >500 ml erhoben.

Erhobene Klinik-Charakteristika waren: (1) „hospital-volume“ definiert über die Anzahl der pro Jahr operierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Für die Analyse wurden 2 Gruppen gewählt, Zentren mit mehr als 20 OP/J. („high-volume“) und Kliniken mit 1–19 OP/J. („low-volume“). Um durch diese willkürliche Definition nicht etwaige Volumen-Effekte zu übersehen wurden die Analysen mit 3 Gruppen wiederholt: 1–11 versus 12–23 versus 24+ Operationen pro Jahr. Bei Abweichungen der Angaben zu den jährlichen Behandlungszahlen von den für QIII 2001 dokumentierten Patientinnen ($\times 4$) um einen Faktor >2 wurde eine Rückfrage durchgeführt und von den Zentren gegebenenfalls die Angaben korrigiert. (2) Versorgungsstufe definiert nach den 4 Kategorien Universität, Klinik der Zentral-/Maximal-Versorgung, Krankenhaus der Schwerpunkt-Versorgung und Abteilungen der Grund- und Regel-Versorgung. In letztere Gruppe wurden auch die teilnehmenden Belegabteilungen kategorisiert. Die Versorgungsstufe wurde bei der Umfrage erfragt und Analogien für die nicht-universitären Zentren in den Bundesländern gebildet, die ihre Versorgungsstufen nach Bettenzahlen und nicht gemäß der Einteilung nach Zentral- oder Maximal-, Schwerpunkt-, Grund- und Regel-Versorgung definieren. (3) Teilnahme an kooperativen Studien der beiden großen deutschen Studiengruppen. Hier entstanden zwei Kategorien, „Studienklinik“ und „Nicht-Studienklinik“. Die Angaben zur Studienteilnahme wurden von den Studiensekretariaten der beiden kooperativen Ovarialkarzinom Studiengruppen überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Als Studienklinik wurden auch solche Institutionen akzeptiert, die im Beobachtungszeitraum selbst keine Patientinnen rekrutiert hatten, aber außerhalb des QIII 2001 aktiv waren. Dies war begründet, da der Status Studienklinik nicht „nur“ Rekrutierung beinhaltet, sondern die Studienteilnahme mit weiteren Aspekten verbunden ist, wie beispielsweise Auseinandersetzung mit Protokollen und Standards der Therapiedurchführung, regelmäßige Qualitätssicherung durch Monitoring und Audits und Teilnahme an Fortbildungen und Studientreffen.

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programmsystem SPSS for Windows Version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Häufigkeits-

vergleiche wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests, Mittelwertvergleiche mit Hilfe des t-Tests oder der Varianzanalyse durchgeführt. Zur Schätzung der Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, zur Überprüfung der Gleichheit der Überlebensverteilungen der Logrank-Test. Die Modellierung von Überlebenszeiten erfolgte im Cox-Modell. Zur Auswahl der Variablen für das Endmodell wurden sowohl univariate als auch multiple Regressionen durchgeführt. Ein Faktor wurde nur dann als relevant beurteilt, wenn er entweder bei alleiniger oder bei gemeinsamer Betrachtung mit allen zu untersuchenden Variablen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigte. Da in der multiplen Regression keine zusätzliche Variable als prognostisch relevant identifiziert wurde, basierte die Variablen Selektion auf den univariaten Analysen. Die p-Werte in den Cox-Analysen beziehen sich auf die jeweiligen Likelihood-Ratio-Tests. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig zum α -Niveau von 0,05 durchgeführt.

Ergebnisse

481 der 1123 angeschriebenen Kliniken (42,8%) haben geantwortet, Namen und Ort der Kliniken finden sich im Internet (<http://www.eierstock-krebs.de>). 38 von 481 Kliniken behandelten keine Ovarialkarzinome. An der Patientinnen-Dokumentation nahmen 165 der 443 verbliebenen Kliniken teil, davon waren 80 (48,5%) Studienkliniken. Die Aufteilung der Teilnehmer nach Versorgungstyp zeigte folgende Verteilung: 20 der 36 Universitätskliniken (56%), 30 der 47 Zentralkliniken (64%), 43 der 201 Schwerpunkt-Krankenhäuser (21%) und 72 der 839 Grund- und Regel-Versorger (9%). Letztere Gruppe stellte die größte Anzahl aller teilnehmenden Kliniken dar, aber die geringste Teilnahme bezogen auf die Anzahl aller Kliniken des entsprechenden Versorgungs-Typs. 47 der 165 Kliniken (28,5%) erfüllte das Kriterium für ein high-volume Zentrum mit 20 oder mehr Primäroperationen pro Jahr. Zwischen hospital-volume und Versorgungsstufe beobachteten wir einen signifikanten Zusammenhang (Tab. 1). Ebenso nahmen Universitäten signifikant häufiger an Studien teil (Abb. 1).

Insgesamt wurden 517 Patientinnen dokumentiert. 28 mussten ausgeschlossen werden, da das Diagnosedatum vor Juli 2001

Tab. 1 QS-OVAR 2001: Die Verteilung von Krankenhaus-Typen nach Versorgungsgrad und hospital-volume in Deutschland zeigt einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,0001$)

	Univer- sität	Zentral-/ Max.-Ver- sorgung	Schwer- punkt- Ver- sorgung	Grund-/ Regel-Ver- sorgung	alle
1–19 OP/J.	5	13	33	67	118
Spalten %	25,0	43,3	76,7	93,1	
Zeilen %	4,2	11,0	28,0	56,8	
20+ OP/J.	15	17	10	5	47
Spalten %	75,0	56,7	23,3	6,9	
Zeilen %	31,9	36,2	21,3	10,6	
alle	20	30	43	72	165

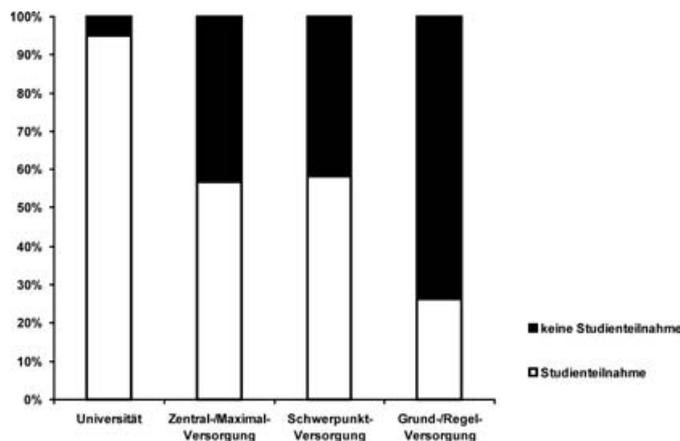


Abb. 1 QS-OVAR 2001: Signifikanter Zusammenhang zwischen Krankenhaus-Typ und Studienteilnahme. Universität versus Zentral-/Maximal-Versorgung OR 1,68; 95% KI 1,21–2,33; $p = 0,004$. Schwerpunkt-Versorgung versus Grund-/Regel-Versorgung OR 2,20; 95% KI 1,38–3,50; $p = 0,0013$

Tab. 2 Verteilung der Patientinnencharakteristika in den unterschiedlichen Klinik-Kategorien: nach Versorgungsstufe

Merkmale (%)	Univer- sität	Zentral-/ Maximal- Versor- gung	Schwer- punkt- Versor- gung	Grund-/ Regel- Versor- gung	p-Wert
Pat. (n)	98	97	139	142	
Alter (mittel; J.)	63	63	63	63	0,982
AZ ECOG 0/1*	84	79	75	78	0,435
Zweitkarzinom	11	17	13	16	0,623
Komorbidität	26	19	23	29	0,315
Stadium FIGO I	22	20	26	27	
FIGO II	8	6	9	10	
FIGO III	55	60	55	55	
FIGO IV	14	14	10	9	0,781
pap.-seröses CA	75	64	72	66	0,303
Grading 3/4	49	46	45	42	0,768
Aszites > 500 ml	48	49	37	32	0,026**

* AZ ECOG 0/1 = Allgemeinzustand nach ECOG Klassifikation 0 oder 1,
** = statistisch signifikante Unterschiede

lag. Weitere 13 hatten keine invasiven Ovarialkarzinome (Borderline oder nicht-epitheliale Tumoren). Diese Untersuchung basiert auf 476 Patientinnen. Das entspricht 34% aller in Deutschland pro Quartal diagnostizierten Patientinnen.

Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 147 Patientinnen (31%) bereits verstorben. Die mediane Nachbeobachtung der lebenden Patientinnen betrug 23,8 Monate.

Die Patientinnen-Charakteristika wiesen eine signifikant unterschiedliche Verteilung von einzelnen prognostisch bedeutsamen Faktoren in den untersuchten Kollektiven auf (Tab. 2–4). Kliniken mit höherer Versorgungsstufe und high-volume Zentren behandelten häufiger Patientinnen mit Aszites, Studienkliniken behandelten häufiger Patientinnen mit schlechter differenzierten Karzinomen und in fortgeschritteneren Stadien.

