

# Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland

Daten der QS-OVAR der AGO Studiengruppe, unterstützt von AGO Kommission OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO)

P. Harter<sup>1</sup>, J. Pfisterer<sup>2</sup>, F. Hilpert<sup>3</sup>, J. Sehouli<sup>4</sup>, C. Lamparter<sup>5</sup>, M. Kerkmann<sup>5</sup>, A. du Bois<sup>1</sup>

**Die Qualitätssicherung Ovar (QS-OVAR) als freiwillige Qualitäts-sicherungsmaßnahme ist in Deutschland seit dem Jahr 2000 etabliert und wird alle 4 Jahre durchgeführt. Die Dokumentationsrate liegt bei >65 % aller Patientinnen mit Erstdiagnose Ovarialkarzinom. Im Zeitraum 2004 bis 2016 konnte eine klinisch relevante Verbesserung im Progressionsfreien Überleben von 12,7 auf 20,5 Monate gezeigt werden. Die möglichen Gründe hierfür sind vielfältig. Im Folgenden werden diese diskutiert und weitere Detaildaten aufgeführt. Weitere Analysen sind geplant, wenn die finalen Daten zum Gesamtüberleben vorliegen.**

Die Qualitätssicherung Ovar wird seit dem Jahr 2000 etwa alle 4 Jahre zur Evaluation der Versorgungsstruktur und Qualität der Therapie beim Ovarialkarzinom durchgeführt.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 7.250 Frauen an Eierstockkrebs (1); ohne Berücksichtigung der nicht epithelialen Ovarialmalignome und Borderline-Tumoren liegt die Zahl invasiver epithelialer Karzinome bei etwa 5.700 Neuerkrankungen pro Jahr (2). Die Behandlung der primären Ovarialkarzinome dieses Typs hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt. Da sich jedoch die Mehrzahl der Frauen zum Zeitpunkt

der Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium befindet, ist die Sterblichkeit nach wie vor hoch.

Ziel der hier gezeigten Untersuchung ist es, die Qualität der Primärtherapie mit dem Endpunkt 2-Jahres-Progressionsfreies Überleben (PFS) abzubilden. Mature Daten zum Gesamtüberleben aller Kohorten werden in etwa 2 Jahren vorliegen.

## Methoden

Die sechste Erhebung der QS-OVAR wurde methodisch weitgehend analog zu den vorherigen fünf Erhebungen durchgeführt, die bereits ausführlich dargestellt und erläutert wurden (3, 4, 5). Die Angaben zur Histologie und zur OP wurden anhand von anonymisierten OP-Berichten und Histologiebefunden überprüft und durch Rückfragen validiert. Unklare Fälle wurden anhand der Originalunterlagen überprüft. Als zusätzliche Qualitätssicherung wurde eine Zufallsauswahl von Patientinnen-

daten unabhängig monitoriert und überprüft. Jährlich wird eine Follow-up-Erhebung durchgeführt, in welcher der Rezidiv- und Überlebensstatus sowie ggf. die Rezidivtherapie erfragt wird.

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS für Windows Version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte deskriptiv, Häufigkeiten wurden mit dem  $\chi^2$ -Test verglichen und das jeweilige Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Zur Schätzung der progressionsfreien Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, zur Überprüfung der Gleichheit der Überlebensverteilungen der Log-rank-Test.

Die Interimsanalyse des progressionsfreien Überlebens beschränkt sich auf das fortgeschrittene Ovarialkarzinom FIGO III/IV. Als Zielkriterium wird das progressionsfreie Überleben untersucht, definiert als erneutes Auftreten oder Progression der Erkrankung bzw. Tod. Da die Rezidivdaten erst ab der Erhebung 2004 systematisch erfasst werden, beschränkt sich die Analyse auf die Kohorten mit Primärdiagnose in 2004, 2008, 2012 und 2016.

## Ergebnisse

Die Anzahl der von den teilnehmenden Kliniken dokumentierten Patientinnen stieg von 763 im Jahr 2004 auf 928 in 2016. Dies entspricht etwa 65 % der in 2016 in Deutschland neu diagnostizierten Patientinnen. Insgesamt wurden somit 3.512 Patientinnen in die QS-OVAR eingeschlossen, davon 2.522 Patientinnen (71,8 %) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzi-

<sup>1</sup> Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, Ev. Kliniken Essen-Mitte, Essen

<sup>2</sup> Zentrum für Gynäkologische Onkologie, Kiel

<sup>3</sup> Jerusalem Krankenhaus, Hamburg

<sup>4</sup> Frauenklinik, Charité, Berlin

<sup>5</sup> MMF, Dortmund

nom FIGO III/IV. Das mediane Alter lag insgesamt bei 67 Jahren und bei 23,6 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom lag ein Stadium FIGO IV vor. Die Rate an Zweit-Neoplasien lag bei 12,7 % und 32,4 % hatten eine relevante Komorbidität nach Einschätzung des behandelnden Arztes (Tab. 1).

Die Rate der makroskopischen Kompletresektionen stieg von 33,3 % in 2004 auf 50,7 % in 2016 (OR 1,89; 95%-KI 1,47–2,35;  $p < 0,001$ ). In 2016 lag die Rate an Primäroperationen bei 85,1 % (9,7 % Intervall-OP und 5,2 % keine OP). Die Rate an Patientinnen mit einem Tumorrest von  $>1$  cm ging im gleichen Zeit-

### Charakteristika der Patientinnen nach QS-OVAR-Kohorten

Faktor n (%)	2004	2008	2012	2016	Gesamt
<b>Alter (Jahre)</b>					
Median (Range)	65 (30–90)	68 (19–91)	67 (31–96)	67 (29–91)	67 (19–96)
<b>Stadium</b>					
FIGO III	392 (74,1)	505 (80,4)	515 (75,3)	516 (75,8)	1928 (76,4)
FIGO IV	137 (25,9)	123 (19,6)	169 (24,7)	165 (24,2)	594 (23,6)
<b>Allgemeinzustand</b>					
ECOG 0/1	371 (70,1)	454 (72,3)	503 (73,5)	522 (76,7)	1.850 (73,4)
ECOG $>1$ oder unbekannt	158 (29,1)	174 (27,7)	181 (26,5)	159 (23,3)	672 (26,6)
<b>Zweitkarzinom</b>					
ja	67 (12,7)	61 (9,7)	102 (14,9)	90 (13,2)	320 (12,7)
<b>Therapierelevante Komorbidität</b>					
ja	143 (27,0)	223 (35,5)	246 (36,0)	205 (30,1)	817 (32,4)
<b>Histologie</b>					
HG serös	349 (66,0)	471 (75,0)	550 (80,4)	590 (86,6)	1.960 (77,7)
LG serös	14 (2,6)	18 (2,9)	18 (2,6)	7 (1,0)	57 (2,3)
HG endometrioid	36 (6,8)	32 (5,1)	26 (3,8)	15 (2,2)	109 (4,3)
LG endometrioid	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	6 (0,2)
klarzellig	14 (2,6)	12 (1,9)	18 (2,6)	16 (2,3)	60 (2,4)
muzinös	25 (4,7)	20 (3,2)	15 (2,2)	18 (2,6)	78 (3,1)
andere	89 (16,8)	74 (11,8)	55 (8,0)	34 (5,0)	252 (10,0)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HG = high-grade, LG = low-grade

Tab. 1

raum von 42,1 % auf 28,8 % zurück (Abb. 1).

Die Applikation der Kombinationschemotherapie aus Platin und Taxan stieg in demselben Zeitraum von 83,1 % auf 89,9 % (OR 1,32; 95%-KI 1,02–1,70;  $p=0,034$ ). Die Anwendung des Angiogenese-Hemmers Bevacizumab als primäre Erhaltungstherapie hat von 54,0 % im Jahr 2012 auf 67,3 % im Jahr 2016 zugenommen (OR 1,76; 95%-KI 1,38–2,23;  $p<0,001$ ) (Abb. 2).