Tab. 3 Verteilung der Patientinnencharakteristika in den unterschiedlichen Klinik-Kategorien nach Anzahl der in 2001 behandelten Patientinnen

Merkmale (%)	high-volume Zentrum 20+ OP/J.	low-volume Zentrum 1–19 OP/Jahr	p-Wert
Pat. (n)	220	256	
Alter (mittel; J.)	63	62	0,303
AZ ECOG 0/1*	78	79	0,677
Zweitkarzinom	15	14	0,881
Komorbidität	22	26	0,323
Stadium FIGO I	20	28	
FIGO II	9	8	
FIGO III	61	52	0,220
FIGO IV	11	12	
pap.-seröses CA	69	69	0,991
Grading 3/4	50	41	0,050
Aszites > 500 ml	46	36	0,035**

* AZ ECOG 0/1 = Allgemeinzustand nach ECOG Klassifikation 0 oder 1,
** = statistisch signifikante Unterschiede

Tab. 4 Verteilung der Patientinnencharakteristika in den unterschiedlichen Klinik-Kategorien nach Teilnahme an Studien der operativen Studiengruppen in Deutschland

Merkmale (%)	Klinik nimmt an Studien teil	Klinik nimmt nicht an Studien teil	p-Wert
Pat. (n)	275	201	
Alter (mittel; J.)	63	63	0,829
AZ ECOG 0/1*	79	79	0,987
Zweitkarzinom	12	17	0,161
Komorbidität	24	25	0,663
Stadium FIGO I	18	32	
FIGO II	8	9	
FIGO III	60	50	
FIGO IV	13	9	0,004**
pap.-seröses CA	71	66	0,234
Grading 3/4	50	39	0,017**
Aszites > 500 ml	40	40	0,989

* AZ ECOG 0/1 = Allgemeinzustand nach ECOG Klassifikation 0 oder 1,
** = statistisch signifikante Unterschiede

Frühes Ovarialkarzinom FIGO I–IIA

124 Patientinnen litten an einem frühen Ovarialkarzinom FIGO I–IIA; davon hatten 7 ein FIGO IA G1 und waren jünger als 50 Jahre. Keine dieser Patientinnen entschied sich für eine organerhaltende Operation.

Ein komplettes Staging wurde mit 8 einzelnen Items definiert. Dabei wurde den Schwierigkeiten einer retrospektiven Dokumentation Rechnung getragen und die Leitlinienkriterien großzügig angewandt. Beispielsweise wurde das Kriterium Lymphknoten-Staging als erfüllt angesehen, wenn unabhängig von der Lokalisation mindestens 1 Lymphknoten histologisch untersucht wurde; beim Peritoneal-Staging wurde nicht differenziert, ob

aus jeder Lokalisation (Becken, Mittelbauch, Oberbauch) Biopsien vorlagen und für die Omentektomie wurden auch Patientinnen akzeptiert, bei der nur eine partielle Omentektomie oder Netz-Biopsien durchgeführt worden waren. Des Weiteren wurde berücksichtigt, dass bei retrospektiven Analysen gelegentlich ein Item nicht dokumentiert wird. Deshalb bewerteten wir alle Patientinnen mit bis zu 1 fehlendem Item als adäquat ge-staged. Trotz dieser „weichen“ Definition eines Staging nach Standard wurde dies nur bei 53 der 124 Patientinnen (42,7%) erreicht. Tab. 5–7 listet die Items auf, die in den einzelnen Klinik-Kategorien nicht durchgeführt wurden. Der am häufigsten fehlende OP-Schritt war die Entnahme von Peritonealbiopsien. Diese wurde in low-volume Kliniken und in Nicht-Studienkliniken signifikant häufiger „vergessen“. Eine Zytologieentnahme wurde ebenso in Nicht-Studienkliniken, wie auch mit abnehmender Versorgungsstufe häufiger nicht durchgeführt.

Bei 20 Patientinnen lag ein hochdifferenziertes Karzinom FIGO IA und somit keine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie vor; 2 dieser Patientinnen erhielten dennoch eine Chemotherapie. Bei 104 Patientinnen bestand die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Davon erhielten nur 66 Patientinnen (63,5%) auch Platin. Zusammengefasst erhielten nur 84 von 124 Patientinnen (67,7%) mit frühem Ovarialkarzinom dem Standard entsprechend keine oder eine adjuvante Platintherapie. Bei der Analyse der Qualität der adjuvanten Therapie waren nur Trends zu beobachten, es fanden sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Klinik-Kategorien.

Für die kombinierte Analyse von operativem Staging und Systemtherapie als „Standardbehandlung“ beim frühem Ovarialkarzinom

wurden alle Patientinnen gewertet, bei denen maximal 1 operatives Item fehlte und die mindestens 1 Zyklus Platin erhalten hatten. Diese „weichen“ Kriterien wurden bei 44 der 124 Patientinnen (35,5%) erreicht. In Studienkliniken war die Chance eine Therapie nach definiertem Standard zu erhalten fast 3fach höher, als in Kliniken, die nicht an Studien teilnehmen (OR 2,79; 95% KI

Tab. 6 QS-OVAR 2001: Fehlende OP-Schritte beim Standard-Staging des frühen Ovarialkarzinoms FIGO I–IIA in Deutschland (n = 124 Patientinnen) nach Anzahl behandelter Patientinnen/Jahr

fehlende OP-Schritte (%)	high-volume Zentrum (20+ OP/J.)	low-volume Zentrum 1–19 OP/Jahr	p-Wert
Pat. (n)	49	75	
Längsschnitt	8,2	24,0	0,024*
Omentektomie ¹	24,5	28,0	0,665
Hysterektomie ¹	10,2	13,3	0,601
Adnektomie bds. ²	10,2	6,7	0,479
Peritoneal-PE ³	57,1	76,0	0,027*
Zytologie	32,7	37,3	0,594
Lymphonodektomie ⁴	44,9	48,0	0,735
kein Tumorrest	8,2	5,3	– ⁵

¹ auch bei partieller Omentektomie oder Netz-PE als Standard gewertet

² nicht gefordert bei FIGO IA G1 und Alter <50 Jahre; exklusiv Pat. mit vorausgehender Hysterektomie u/o Adnektomie

³ jede Lokalisation (Becken u/o Abdomen u/o Zwerchfell) als Standard gewertet

⁴ pelvin u/o para-aortal sowie Sampling u/o systematische Lymphonodektomie als Standard gewertet

⁵ Chi²-Test nicht durchführbar, da >20% der Zellen weniger als 5 Patientinnen enthielten

* = statistisch signifikante Unterschiede

Tab. 5 QS-OVAR 2001: Fehlende OP-Schritte beim Standard-Staging des frühen Ovarialkarzinoms FIGO I–IIA in Deutschland (n = 124 Patientinnen) nach Versorgungsstufe; Universitäten und Zentral-/Maximal-Versorger wegen kleiner Fallzahlen zusammengefasst

fehlende OP-Schritte (%)	Universität und Zentral-/Maximal-Versorgung	Schwerpunkt-Versorgung	Grund-/Regel-Versorgung	p-Wert
Pat. (n)	46	37	41	
Längsschnitt	3,9	24,3	19,5	0,441
Omentektomie ¹	19,2	24,3	39,0	0,039*
Hysterektomie ¹	3,9	10,8	14,6	0,831
Adnektomie bds. ²	3,9	8,1	4,9	– ⁵
Peritoneal-PE ³	50,0	73,0	78,1	0,077
Zytologie	19,2	21,6	53,7	0,014*
Lymphonodektomie ⁴	15,4	48,7	56,1	0,196
kein Tumorrest	3,9	2,7	7,3	– ⁵

¹ auch bei partieller Omentektomie oder Netz-PE als Standard gewertet

² nicht gefordert bei FIGO IA G1 und Alter <50 Jahre; exklusiv Pat. mit vorausgehender Hysterektomie u/o Adnektomie

³ jede Lokalisation (Becken u/o Abdomen u/o Zwerchfell) als Standard gewertet

⁴ pelvin u/o para-aortal sowie Sampling u/o systematische Lymphonodektomie als Standard gewertet

⁵ Chi²-Test nicht durchführbar, da >20% der Zellen weniger als 5 Patientinnen enthielten

* = statistisch signifikante Unterschiede

Tab. 7 QS-OVAR 2001: Fehlende OP-Schritte beim Standard-Staging des frühen Ovarialkarzinoms FIGO I–IIA in Deutschland (n = 124 Patientinnen) nach Studienteilnahme (Tab. 7)

fehlende OP-Schritte (%)	Klinik nimmt an Studien teil	Klinik nimmt nicht an Studien teil	p-Wert
Pat. (n)	56	68	
Längsschnitt	16,1	19,1	0,659
Omentektomie ¹	26,8	26,5	0,969
Hysterektomie ¹	12,5	11,8	0,901
Adnektomie bds. ²	7,1	8,8	– ⁵
Peritoneal-PE ³	58,9	76,5	0,036*
Zytologie	23,2	45,6	0,010*
Lymphonodektomie ⁴	41,1	51,5	0,248
kein Tumorrest	1,8	10,3	– ⁵