Insgesamt zeigte sich im zeitlichen Verlauf eine Verbesserung bezüglich des PFS. Während dieses in 2004 im Median bei 12,7 Monaten lag, war es im Jahr 2016 mit 20,7 Monaten 8 Monate länger bzw. stieg das 2-Jahres-PFS von 26,8 % auf 43,2 % an (Abb. 3 auf S. 185).

Der etablierte Prognosefaktor des operativen Ergebnisses konnte im Gesamtkollektiv bestätigt werden. Das mediane PFS lag bei Komplettresektion bei 26,4 Monaten, bei einem Tumorrest von 1–10 mm bei 15,6 Monaten und bei Tumorrest  $>1$  cm bei 10,8 Monaten ( $p<0,001$ ). Die weitere Subgruppenanalyse zeigte, dass sich in allen Subgruppen definiert nach Tumorrest über die Zeit eine Verbesserung im PFS zeigte (Abb. 4 auf S. 186). Dies zeigte sich z. B. bei einem Tumorrest von  $>1$  cm mit einer Verbesserung von einem medianen PFS von 8,6 auf 13,4 Monate ( $p<0,001$ ) und bei Komplettresektion mit einem Anstieg von 21,9 auf 29,1 Monate ( $p=0,013$ ).

### Diskussion

Die Qualitätssicherungserhebung QS-OVAR liefert seit 20 Jahren repräsentative Daten über die Behandlung von Patientinnen mit Eierstockkrebs in Deutschland. Die QS-OVAR, welche eine freiwillige Qualitätssicherung von gynäkologischen Kliniken darstellt, ist mit einer Teilnehmerate in 2016 von 60 % aller Kliniken in Phase I ( $n=478$  Antworten aus 794 Kliniken) und 30,8 % in Phase II ( $n=244$ )

### OP-Qualität in den QS-OVAR-Kohorten 2004, 2008, 2012 und 2016

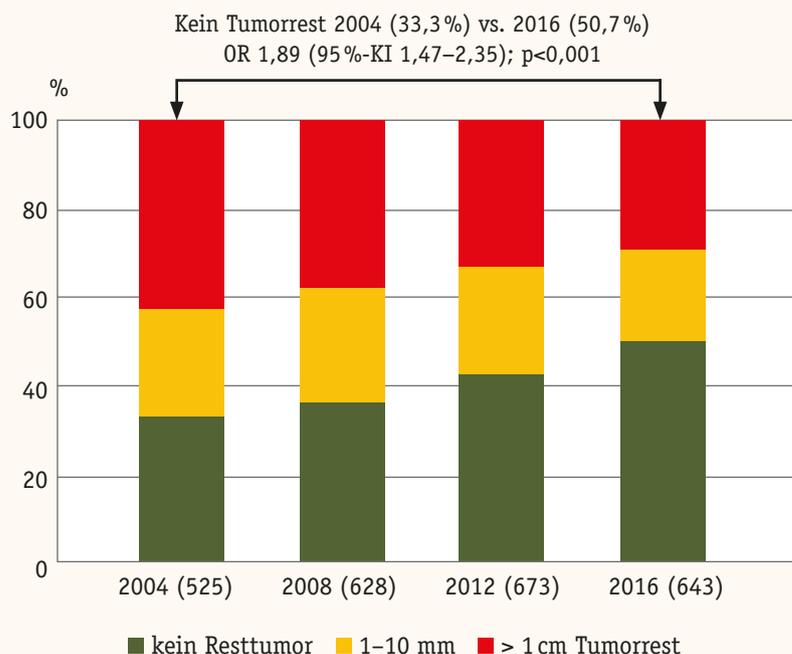


Abb. 1

### Primäre Systemtherapie bei Ovarialkarzinom FIGO III/IV

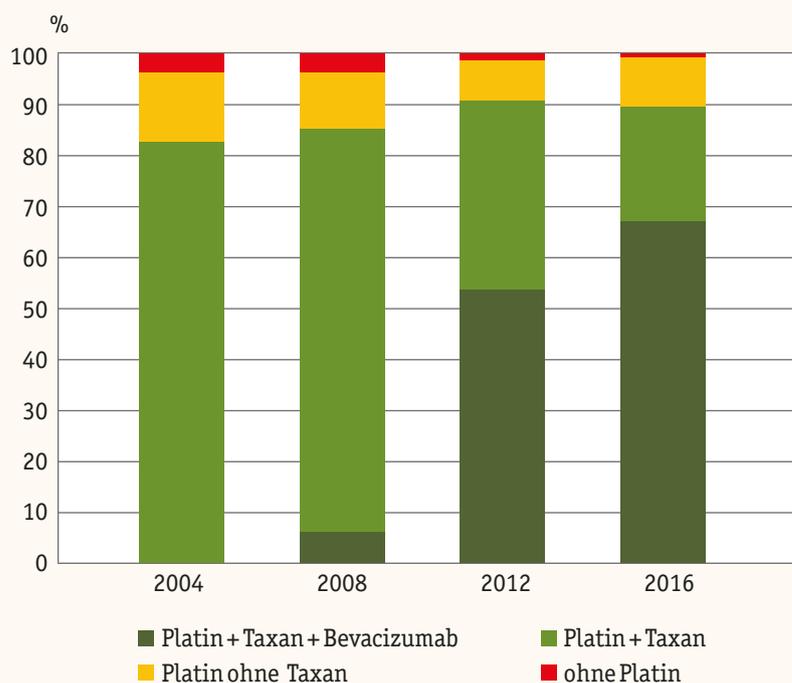


Abb. 2

in Deutschland ein national etabliertes Instrument zur Qualitätssicherung.

In den letzten Jahren konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl wichtige Aspekte wie die Qualität des operativen Stagings bei frühem Ovarialkarzinom als auch die operativen Ergebnisse verbessert werden konnten (6). Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war nun weniger die Fokussierung auf einzelne Prozeduren als vielmehr die Untersuchung zum Outcome unserer Patientinnen bei Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Da die Daten zum Gesamtüberleben der QS-OVAR 2016er-Kohorte noch unreif sind, wurde hier das 2-Jahres-PFS als Zielkriterium analysiert.

Das mediane Alter lag bei 67 Jahren und ist somit vergleichbar mit dem mittleren Alter von 70 Jahren, das vom Robert Koch-Institut (RKI) für Deutschland anhand der Krebsregister angegeben wird. Bisher nicht flächendeckend berichtet ist der Allgemeinzustand, welcher in der QS-OVAR bei 73 % der Patientinnen mit gut bis sehr gut angegeben wird, und auch die Rate an Zweitkarzinomen, die etwa bei 12 % liegt. Interessanterweise liegt bei etwa einem Drittel eine therapierelevante Komorbidität vor. Bezüglich der histologischen Klassifizierung zeigt sich im Verlauf eine Zunahme der Diagnose high-grade seröses Karzinom bei gleichzeitiger Abnahme anderer histologischer Subtypen, was sicherlich als Zeichen der zunehmenden pathologischen Expertise gewertet werden kann.

Erfreulicherweise zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der Rate an makroskopischen Komplettresektion auf zuletzt 50 % bei mit 85 % hohem Anteil an primären Operationen. Diese Daten sind im internationalen Vergleich als sehr gut zu bewerten. In der CHORUS-Studie (Großbritannien) mit einer operativen Fragestellung lag diese bei 17 %, in der SOLO-1-Studie (überwiegend USA), in der Patien-