¹ auch bei partieller Omentektomie oder Netz-PE als Standard gewertet

² nicht gefordert bei FIGO IA G1 und Alter <50 Jahre; exklusiv Pat. mit vorausgehender Hysterektomie u/o Adnektomie

³ jede Lokalisation (Becken u/o Abdomen u/o Zwerchfell) als Standard gewertet

⁴ pelvin u/o para-aortal sowie Sampling u/o systematische Lymphonodektomie als Standard gewertet

⁵ Chi²-Test nicht durchführbar, da >20% der Zellen weniger als 5 Patientinnen enthielten

* = statistisch signifikante Unterschiede

Tab. 8 In den unterschiedlichen Klinik-Kategorien durchgeführte OP-Schritte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV (n = 352 Pat.) in Deutschland nach Versorgungsstufe

OP-Schritte (%)	Univer- sität	Zentral-/ Maxi- mal- Versor- gung	Schwer- punkt- Versor- gung	Grund-/ Regel- Versor- gung	p-Wert
Pat. [n]	72	77	102	101	–
Längsschnitt	97,2	96,1	90,2	91,1	0,171
Omentektomie	86,1	74,0	66,7	71,3	0,035*
– infra-gastral	29,2	28,6	14,7	8,9	0,0006*
Hysterektomie ¹	87,5	79,2	75,5	77,2	0,250
Adnektomie bds. ¹	88,9	83,1	78,4	86,1	0,264
Peritoneum ²	76,4	66,2	59,8	61,4	0,114
– Douglas/Becken	73,6	59,7	54,9	53,5	0,039*
– para-colisch	33,3	35,1	31,4	27,7	0,745
– Zwerchfell	25,0	22,1	11,8	13,9	0,065
Darmresektion	30,6	31,2	12,7	18,8	0,006*
Lymphonodektomie ³	43,1	37,7	34,3	37,6	0,711
– nur pelvin	12,5	11,7	19,6	23,8	0,108
– para-aortal	31,6	26,0	14,7	13,9	0,013*
weitere OP-Schritte ⁴	4,2	13,0	2,0	0	–

¹ inklusiv schon früher entfernt; ² mindestens aus einer Lokalisation Becken u/o para-colisch u/o Zwerchfell; ³ mindestens aus einer Lokalisation pelvin u/o para-aortal; mindestens 1 Lymphknoten entfernt; ⁴ zusammengefasst: Viszeral-OP: Splenektomie u/o Leber- u/o Pankreas- u/o Magen- u/o Harntrakt-Teilresektionen;

* = statistisch signifikante Unterschiede

1,3–6,0; p = 0,007). Bei der Analyse nach Versorgungsstufe zeigte sich ebenso ein signifikanter Unterschied (p = 0,014), dagegen hatte das hospital-volume keinen signifikanten Einfluss auf die Rate der Patientinnen, die Standard erhielten.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV

352 Patientinnen wurden im FIGO Stadium IIB–IV diagnostiziert. Eine Längsschnitt-Laparotomie, Hysterektomie und Adnexextirpation wurde meistens durchgeführt. Die Häufigkeit mit der einzelne OP-Schritte durchgeführt wurden, unterschied sich in den verschiedenen Klinik-Kategorien (Tab. 8–10). Eine Omentektomie, insbesondere infra-gastral, wurde seltener in Kliniken niedrigerer Versorgungsstufen, in low-volume Kliniken und in Nicht-Studienkliniken durchgeführt; gleiches galt für Peritoneum- und Darmresektionen. Lymphonodektomien wurden bei weniger als der Hälfte der Patientinnen dokumentiert. Die größten Unterschiede fanden sich bei der para-aortalen Lymphonodektomie, die sowohl in Kliniken mit niedrigerer Versorgungsstufe, als auch in low-volume Kliniken signifikant seltener berichtet wurde.

Der postoperative Tumorrest hing erwartungsgemäß mit dem FIGO-Stadium zusammen. Kein makroskopischer Tumorrest im Stadium FIGO IIB–IV wurde bei 117 Patientinnen (33,2%) beschrieben und insgesamt 216 Patientinnen (61,4%) hatten einen Tumorrest von maximal 1 cm. Bei 136 Patientinnen (38,6%) verblieb ein Tumorrest > 1 cm. In Kliniken, die an kooperativen Studien teilnahmen, wurden signifikant häufiger kleinere postoperative Tumorreste beschrieben (Abb. 2c); das galt, wenn alle

Tab. 9 In den unterschiedlichen Klinik-Kategorien durchgeführte OP-Schritte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV (n = 352 Pat.) in Deutschland nach Anzahl der in 2001 behandelten Patientinnen

OP-Schritte (%)	low-volume Klinik 1–19 OP/Jahr	high-volume Zentrum 20+ OP/J.	p-Wert
Pat. (n)	181	171	–
Längsschnitt	89,5	97,1	0,005*
Omentektomie	87,8	93,0	0,103
– infra-gastral	12,2	26,3	0,0007*
Hysterektomie ¹	76,8	81,9	0,240
Adnektomie bds. ¹	81,8	86,0	0,285
Peritoneum ²	60,0	66,7	0,001*
– Douglas/Becken	49,7	69,6	0,0001*
– para-kolisch	27,1	36,3	0,064
– Zwerchfell	13,8	21,1	0,073
Darmresektion	18,2	26,3	0,068
Lymphonodektomie ³	35,9	39,8	0,456
– nur pelvin	22,1	12,9	0,023*
– para-aortal	13,8	26,9	0,002*
weitere OP-Schritte ⁴	3,3	7,6	–

¹ inklusiv schon früher entfernt;

² mindestens aus einer Lokalisation Becken u/o para-colisch u/o Zwerchfell;

³ mindestens aus einer Lokalisation pelvin u/o para-aortal; mindestens

1 Lymphknoten entfernt;

⁴ zusammengefasst: Viszeral-OP: Splenektomie u/o Leber- u/o Pankreas- u/o Magen- u/o Harntrakt-Teilresektionen; * = statistisch signifikante Unterschiede

Tab. 10 In den unterschiedlichen Klinik-Kategorien durchgeführte OP-Schritte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV (n = 352 Pat.) in Deutschland nach Teilnahme an Studien der kooperativen Studiengruppen in Deutschland

OP-Schritte (%)	Klinik nimmt nicht an Studien teil	Studien- zentrum	p-Wert
Pat. (n)	133	219	–
Längsschnitt	91,7	94,1	0,523
Omentektomie	87,2	92,2	0,122
– infra-gastral	7,5	26,0	<0,0001*
Hysterektomie ¹	75,9	81,3	0,231
Adnektomie bds. ¹	78,2	87,2	0,026*
Peritoneum ²	60,2	68,0	0,132
– Douglas/Becken	51,9	63,9	0,026*
– para-kolisch	27,8	33,8	0,243
– Zwerchfell	12,8	20,1	0,079
Darmresektion	15,8	26,0	0,025*
Lymphonodektomie ³	33,1	40,6	0,156
– nur pelvin	17,3	17,8	0,902
– para-aortal	15,8	22,8	0,110
weitere OP-Schritte ⁴	3,0	6,9	–

¹ inklusiv schon früher entfernt;

² mindestens aus einer Lokalisation Becken u/o para-colisch u/o Zwerchfell;

³ mindestens aus einer Lokalisation pelvin u/o para-aortal; mindestens

1 Lymphknoten entfernt;

⁴ zusammengefasst: Viszeral-OP: Splenektomie u/o Leber- u/o Pankreas- u/o Magen- u/o Harntrakt-Teilresektionen; * = statistisch signifikante Unterschiede

Tab. 11 QS-OVAR 2001: Univariate Analyse Prognosefaktoren für Überleben beim invasiven Ovarialkarzinom in Deutschland

Faktoren		Hazard Ratio	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
Stadium	FIGO IA–IIA	1		
	FIGO IIB–IV	5,38	2,91–9,94	<0,0001*
Allgemeinzustand	ECOG 0/1	1		
	ECOG > 1	4,66	3,36–6,47	<0,0001*
Alter	< 65 Jahre	1		
	≥ 65 Jahre	3,26	2,30–4,62	<0,0001*
Komorbidität	keine	1		
	vorhanden	3,19	2,30–4,43	<0,0001*
Aszites	≤ 500 ml	1		
	> 500 ml	2,63	1,89–3,66	<0,0001*
Differenzierung	G1/2 unbekannt	1		
	G 3/4	1,61	1,16–2,23	0,004*
Histologie	andere	1		
	papillär-serös	1,56	1,06–2,29	0,018*
Zweit-Malignom	nein	1		
	ja	1,42	0,94–2,16	0,111
Versorgungsstufe	Universität	1		
	Zentral-/Maximal-Vers.	1,12	0,66–1,90	
	Schwerpunkt	1,28	0,79–2,07	
	Grund-/Regel	1,41	0,88–2,25	0,491
Khs.-volume	20+ OP/Jahr	1		
	1–19 OP/Jahr	1,08	0,78–1,50	0,641
Studienteilnahme	ja	1		
	nein	1,29	0,93–1,78	0,123

* = statistisch signifikante Unterschiede; Likelihood-Ratio-Test

drei Tumorrest-Kategorien verglichen wurden ($p = 0,050$), oder nur „optimal“ (i.e. Tumorrest ≤ 1 cm) versus „sub-optimal“ verglichen wurden ($p = 0,030$). Ein signifikanter Unterschied konnte weder für die Versorgungsstufe noch für die Analyse nach Patientinnenzahlen nachgewiesen werden (Abb. 2a u. 2b); das galt sowohl für den Vergleich mit allen drei Tumorkategorien ($p = 0,130$ für Versorgungsstufe und $p = 0,219$ für hospital-volume), als auch für den Vergleich bei Tumorrest $\leq / > 1$ cm ($p = 0,263$ und $p = 0,184$).