### Progressionsfreies Überleben – Gesamtkollektiv über alle Kohorten

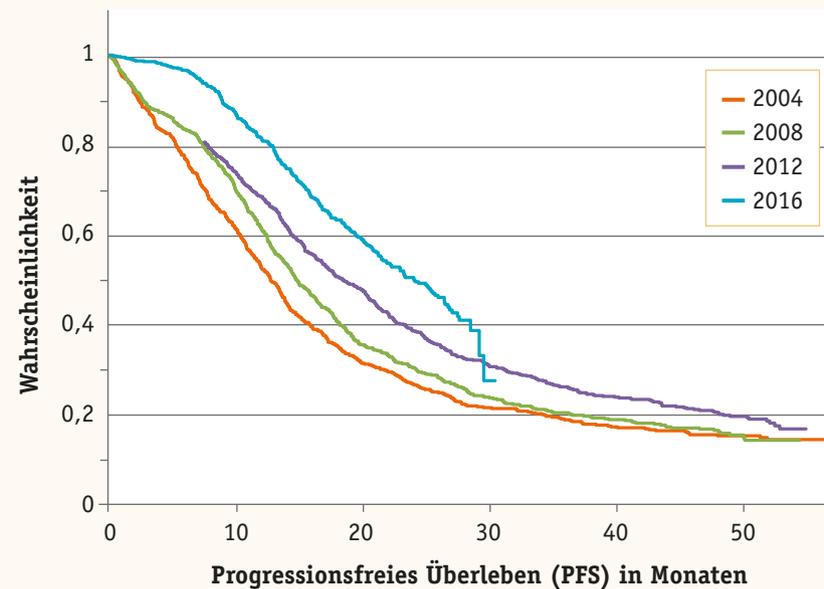


Abb. 3

tinnen nach erfolgreich abgeschlossener Primärtherapie teilnehmen konnten, lag diese bei 47 %. Einzelne Zentren haben Komplettresektionsraten von 70–75 % berichtet (7). Für eine Zertifizierung durch die European Society of Gynecologic Oncology als Zentrum für die Behandlung des Ovarialkarzinoms wird eine Komplettresektionsrate von mindestens 50 % gefordert. Insofern ist die operative Qualität der an der QS-OVAR teilnehmenden Kliniken als gut einzustufen.

Bezüglich der Wahl der primären Systemtherapie erhielten in 2016 etwa 90 % der Patientinnen die empfohlene Standardtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. Da diese Kombinationschemotherapie jedoch wegen der Verträglichkeit nicht allen Patientinnen gegeben werden kann (höheres Alter, Komorbidität), ist dann eine entsprechende platinbasierte Monotherapie indiziert, die zuletzt dann auch etwa 10 % erhielten. Seit 2011 in Deutschland neu zugelassen ist die Addition von Bevacizumab zur Kombinationschemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. Bereits

in 2012 wurde diese bei 54 % aller Patientinnen eingesetzt und in 2016 bei 67 % aller Patientinnen. Wenn man nur die Patientinnen berücksichtigt, bei denen auch die Grundvoraussetzung für die Bevacizumabgabe, die Durchführung der Kombinations-Chemotherapie vorlag, liegt die Rate sogar bei 75 %. Somit ist die Qualität der optimalen Systemtherapie in Deutschland unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Fragilität, Kontraindikationen für Bevacizumab (z. B. frische Lungenembolie, Wundheilungsstörung) und anderem sehr hoch sowohl für die Kombinations-Chemotherapie als auch für die Addition von Bevacizumab.

Bezüglich des PFS zeigte sich eine Verbesserung seit 2004 über jede QS-OVAR-Kohorte. Während in den Kohorten 2004, 2008 und 2012 die Verbesserung in einer Aufspaltung der Kurven erst nach einem halben Jahr sichtbar wird, bei gleichbleibenden etwa 10 % Risiko für Rezidiv bzw. Tod frühzeitig nach der Diagnosestellung, zeigte sich in 2016 erstmals auch in den frühen Monaten ein ver-

ringertes Risiko. Dieser Effekt hielt auch weiterhin an und resultiert aktuell in einem medianen PFS von 24,1 Monaten verglichen mit 12,7 Monaten in 2004. Insbesondere erfreulich ist, dass der Effekt einer Verbesserung der Prognose sich unabhängig vom postoperativen Tumorrest zeigt. Welche Effekte bzw. Maßnahmen können dafür verantwortlich sein?