Eine Chemotherapie war für 53 Patientinnen nicht dokumentiert. Diese Analyse bezieht sich auf die 299 Patientinnen mit FIGO IIB–IV, für die Daten zur Chemotherapie vorlagen. Eine Kombination mit Platin und einem Taxan erhielten 232 Patientinnen (77,6%). Die Häufigkeit mit der bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom eine Standardtherapie in den jeweiligen Klinik-Kategorien eingesetzt wurde geht aus Abb. 3 hervor. Die Patientinnenzahl pro Klinik hatte keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eine Chemotherapie gemäß Standard zu erhalten. Das galt sowohl für die primäre Analyse nach high-volume versus low-volume, als auch für die sekundäre Analyse mit erweiterten hospital-volume-Kategorien. Dagegen war die Behandlung in Studienkliniken mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert eine Standardtherapie zu erhalten (OR 1,77; 95% KI 1,02–3,07; $p = 0,041$). Da sowohl die Ergebnisse

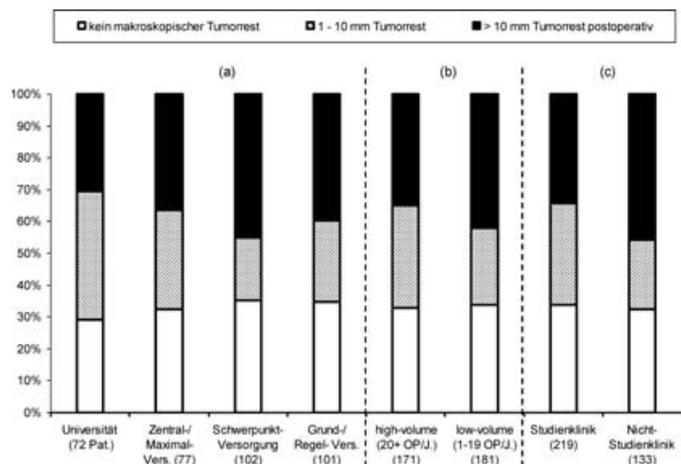


Abb. 2 QS-OVAR 2001: Postoperativer Tumorrest bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV in Deutschland nach (a) Versorgungsstufe ($p = 0,130$), (b) nach Pat.-Anzahl/Jahr ($p = 0,219$) und (c) nach Studienteilnahme ($p = 0,050$) der Kliniken, in denen die Operation durchgeführt wurde.

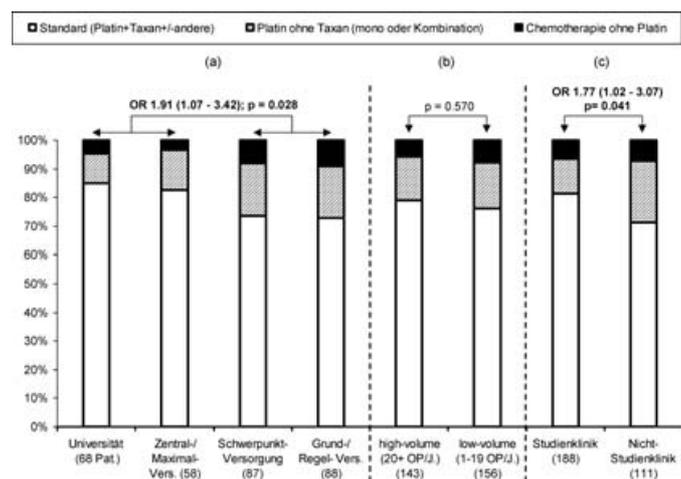


Abb. 3 QS-OVAR 2001: Eingesetzte Chemotherapie-Regime beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV in Deutschland nach (a) Versorgungsstufe, (b) nach Pat.-Anzahl/Jahr und (c) nach Studienteilnahme der Kliniken, in denen die Therapie durchgeführt wurde.

der Universitäten und Zentralkliniken, als auch bei den Schwerpunkt- und den Grund-/Regel-Versorgern praktisch gleich waren, konnte eine kombinierte Analyse durchgeführt werden. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Universitäten und Zentralkliniken (OR 1,91; 95% KI 1,07–3,42; $p = 0,028$).

Gesamtüberleben und Prognosefaktoren

Im Beobachtungszeitraum sind 11 der 124 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom (8,9%) und 136 der 352 Patientinnen (38,6%) im Stadium FIGO IIB–IV verstorben. In der univariaten Analyse bei allen Patientinnen zeigte sich für eine Anamnese mit Zweitmalignom kein Einfluss auf das Überleben ($p = 0,111$). Dagegen konnte für fortgeschrittenes Stadium, Allgemeinzustand ECOG ≥ 2 , Alter ≥ 65 Jahre, Komorbidität, Aszites, Differenzierungsgrad und papillär-seröser Histo-Typ ein signifikant negativer Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden. Die Klinik-Charakteristika wiesen allesamt in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf (Tab. 11). Da sich die Kollektive betreffs der Verteilung von FIGO Stadium und anderen Prognosefaktoren unterschieden (siehe Tab. 2–4),

Tab. 12 QS-OVAR 2001: Multivariate Analyse zur Bedeutung biologischer Prognosefaktoren und Klinik-Charakteristika für das Überleben beim Ovarialkarzinom in Deutschland

Variable	Ausprägung	Hazard-Ratio	95% Konfidenz-Intervall	p-Wert
Stadium	FIGO I-IIA	1		
	FIGO IIB-IV	4,03	2,12–2,53	<0,0001*
AZ	ECOG 0/1	1		
	ECOG 2+	2,98	2,00–4,45	<0,0001*
Aszites	<500 ml	1		
	>500 ml	1,95	1,37–2,77	0,0002*
Komorbidität	keine	1		
	vorhanden	1,76	1,23–2,53	0,002*
Alter	<65 Jahre	1		
	65+ Jahre	1,76	1,17–2,65	0,006*
Differenzierung	G1/2 unbekannt	1		
	G3/4	1,14	0,82–1,60	0,425
Histologie	andere	1		
	papillär-serös	1,20	0,80–1,80	0,370
Klinikmerkmale	Studienklinik	1		
	keine Studien-teilnahme	1,71	1,16–2,53	0,007*
Klinik	Universität	1		
	Zentral-/Max.-Vers.	1,00	0,57–1,77	
	Schwerpunkt-vers.	1,13	0,66–1,91	
	Grund-/Regel-Vers.	1,24	0,65–2,34	0,873
OP/Jahr	20+ OP/Jahr	1		
	1–19 OP/Jahr	1,01	0,66–1,53	0,974

Cox-Modell; Likelihood Ratio-Test; * kennzeichnet Signifikanz

fürten wir eine separate Analyse der Patientinnen in fortgeschrittenem Stadium durch (Abb. 4–6). Hierbei zeigte sich im fortgeschrittenen FIGO Stadium IIB–IV ein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen, die in Studienkliniken behandelt wurden; das relative Risiko war für Patientinnen, die in Nicht-Studienkliniken therapiert wurden um 60% erhöht (HR 1,60; 95% KI 1,14–2,25; $p = 0,006$). Der Überlebensvorteil nach 24 Monaten war klinisch relevant und betrug absolut 15% (52 versus 67%). Weder die größere Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen, noch die höhere Versorgungsstufe wiesen einen signifikanten Überlebensvorteil auf; auch bei kombinierter Analyse der Versorgungsstufen in 3 Kategorien, Universität und Zentral-/Maximal-Versorger zusammengefasst, oder der Analyse mit höherem cut-off für high-volume Kliniken (24+ OP/J.) fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht gezeigt).