### ■ Verbesserte OP

Die Rate an operativen Komplettresektionen hat sich im Beobachtungszeitraum erhöht, damit verbunden ist eine Verbesserung der Prognose. Dieser Effekt wurde bereits in mehreren Publikationen für einzelne Zentren

gezeigt (8, 9). Für die in 2016 geringere Rate an frühen Ereignissen scheint nicht nur eine bessere operative Radikalität ursächlich zu sein, sondern auch ein verbessertes postoperatives Management. Zu erwähnen sind hier die neuen Ansätze im „Routinemanagement“ (Stichwort ERAS (10)) wie auch eine Verbesserung im Komplikationsmanagement.

### ■ Verbesserte Systemtherapie

Platin/Taxan war bereits in 2004 flächendeckend etabliert. Die hier beobachtete Steigerung von 6 % kann einen Effekt zeigen, dieser wird jedoch „überschaubar“ sein. Schwer zu erfassende Faktoren wie verbessertes Management bei der Applikation der

Systemtherapie und auch ein entsprechendes optimiertes Komplikationsmanagement könnten ebenfalls mitverantwortlich sein. Neu hinzugekommen ist die Option der Gabe von Bevacizumab in 2011 (11, 12), welches auch sehr kurz nach Einführung den meisten Patientinnen angeboten wurde. Dieses kann sehr wohl dazu beigetragen haben, die PFS-Ergebnisse zu verbessern.

### ■ Studienteilnahme

Bereits in vergangenen Arbeiten zur QS-OVAR konnte gezeigt werden, dass die Therapie in Studienkliniken mit einem besseren Outcome verbunden ist (13). Die Rate an in teilnehmenden Studienzentren behandelten