In die multivariate Analyse wurden alle Patientinnen einbezogen. In das Cox-Modell wurden alle univariat signifikanten biologischen Faktoren aufgenommen. Dann wurden die verschiedenen Klinikmerkmale jeweils einzeln und gemeinsam in das Modell eingeführt. Die Modelle mit den einzelnen Klinikvariablen zeigten im Vergleich zu dem Modell mit allen drei Klinikvariablen ähnliche Signifikanzen und nur gering unterschiedliche Hazard-Ratios mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen für die biologischen Faktoren. Deshalb wird in Tab. 12 nur das komplette Modell dargestellt. Als unabhängig signifikante biolo-

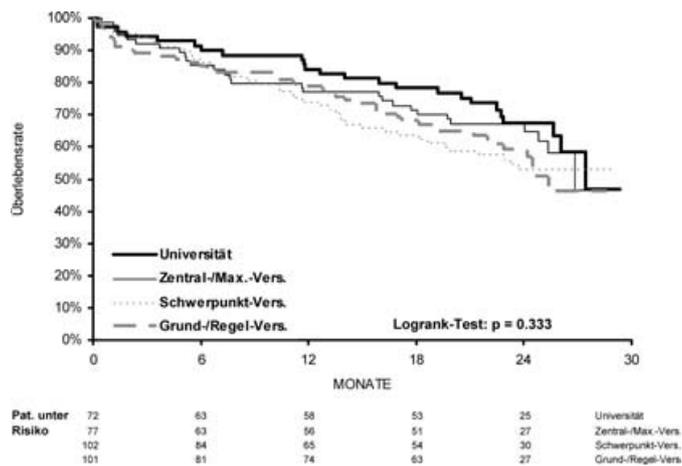


Abb. 4 QS-OVAR 2001: Kaplan-Meier-Überlebenskurven beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV nach Versorgungsstufe der behandelnden Klinik.

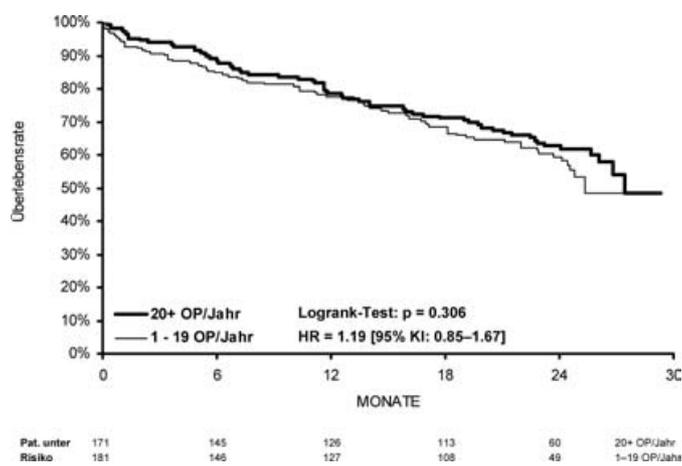


Abb. 5 QS-OVAR 2001: Kaplan-Meier-Überlebenskurven beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV nach Anzahl der behandelten Patientinnen (1–19 versus 20+ OP/Jahr).

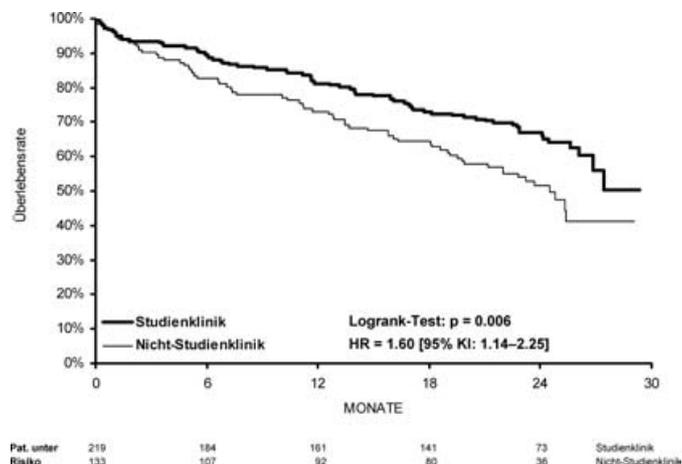


Abb. 6 QS-OVAR 2001: Kaplan-Meier-Überlebenskurven beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV im Vergleich bei Kliniken mit und ohne Teilnahme an kooperativen Studien in Deutschland.

gische Prognosefaktoren wurden FIGO-Stadium, Allgemeinzustand, Aszites, Komorbidität und Alter bestätigt. Differenzierung und histologischer Subtyp zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit im Endmodell. Von den

Klinik-Charakteristika zeigte lediglich die Studienteilnahme einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Versorgungsstufe und Patientinnenzahlen erreichten hingegen auch in der multivariaten Analyse die statistische Signifikanz nicht (Tab. 12).

Diskussion

Die QS-OVAR 2001 dokumentiert die hohe Bereitschaft der Gynäkologie an eigenverantwortlich von der wissenschaftlichen Fachgesellschaft durchgeführten Qualitätssicherungsprogrammen teilzunehmen. Mehr als ein Drittel aller im Beobachtungszeitraum in Deutschland diagnostizierten Patientinnen wurden dokumentiert. Die Verteilung der Patientinnen in Deutschland zeigte einen Trend zur Zentralisation bei diesem komplexen Krankheitsbild. Die 165 an Phase II teilnehmenden Kliniken entsprechen „nur“ 15% aller gynäkologischen Abteilungen in Deutschland, behandeln aber 48% aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Des Weiteren beobachteten wir innerhalb dieser Kliniken einen signifikanten Zusammenhang zwischen Behandlungszahlen und Versorgungsstufe, sowie einen Zusammenhang zwischen Versorgungsstufe und der Bereitschaft an Studien der beiden kooperativen Studiengruppen in Deutschland, AGO-OVAR (<http://www.AGO-OVAR.de>) und NOGGO (<http://www.noggo.de>) teilzunehmen. Ziel dieser Analyse war, den Einfluss von Klinikmerkmalen auf Prognose und Outcome beim Ovarialkarzinom zu untersuchen. Die epidemiologischen Grundlagen und biologischen Prognosefaktoren wurden bereits in Teil I der Analyse von QS-OVAR 2001 dargestellt und werden hier nicht nochmals diskutiert [37].

Von den untersuchten Klinikmerkmalen erwies sich die Studienteilnahme als einziger Parameter, für den ein signifikanter und unabhängiger Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, ein Ovarialkarzinom zu überleben gezeigt werden konnte. Dies beobachteten wir weder für die Versorgungsstufe, noch für die Anzahl der pro Jahr und Klinik behandelten Patientinnen. Auch die Analysen mit Kombinationen von Versorgungsstufen, z. B. Universität mit Zentral-/Maximal-Versorgern, oder die Variation des cut-off für high-volume versus low-volume Zentren brachten keine anderen Ergebnisse. Lediglich für einige Surrogat-Parameter, wie z. B. Tumorrest bei Zentren mit ≥ 24 Primäroperation/Jahr oder Wahl einer Standardchemotherapie in Universitäten und Zentralkliniken fand sich ein signifikanter Effekt. Dagegen basierte der positive Effekt auf das Überleben bei Studienkliniken auf signifikant besseren Ergebnissen bei nahezu allen Sub-Analysen, wie Standardtherapie des frühen Ovarialkarzinoms, sowie Standard-Chemotherapie und auch postoperativer Tumorrest beim fortgeschrittenen Karzinom. Die interne Konsistenz dieser Ergebnisse und vergleichbare Beobachtungen in QS-OVAR 2000 [11] sprechen für eine valide Beobachtung.

Drei Fragenkomplexe stellen sich: (1) Haben wir die richtigen Klinik-Variablen untersucht und sind unsere Ergebnisse im Spiegel der Literatur plausibel? (2) Wie sind die Ergebnisse zu erklären, warum hat z. B. Studienteilnahme, aber nicht hospital-volume einen Effekt? (3) Welche praktischen Konsequenzen können wir aus den Ergebnissen ableiten?

Ad (1): Klinik-Variablen, deren Einfluss auf Outcome untersucht werden soll, müssen verlässlich erhoben werden können, nach-

prüfbar sein, in relevanter Häufigkeit vorkommen und plausibel sein. Die ersten drei Anforderungen treffen offensichtlich auf unsere Analyse zu, auch wenn bezüglich der Versorgungsstufe abgesehen von den Universitäten die Datenlage in Deutschland nicht unmittelbar transparent erscheint. Um dennoch eine plausible Einteilung nach Versorgungstyp vornehmen zu können, haben wir für die unterschiedlichen Definitionen der einzelnen Bundesländer sowohl Analogien entwickelt, als auch die Kliniken sich selbst den Kategorien zuteilen lassen. In Einzelfällen mag bei der Abgrenzung zwischen Zentral-/Maximal-Versorgern und Schwerpunkt-Versorgern sowie zwischen Schwerpunkt-Versorgern und Grund-/Regel-Versorgern eine Unschärfe verblieben sein. Da es sich hierbei aber nur um Einzelfälle handeln kann, wird der Einfluss auf die Ergebnisse nicht wesentlich sein. Was die Plausibilität der Klinik-Parameter angeht, basierte unsere Selektion sowohl auf den publizierten Daten, als auch auf praktischen Überlegungen. Die beiden weltweit am besten untersuchten Faktoren, Fachdisziplin „Gynäkologie versus andere“ [23–25] und Spezialisierung „Gynäkologische Onkologie versus allgemein Gynäkologie“ [25–34] konnten wir nicht evaluieren. Ersteres ist für Deutschland nicht relevant, da weit über 90% aller Ovarialkarzinome in der Gynäkologie behandelt werden [19] und somit keine Vergleichsgruppe zur Verfügung stünde. Die Frage der Spezialisierung kann ebenfalls für Deutschland (noch) nicht analysiert werden, da eine Schwerpunkt-Weiterbildung „Gynäkologische Onkologie“ mittlerweile zwar beschlossen, aber noch nicht implementiert ist. Das Merkmal Spezialisierung überschneidet sich zudem mit den von uns untersuchten Variablen. In die Spezialisierung wie sie in anderen Ländern realisiert ist, gehen neben spezifischen Weiterbildungsprogrammen sowohl Erfahrung (Anzahl behandelte Patientinnen), wissenschaftliches Engagement (Studienteilnahme, universitäre und nicht-universitäre Forschung), Infrastruktur (Versorgungsstufe), als auch die Bereitschaft zu Transparenz und Qualitätssicherung (Studienkliniken) ein.

Für andere von uns gewählten Parameter liegen bereits internationale Daten vor. Analog zur Versorgungsstufe wurden akademischer Status „teaching hospital“, Weiterbildungermächtigung „residency training program“ und Ausstattung des Zentrums mit Nachbardisziplinen (Onkologie, Radiotherapie) als Qualitätsparameter untersucht. Dem Merkmal Universität oder „teaching hospital“ wurde dabei sowohl ein positiver Effekt als Prognosefaktor zugeschrieben [13, 21, 26, 39, 40], als auch ein signifikanter Effekt verneint [20, 33, 41], teilweise sogar von der gleichen Arbeitsgruppe bei Analyse verschiedener Zeiträume [14, 42]. Das Vorhandensein eines „residency training program“ zeigte univariat zwar Effekte in Sub-Analysen, konnte aber multivariat nicht bestätigt werden [5, 43]. Widersprüchliche Angaben finden sich auch bezüglich des Einfluss durch Verfügbarkeit von Onkologie- oder Radiotherapie-Abteilungen [44–47]. Unsere Beobachtung, dass die Versorgungsstufe zwar in einzelnen Sub-Analysen einen signifikanten Effekt hatte, aber in der multivariaten und für biologische Prognosefaktoren adjustierten Analyse keinen unabhängigen Effekt auf das Überleben zeigte, passt somit zu den inkonsistenten Ergebnissen, die andere erhoben haben. Der „Titel“, die von Kassen und Politik zugeordnete Versorgungsstufe, reicht allein nicht aus, um Therapiequalität vorherzusagen.

Analog zur von uns untersuchten Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen pro Klinik wurden international sowohl hospital-volume als auch surgeon-volume evaluiert. Dabei zeigte das hospital-volume einen positiven Effekt bei einem cut-off von 15 OP/Jahr für Surrogat-Parameter [33] und für das Überleben in einer Analyse nach Quartilen mit im Mittel 27,5 OP/Jahr [13]. Eine weitere Analyse mit einem cut-off von 20 OP/Jahr konnte dagegen keinen positiven Effekt bezüglich operativem Outcome zeigen [48]. Nachdem wir mit dem cut-off von 20 OP/Jahr abgesehen von einigen Details der Operation beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom keinen signifikanten Einfluss feststellen konnten, haben wir, um einen möglichen Effekt nicht zu übersehen, die Analyse mit einer höheren Auflösung wiederholt (1–11 vs. 12–23 vs. 24+ OP/J.). Auch dabei konnten wir abgesehen von einem Surrogat-Parameter keinen signifikanten Effekt auf das Outcome nachweisen. Möglicherweise liegt selbst ein cut-off von 24 OP/Jahr noch zu niedrig, aber in Deutschland sind Kliniken mit höheren OP-Zahlen zu selten, um sinnvolle Vergleiche anzustellen. Hinzu kommt, dass Kliniken mit höheren Fallzahlen teilweise auch mehr Operateure für das Ovarialkarzinom haben und sich somit nicht deckungsgleiche Variablen überschneiden: Erfahrung des Teams und Erfahrung des Operateurs. Letzteres konnte aus logistischen Gründen bisher nur in Ländern untersucht werden, bei denen die einzelnen Operateure anhand der Abrechnungsdaten getrennt analysiert werden konnten – was für Deutschland uns nicht realistisch erschien. Bei den Analysen der Zahl der pro Operateur behandelten Patientinnen fand sich einmal ein positiver Effekt bei einem cut-off von 10 OP/Jahr [31]; aber das konnte bei drei weiteren Analysen nicht bestätigt werden [24, 33, 49]. Auch als nicht durchführbar haben wir eine Analyse nach der Anzahl der Jahre mit Berufserfahrung des Operateurs eingeschätzt. Dies wurde in einer Umfrage der amerikanischen Fachgesellschaft als Einflussfaktor für die Operationsqualität identifiziert, allerdings beruhte diese Aussage nicht auf Patientinnendaten, sondern auf Selbsteinschätzungen der Operateure [50].

Zur Frage der Studienteilnahme als Qualitätsmerkmal einer Klinik liegen bisher keine Erfahrungen beim Ovarialkarzinom außerhalb von Deutschland vor, wohl aber für eine Reihe anderer Diagnosen, was direkt zum zweiten Fragekomplex führt: Warum ist Studienteilnahme der Klinik, aber nicht hospital-volume ein Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom (ad 2)?

Für beide Faktoren wurde bei anderen Diagnosen die Bedeutung als Prognosefaktor berichtet. Für die perioperative Mortalität wurde eine Relation zwischen hospital- und/oder surgeon-volume beschrieben, z.B. für die Hysterektomie [51], die Exenteration [16], aber auch für nicht-gynäkologische Eingriffe wie Zystektomie [17, 52], Kolektomie [52], Gastrektomie [52], Pankreatiktomie [16, 17, 52], Ösophagektomie [16, 17, 52], Leberresektion [16, 53] und Pneumonektomie [16, 17, 52, 54]. Zusätzlich wurde beim Mammakarzinom eine höhere Therapiequalität bei Surrogat-Parametern (z.B. Rate an Brustrethaltung) in Abhängigkeit von hospital-volume berichtet [7, 15, 55–57]. Für unsere Fragestellung sind die Analysen zur perioperativen Mortalität nicht geeignet. Sie ist eine so seltene Komplikation, dass ein möglicher Effekt beim Ovarialkarzinom in Deutschland allenfalls bei Analysen größerer Kollektive über viele Jahre aufgedeckt werden könnte. Geeigneter erscheinen die Analysen zu Surrogat-Para-

metern der Therapiequalität, z.B. „Therapie nach Standard“. Hier zeigte sich in unserem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zu hospital-volume. Mögliche Hypothesen für eine Erklärung hierfür wäre, dass entweder die „low-volume“ Kliniken so gute Qualität zeigen, oder, dass selbst die „high-volume“ Kliniken relative schlechte Qualität bezogen auf die untersuchten Parameter aufweisen. Nimmt man die Variable „Therapie nach Standard“ beim frühen Ovarialkarzinom, so trifft leider eher Letzteres zu; nimmt man dagegen die Variable „Standardchemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom“, so trifft eher Ersteres zu. In beiden Fällen stellen sich keine Unterschiede in Abhängigkeit des hospital-volume dar.

Langzeit-Überlebensvorteile bei malignen Erkrankungen wurden weit seltener für Behandlung in high-volume Zentren berichtet. Es liegen Daten für das Mammakarzinom [58–60] und das Kolonkarzinom [61] vor. Daneben finden sich bei beiden Diagnosen auch Arbeiten, die keinen Einfluss von Behandlungszahlen auf das Überleben berichten [58, 62–64]. Insgesamt stehen unsere Aussagen zum eher begrenzten Einfluss von Masse auf Qualität somit nicht in eklatantem Widerspruch zur Literatur. Angesichts der insgesamt nicht überragenden Qualität sind unabhängig der jeweiligen Fallzahl Verbesserungen notwendig. Allein aus praktischen Gründen sind die Voraussetzungen für high-volume Zentren ungleich günstiger notwendige Maßnahmen zu Verbesserungen der Therapiequalität nicht nur zu planen, sondern auch in die klinische Routine zu integrieren.

Der prognostisch günstige Effekt der Teilnahme an klinischen Studien in der Onkologie wird außerhalb der Gynäkologie schon länger diskutiert [10, 12, 65, 67]. Die einfachste Erklärung dieses Benefits wäre, dass die experimentelle Therapie dem Standard (= Kontrollarm) überlegen ist. Dieser wünschenswerte Effekt kann die von uns beobachteten Unterschiede leider (noch) nicht erklären. Abgesehen von 2 wurden alle Studienpatientinnen in das 2001 aktive Protokoll (OVAR-7) der AGO-OVAR eingeschlossen. Die Interimanalyse dieser Studie zeigte bisher keinen kurzfristigen und damit jetzt schon messbaren Vorteil für den experimentellen Arm [68].