## Progressionsfreies Überleben in Subgruppen

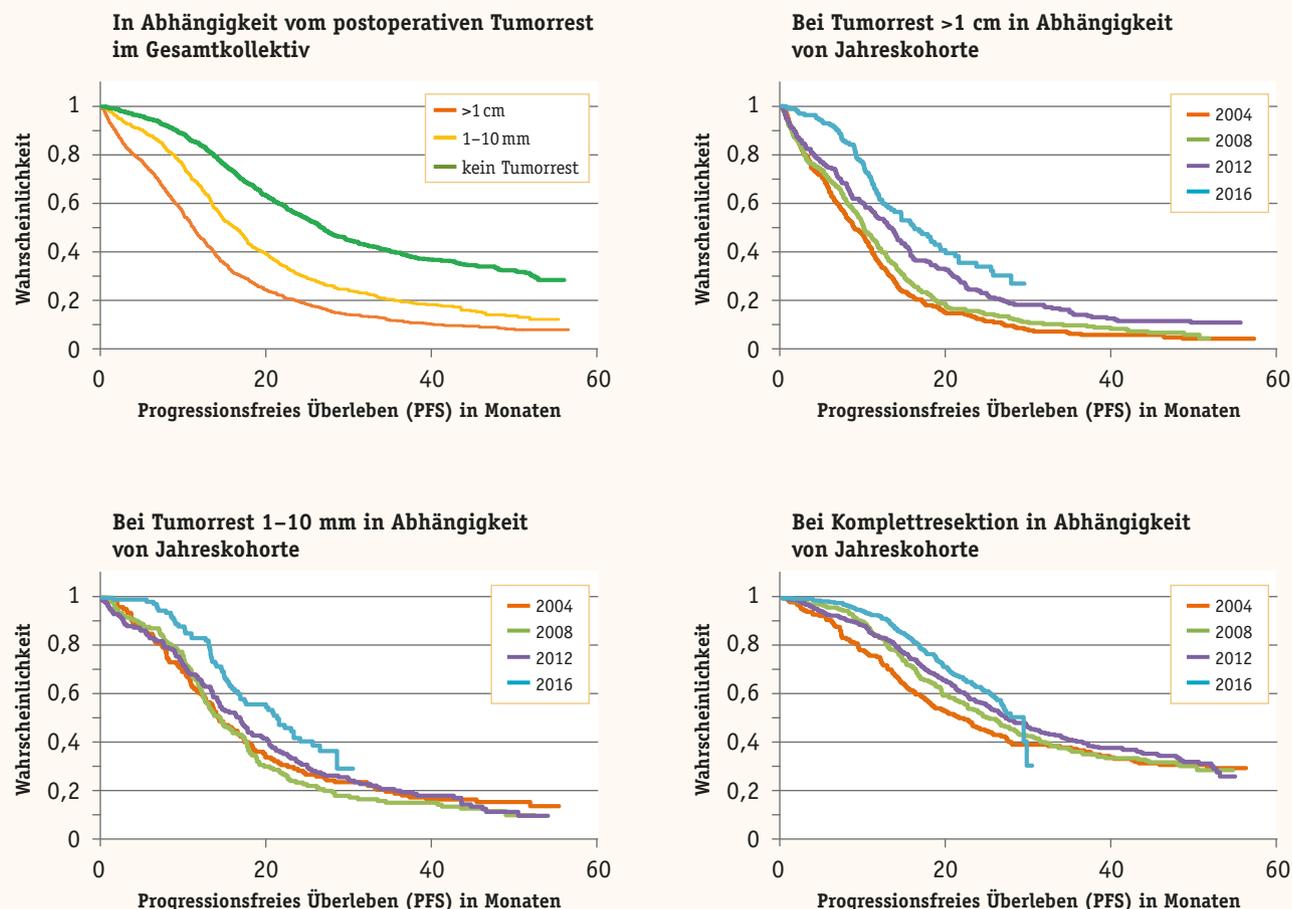


Abb. 4



Patientinnen an der QS-OVAR lag in 2004 bei 56,0 % und in 2016 bei 66,2 %. Damit erscheint ein Effekt durch eine deutlich höhere Rate an Patientinnen, die in Studienkliniken behandelt werden, als sehr gut möglich. Insgesamt ist die Teilnahme an der QS -OVAR unter allen Kliniken in Deutschland, die an Studien der AGO Studiengruppe bzw. NOGGO teilnehmen, erfreulich hoch. In 2016 haben sich 90 % aller Studienkliniken beteiligt, während die Rate bei Kliniken, die nicht an Studien teilnehmen, bei 53 % lag.

### ■ Zentralisierung/Zertifizierung

Eine Zentralisierung hat anhand der QS-OVAR-Daten in Deutschland ebenfalls stattgefunden. In 2004 wurden 35 % aller dokumentierten Patientinnen in Kliniken mit mehr als 24 Ovarialkarzinom-Operationen pro Jahr behandelt und in 2016 dann 46 %. Zugenommen hat die Rate an „super-high volume“-Kliniken mit mehr als 48 OPs/Jahr.

Hier stieg die Rate an behandelten Patientinnen von 10 % auf 22 %. Die Zertifizierung als Gynäkologisches Krebszentrum durch die Deutsche Krebsgesellschaft ist seit der 2012er-Kohorte flächendeckend etabliert. Insofern können die hier geforderten Strukturen wie Tumorkonferenzen, Morbiditätskonferenzen und vieles mehr sehr wohl einen positiven Einfluss gehabt haben, erklären aber kaum den ersten Anstieg zwischen 2004 und 2008. Insgesamt ist die Teilnehmerate an der QS-OVAR durch die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren mit 89 % optimierbar, insbesondere, da diese zusätzliche Einladungsmails erhalten hatten im Vergleich zu den nicht zertifizierten Kliniken. Nach dem aktuellen Auditbericht der DKG (14) lag in den zertifizierten Zentren in 2017 die Komplettresektionsrate bei 70,6 % bei einer medianen Anzahl von 12(!) Fällen pro Jahr mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Für die Zertifizierung durch die ESGO wird eine absolute Minimalzahl von 20 gefordert.