Systematische Analysen zur Rolle eines Studieneffekts haben auf die methodischen Probleme dieser Fragestellung hingewiesen [69, 70]. Ein (vermeintlicher) Vorteil durch Studienteilnahme kann dann beobachtet werden, wenn sich die Kollektive in und außerhalb der Studien bezüglich relevanter Prognosefaktoren unterscheiden oder/und durch Ein- und Ausschlusskriterien ein Bias entsteht [71–76]. Dies ist besonders zu beachten, wenn man Studien- und Nicht-Studien-Patienten aus den gleichen Institutionen vergleicht [77]. Die AGO-OVAR hat in einer Studie (OVAR-14) Ovarialkarzinom-Patientinnen die 2001 an der OVAR-7-Studie teilnahmen mit Patientinnen verglichen, die im gleichen Zeitraum und in den gleichen Studienleitzentren, aber außerhalb der Studie behandelt wurden [78]. Die Studienpatientinnen waren signifikant jünger und häufiger in besserem Allgemeinzustand, beides Faktoren die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben gezeigt haben [37]. Die Unterschiede in QS-OVAR 2001 können dennoch nicht durch einen solchen Selektionseffekt bedingt sein, denn wir verglichen nicht Studien- mit Nicht-Studien-Patientinnen, sondern alle Patientinnen, die in Studien- oder Nicht-Studienkliniken behandelt wurden. Mit

unseren vergleichbare Ergebnisse zeigte ein Vergleich von Patientinnenkollektiven unterschiedlicher Regionen mit und ohne Studienteilnahme beim Myelom [79].

Die für unsere Ergebnisse am wahrscheinlichsten zutreffende Erklärung wurde als „participation effect“ [70], oder als Bias beschrieben, der auftritt „if clinicians who tend to recruit to trials also tend to be better clinicians“ [69]. Studienkliniken rekrutieren nicht „nur“ Patientinnen, sondern sie müssen Infrastrukturen etabliert haben, die eine Studienteilnahme ermöglichen. Sie haben Teammitglieder, die sich für das Ovarialkarzinom interessieren und motiviert sind die Zusatzarbeit der Studien zu übernehmen, die an Studiensitzungen und wissenschaftlichen Treffen der Studiengruppen teilnehmen. Studienzentren haben durch die Studienteilnahme Erfahrung mit den Standards und können diese auch auf Patientinnen außerhalb von Protokollen anwenden [80]. Die AGO-Zentren werden regelmäßig monitoriert, müssen sich Audits stellen und haben durch die Studienteilnahme eine direkte Rückmeldung über die eigenen Ergebnisse. Die daraus folgende Hypothese ist, dass auch Patientinnen, die selbst nicht in ein Protokoll eingeschlossen werden, in diesen Institutionen besser behandelt werden. Diese Hypothese wird durch unsere Beobachtung unterstützt, dass der Unterschied zwischen Studienkliniken und Nicht-Studienkliniken nicht allein durch die innerhalb von Protokollen behandelten Patientinnen erklärt werden kann. Letzteres trifft nur für 21% der Patientinnen in Studienkliniken zu und signifikant bessere Ergebnisse wurden auch beim frühen Ovarialkarzinom beobachtet. In dieser Indikation gab es 2001 in Deutschland keine kooperative Studie. Das erste AGO-Protokoll, das für das frühe Ovarialkarzinom offen war (OVAR-9), wurde erst Ende 2002 gestartet.

Ad(3): Wie können wir die Erkenntnisse umsetzen? Das größte Problem in Deutschland scheint zu sein, dass Evidenz-basierte und publizierte Standards nur begrenzt in die Praxis umgesetzt werden. Dies stellt sowohl eine Herausforderung an die Fachgesellschaften und die Weiterbildenden, als auch für Berufsverband, Kostenträger und die Gesundheitspolitik dar. Unsere Ergebnisse zeigen dass weder die alleinige Definition von Mindestmengen, noch Zuordnung zu Versorgungsstufen ein probates Mittel sein werden, die Qualität beim Ovarialkarzinom zu verbessern. Die Autoren verbinden mit der Einführung der Schwerpunkt-Weiterbildung Gynäkologische Onkologie die Hoffnung, dass ähnliche Effekte eintreten, wie sie für Länder beschrieben wurden, in denen diese Spezialisierung schon seit Jahren etabliert ist. Bis dahin scheint das Klinikmerkmal Studienteilnahme das einzige für Patientinnen und Niedergelassene nachprüfbares Kriterium für eine zu erwartende bessere Therapiequalität zu sein. Überschlägt man den von uns beobachtete Effekt der Behandlung in einer Studienklinik auf alle Patientinnen, so könnten 2 Jahre nach Diagnose 15% mehr Patientinnen mit invasivem Ovarialkarzinom in Deutschland noch leben – dies entspräche bei etwa 5850 jährlichen Neudiagnosen knapp 900 Frauen. Angesichts dieser Ergebnisse sollten klinische Studien in Deutschland (allerseits) unterstützt werden und sich noch mehr Kliniken den kooperativen Studiengruppen anschließen. Interessierte Patientinnen sollten gezielt nach Studien fragen und Niedergelassene sollten das Qualitätskriterium Studienteilnahme mit in ihre Beratung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom einfließen lassen. Mit über 300 Studienkliniken steht in Deutschland eine

nahezu flächendeckende Versorgung zur Verfügung, die Teilnahme sowohl an Studien, als auch an der Qualitätssicherung der AGO kann im Internet für jede Klinik überprüft werden (<http://www.eierstock-krebs.de>).

Danksagung

Die AGO-Organkommission OVAR dankt allen teilnehmenden Institutionen, die auch auf der Internetseite der AGO-Organkommission, www.eierstock-krebs.de, zu finden sind. Weiterhin danken wir den Studiensekretariaten der beiden kooperativen Studiengruppen beim Ovarialkarzinom in Deutschland, der AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom (<http://www.ago-ovar.de>) und der Nord-Ost-deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (www.noggo.de) für die Unterstützung beim Abgleich der Daten zur Studienteilnahme und der Erfassung der Versorgungslandschaft der deutschen Krankenhäuser. Bei letzterem unterstützte uns auch Frau Dr. Petra Ortner von POMME, München. Besonderer Dank geht an Frau G. Elser, Leiterin des AGO-Studiensekretariats Wiesbaden, die die unabhängige Qualitätskontrolle der bei MMF Herdecke eingegebenen Daten durchgeführt hat. Die AGO-Organkommission OVAR bedankt sich ganz besonders auch bei Bristol-Myers-Squibb München für die kontinuierliche Unterstützung des Qualitätssicherungsprogramms.

Anhang

Mitglieder der AGO-Organkommission OVAR und Teilnehmer an der Qualitätssicherung, sowie den Planungen und inhaltlichen Diskussionen waren neben den Autoren (AdB u. JP) in alphabetischer Reihenfolge: P. Breitbach (Neunkirchen), A. Burges (München), G. Emons (Göttingen), A. Hasenburg u. I. Runnebaum (Freiburg), W. Jäger (Erlangen-Nürnberg), F. Jähncke (Hamburg), R. Kimmig (Essen), R. Kreienberg (Ulm), W. Kuhn (Bonn), H.-J. Lück (Hannover), H.-G. Meerpohl (Karlsruhe), W. Meier u. M. Gropp (Düsseldorf), K. Münstedt (Giessen), O. Ortman (Regensburg), B. Richter (Dresden – Radebeul), B. Schmalfeldt (München), W. Schröder (Bremen), J. Sehouli (Berlin), B. Tanner (Mainz), U. Wagner (Marburg).

Förderung: Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR wird von Bristol-Myers-Squibb Germany unterstützt. Das Projekt wurde inhaltlich unabhängig durchgeführt und verfolgt keine kommerziellen Ziele.

Interessenkonflikt: Keiner der Autoren hat einen Interessenkonflikt bezüglich der hier präsentierten Untersuchung.

Literatur

- 1 Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. 3. erw. Aufl. Saarbrücken 2002
- 2 Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003; 97 (Suppl): 2615–2630
- 3 Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al. (eds). Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-2 study. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon 1999