Mehrere Zentren dokumentierten eine Komplettresektionsrate von 100 % und insgesamt hatten 25 % eine Komplettresektionsrate von 83 % oder höher. Die höchste bisher jemals von einem internationalen Expert-Center publizierte Rate lag bei 85 % in einer Serie von 163 Patientinnen, die 1998 publiziert wurde. Eine Rate über 80 % bei konsekutiven Patientinnen wurde seither von keiner anderen Klinik mehr berichtet (15). Da die im Rahmen der Zertifizierung dokumentierten Daten hier doch Fragen aufwerfen, erscheint es schwierig, eine Prognoseverbesserung, die in der QS-OVAR beobachtet wurde, mit den vorliegenden Daten der DKG-Zentren zu begründen.

### ■ Selektion durch Teilnahme an QS-OVAR

Da die Teilnahme an der QS-OVAR eine freiwillige Maßnahme ist, kann man nur spekulieren, wie die Daten in Kliniken sind, die nicht an der QS-OVAR teilnehmen. Da eine Teilnahme an der QS-OVAR für die Kliniken auch Interesse an der Gynäkologischen Onkologie bzw. auch an der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom voraussetzt, ist eher nicht davon auszugehen, dass in nicht teilnehmenden Kliniken die Daten besser sind. Die Rate an Krankenhäusern, die sich an der Phase II der QS-OVAR beteiligt haben, lag in 2004 bei 245 (22,1 %) aller angefragten und war in 2016 bei 244 (30,7 %).

Zusammenfassend konnte für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in den an der QS-OVAR teilnehmenden Zentren eine klinisch relevante Verbesserung des PFS gezeigt werden. Somit sollte allen Patientinnen geraten werden, die richtige Klinik über [www.eierstock-krebs.de](http://www.eierstock-krebs.de) zu identifizieren. Hier ist eine Suchmaschine verfügbar zur Identifikation aller Kliniken in Deutschland, die an der QS-OVAR teilnehmen. Des Weiteren sind hier Infos zu Studienteilnahme und Zertifizierung verfügbar. Weitere Analysen sind geplant, wenn für die

2016er Kohorte reife Daten zum Gesamtüberleben als harten Endpunkt vorliegen. Diese sind für das Jahr 2021 zu erwarten.

Die Durchführung der QS-OVAR wurde finanziell unterstützt von *Roche, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim* und *Essex*.

## Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de)

### Interessenkonflikte

P.H. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen wissenschaftliche Tätigkeiten, Fortbildung und Kongresse sowie Verbindungen zu Unternehmen, Patente, Tantiemen vorliegen. M.K. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen wissenschaftliche Tätigkeiten sowie Fortbildung und Kongresse vorliegen.

J.S. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen wissenschaftliche Tätigkeiten, Fortbildung und Kongresse sowie Verbindungen zu Unternehmen, Patente, Tantiemen vorliegen.

F.H. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen Fortbildung und Kongresse sowie Verbindungen zu Unternehmen, Patente, Tantiemen vorliegen.

A.d.B. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen Fortbildung und Kongresse sowie Verbindungen zu Unternehmen, Patente, Tantiemen vorliegen.

J.P. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen wissenschaftliche Tätigkeiten, Fortbildung und Kongresse sowie Verbindungen zu Unternehmen, Patente, Tantiemen vorliegen.

C.L. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen Unternehmen, Patente, Tantiemen sowie wissenschaftliche Tätigkeiten vorliegen.

### Für die Autoren



PD Dr. med.

**Philipp Harter**

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie

Ev. Kliniken Essen-Mitte

Henricistraße 92

45136 Essen

[p.harter@kem-med.com](mailto:p.harter@kem-med.com)