- 4 Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-3 study. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): v1–v155
- 5 Harlan LC, Clegg LX, Trimble EL. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3488–3494
- 6 Balli S, Fey MF, Hänggi W et al. Ovarian cancer: Institutional review of patterns of care, health insurance and prognosis. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2061–2068
- 7 Kotwall CA, Covington DL, Rutledge R, Churchill MP, Meyer AA. Patient, hospital, and surgeon factors associated with breast conservation surgery. *Ann Surg* 1996; 224: 419–429
- 8 Högberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 38–49
- 9 Crawford SC, De Caestecker L, Gillis CR et al. Staging quality is related to the survival of women with endometrial cancer: a Scottish population based study. Deficient surgical staging and omission of adjuvant radiotherapy is associated with poorer survival of women diagnosed with endometrial cancer in Scotland during 1996 and 1997. *Br J Cancer* 2002; 86: 1837–1842
- 10 Stiller CA. Centralised treatment, entry to trials and survival. *Br J Cancer* 1994; 70: 352–362
- 11 du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L et al. Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien? *Geburtsh Frauenheilkd* 2001; 61: 863–871
- 12 Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2246–2257
- 13 Kumpulainen S, Grenman S, Kyyrönen P et al. Evidence of benefit from centralised treatment of ovarian cancer: A nationwide population-based survival analysis in Finland. *Int J Cancer* 2002; 102: 541–544
- 14 Tingulstad S, Skjeldestad FE, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 499–505
- 15 du Bois A, Misselwitz B, Stillger R et al. Versorgungsstruktur und Qualität bei der Behandlung des Mammakarzinoms. *Geburtsh Frauenheilkd* 2003; 63: 743–751
- 16 Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998; 280: 1747–1751
- 17 Birkemeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas LL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117–2127
- 18 Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: Importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2327–2340
- 19 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. *Gynäkologe* 2001; 34: 1029–1040
- 20 Cress RD, O'Malley CD, Leiserowitz GS et al. Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1530–1535
- 21 Gillis CR, Hole DJ, Still RM, Davis J, Kaye SB. Medical audit, cancer registration, and survival in ovarian cancer. *Lancet* 1991; 337: 611–612
- 22 Münstedt K, Georgi R von, Misselwitz B, Zygmunt M, Stillger R, Künzel W. Centralizing surgery for gynecologic oncology – A strategy assuring better quality treatment? *Gynecol Oncol* 2003; 89: 4–8
- 23 Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin BU, Steren A. National Survey of ovarian carcinoma part V. *Cancer* 1993; 72: 3663–3670
- 24 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
- 25 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
- 26 McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568–572
- 27 Chen SS, Bochner R. Assessment of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 190–195
- 28 Eisenkop SM, Spiertos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 203–209
- 29 Mayer AR, Chambers SK, Graves E et al. Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist? *Gynecol Oncol* 1992; 47: 223–227
- 30 Puls LE, Carrasco R, Morrow MS, Blackhurst D. Stage I ovarian carcinoma: speciality-related differences in survival and management. *South Med J* 1997; 90: 1097–1100
- 31 Olaitan A, Weeks J, Mocroft A, Smith J, Howe K, Murdoch J. The surgical management of women with ovarian cancer in South West of England. *Br J Cancer* 2001; 85: 1824–1830
- 32 Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? *Gynecol Oncol* 2002; 88: 8436–8442
- 33 Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 260–267
- 34 Grossi M, Quinn MA, Thursfield VJ et al. Ovarian cancer patterns of care in Victoria during 1993–1995. *MJA* 2002; 177: 11–16
- 35 Bauknecht T, Breitbach GP, du Bois A et al. Maligne Ovarialtumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Qualitätssicherung in der Onkologie, kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2000. Zuckschwerdt, München 2000; 301–318
- 36 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Organkommission OVAR. Ovarialkarzinom State of the Art. 2003
- 37 du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J für die AGO-Organ-kommission OVAR. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO-Organ-kommission OVAR (QS-OVAR) Teil I: Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. *Zentralbl Gynacol* 2005; 127: 9–17
- 38 du Bois A, Rochon J, Lamparter C et al. Pattern of care and impact of participation in clinical trials on outcome in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; (in press)
- 39 Lin PS, Gershenson DM, Bevers M, Lucas K, Burke TW, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; 85: 905–911
- 40 Wolfe CDA, Tilling K, Raju KS. Management and survival of ovarian cancer patients in South East England. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1835–1840
- 41 O'Malley CD, Cress RD, Campleman SL, Leiserowitz GS. Survival of California women with epithelial ovarian cancer, 1994–1996: A population-based study. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 608–615
- 42 Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 885–891
- 43 Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3408–3415
- 44 Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 203–209
- 45 Liberati A, Mangioni C, Bratina L. Process and outcome of care for patients with ovarian cancer. *BMJ* 1985; 291: 1007–1012
- 46 Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team. *Br J Cancer* 1994; 70: 363–370
- 47 Stockton D, Davies T. Multiple cancer site comparison of adjusted survival by hospital of treatment: an East Anglian study. *Br J Cancer* 2000; 82: 208–212
- 48 Obermair A, Sevelde P, Oberaigner W, Marth C. Wie gut ist die Behandlung des Ovarialkarzinoms in Österreich? *Frauenarzt* 2003; 44: 732–736
- 49 Woodman C, Baghdady A, Collins S, Clyma JA. What changes in the organisation of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 135–139
- 50 Eisenkop SM, Spiertos NM. What are current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001; 82: 489–497
- 51 Luft HS, Hunt SS, Maerki SC. The volume-outcome relationship: Practice-makes-perfect or selective-referral Patterns? *Health Service Res* 1987; 22: 157–182
- 52 Birkemeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128–1137

- ⁵³ Glasgow RE, Showstack JA, Katz PP, Corvera CU, Warren RS, Mulvihill SJ. The relationship between hospital volume and outcomes of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1999; 134: 30–35
- ⁵⁴ Urbach DR, Baxter NN. Does it matter what a hospital is “high volume” for? Specificity of hospital volume-outcome associations for surgical procedures: analysis of administrative data. doi:10.1136/bmj.38030.642963.AE. Published online 12 March 2004. *BMJ* 2004
- ⁵⁵ Ma M, Bell J, Campbell I et al. Breast cancer management: is volume related to quality? *Br J Cancer* 1997; 75: 1652–1659
- ⁵⁶ Hand R, Sener S, Imperato J, Chmiel JS, Sylvester J, Fremgen A. Hospital variables associated with quality of care for breast cancer patients. *JAMA* 1991; 266: 3429–3432
- ⁵⁷ McKee MD, Cropp MD, Hyland A, Watroba N, McKinley B, Edge SB. Provider case volume and outcome in the evaluation and treatment of patients with mammogram-detected breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 704–712
- ⁵⁸ Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP, Siu AL. Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. *Am J Public Health* 1998; 88: 454–457
- ⁵⁹ Lee-Feldstein A, Anton-Culver H, Feldstein PJ. Treatment differences and other prognostic factors related to breast cancer survival. *JAMA* 1994; 271: 1163–1168
- ⁶⁰ Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of care on survival from breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 1265–1270
- ⁶¹ Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA* 2000; 284: 3028–3035
- ⁶² Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D et al. Impact of hospital procedure volume on surgical operation and long-term outcomes in high-risk curatively resected rectal cancer: Findings from the Intergroup 0114 Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 166–174
- ⁶³ Parry JM, Collins S, Mathers J, Scott NA, Woodman CBJ. Influence of volume of work on the outcome of treatment for patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 475–481
- ⁶⁴ Twelves CJ, Thomsen CS, Gould A, Dewar JA. Variation in the survival of women with breast cancer in Scotland. *Br J Cancer* 1998; 78: 556–571
- ⁶⁵ Boros L, Chuang C, Butler FO, Bennett JM. Leukemia in Rochester (NY). A 17-year-experience with an analysis of the role of Cooperative Group (ECOG) participation. *Cancer* 1985; 56: 2161–2169
- ⁶⁶ Davis S, Wright PW, Schulman SF et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer* 1985; 56: 1710–1718
- ⁶⁷ Wagner HP, Dingeldein-Bettler I, Berchthold W et al. Childhood NHL in Switzerland: Incidence and survival of 120 study and 42 non-study patients. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 281–286
- ⁶⁸ Pfisterer J, Lortholary A, Kimmig R et al. Paclitaxel/Carboplatin (TC) vs. Paclitaxel/Carboplatin followed by Topotecan (TC-TOP) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO Stages IIb–IV. Interim results of a Gynecologic Cancer Intergroup phase trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and GINECO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 446
- ⁶⁹ Braunholtz DA, Edwards SJL, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in short term)? Evidence for a “trial effect”. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 217–224
- ⁷⁰ Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF et al. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *Lancet* 2004; 363: 263–270
- ⁷¹ Ward LC, Fielding JW, Dunn JA et al. The selection of cases for randomised trials: a registry survey of concurrent trial and non-trial patients. *Br J Cancer* 1992; 66: 943–930
- ⁷² Rahman ZU, Frye DK, Buzdar AU et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3171–3177
- ⁷³ Winger MJ, Macdonald DR, Schold C, Cairncross JG. Selection bias in clinical trials of anaplastic glioma. *Ann Neurol* 1989; 26: 531–534
- ⁷⁴ Antman K, Amato D, Wood W et al. Selection bias in clinical trials. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1142–1147
- ⁷⁵ Hjorth M, Holmberg E, Rödger S, Westin J. Impact of active and passive exclusions on the results of a clinical trial in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1992; 80: 55–61
- ⁷⁶ Cottin V, Arpin D, Lasset C et al. Small-cell lung cancer: Patients included in clinical trials are not representative of the patient population as a whole. *Ann Oncol* 1999; 10: 809–815
- ⁷⁷ Gnant M Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 74a
- ⁷⁸ Harter P, Schade-Brittinger C, Burges A et al. AGO-OVAR 14: A retrospective study evaluating the reasons for non-participating in trials in patients with ovarian cancer (OC) treated in coordinating centres of the AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (Suppl): 130
- ⁷⁹ Karjalainen S, Palva I. Do treatment protocols improve end results? A study of survival of patients with multiple myeloma in Finland. *BMJ* 1989; 299: 1069–1089
- ⁸⁰ Burger JA, Arance A, Ashcroft L et al. Identical chemotherapy schedules given on and off trial protocol in small cell lung cancer response and survival results. *Br J Cancer* 2002; 87: 562–566