

A. du Bois^{1,2}
J. Rochon³
C. Lamparter⁴
J. Pfisterer^{2,5}

Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001

*The Quality Assurance Program of the AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR):
Pattern of Care and Reality in Germany 2001*

Zusammenfassung

Ziel: Analyse der Versorgungsstruktur und Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland. Untersuchung inwieweit die Therapieleitlinien umgesetzt werden, sowie Beschreibung von Prognosefaktoren. **Methode:** 2. nationale Erhebung der Patientinnen mit histologisch gesichertem epithelialen Ovarialkarzinom mit Diagnose im 3. Quartal 2001. Beschreibung der operativen und systemischen Therapie beim frühen (FIGO I–IIA) und fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV). Univariate und multivariate Analyse von Prognosefaktoren. **Ergebnisse:** Mit 476 Patientinnen wurden mehr als ein Drittel aller in QIII in Deutschland diagnostizierten Ovarialkarzinome analysiert. Beim frühen Ovarialkarzinom erhielten nur 35,5% der Patientinnen eine Behandlung gemäß den deutschen Therapieleitlinien. Beim fortgeschrittenen Karzinom konnte bei 61,4% der Tumor komplett oder bis auf maximal 1 cm durchmessende Reste reseziert werden. Die empfohlenen Platin-Paclitaxel-Chemotherapie erhielten etwa $\frac{3}{4}$ aller Patientinnen mit Stadium FIGO IIB–IV. In der multivariaten Analyse waren fortgeschrittenes Stadium, schlechter Allgemeinzustand, Co-Morbidität, Alter über 65 Jahre, Aszites, postoperativer Tumorrest und eine Therapie unter Standardniveau signifikant mit schlechteren Überlebenschancen assoziiert. **Schlussfolgerung:** Die Umsetzung der Therapieleitlinien in Deutschland unterliegt einer erheblichen Heterogenität und ist insgesamt zu gering. Diese Analyse zeigt Felder auf, in de-

Abstract

Purpose: To evaluate pattern and quality of care for ovarian cancer in Germany and analyze adherence to treatment guidelines as well as prognostic factors for survival. **Methods:** Nationwide survey including patients with histological proven invasive epithelial ovarian cancer diagnosed in the third quarter 2001 including descriptive analysis of pattern of surgical care and systemic treatment in early (FIGO I–IIA) and advanced (FIGO IIB–IV) ovarian cancer and both univariate and multivariate analysis of prognostic factors. **Results:** 476, representing more than one third of all patients diagnosed in QIII 2001 in Germany were included. Standard care according to German guidelines was provided to only 35.5% of patients with early ovarian cancer. Optimal debulking was reported for 61.4% patients with FIGO stages IIB–IV. Recommended platinum-paclitaxel chemotherapy was given to 3 out of 4 patients in advanced disease. Multivariate analysis showed advanced stage, poor performance status, comorbidity, ascites, postoperative tumor residuals, and less than standard care to be associated with inferior survival. **Conclusions:** Adherence to treatment guidelines showed remarkable variety among German hospitals indicating options and need for improvement.

Institutsangaben

- ¹Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, HSK Wiesbaden, Germany
²Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Organkommission OVAR, Germany
(Mitglieder s. Anhang)
³Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS), Universität Marburg, Germany
⁴MMF Marktforschung GmbH Herdecke, Germany
⁵Frauenklinik Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andreas du Bois · Direktor der Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie ·
Dr. Horst Schmidt Klinik (HSK) · Ludwig-Erhard-Str. 100 · D-65199 Wiesbaden · Germany ·
Fax: +49/611/43 26 72 · E-mail: dubois.hsk-wiesbaden@uumail.de

Bibliografie

Zentralbl Gynakol 2005; 127: 9–17 · © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG
DOI 10.1055/s-2005-836289
ISSN 0044-4197

nen Verbesserungen möglich, aber auch dringend erforderlich sind.

Schlüsselwörter

Ovarialkarzinom · Versorgungsstruktur · Versorgungsqualität · Therapieleitlinie

Key words

Ovarian neoplasm · pattern of care · quality of care · guideline

Einleitung

Ovarialtumoren sind mit 7437 Neudiagnosen jährlich das siebthäufigste Malignom und nach dem Mammakarzinom der am häufigsten zum Tode führende gynäkologische Tumor der Frau in Deutschland [1]. Unter dem Sammelbegriff der malignen Ovarialtumoren verbergen sich so unterschiedliche Entitäten wie Keimzelltumoren, Stromazell-Tumoren, Sarkome und epitheliale Tumoren. Letztere beinhalten neben den invasiven (eigentlichen) Karzinomen des Kōlomepithels auch die so genannten Borderline-Tumoren („low malignant potential“). Für Deutschland gibt es keine verlässlichen Angaben zur Verteilung der verschiedenen Typen. Legt man die US-amerikanischen Daten zugrunde, so sind 78,7% der malignen Ovarialtumoren invasive Karzinome [2]. Dies entspräche einer jährlichen Inzidenz von 5853 Neudiagnosen für Deutschland.

Die Ergebnisse der Therapie des Ovarialkarzinoms haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Im europäischen Vergleich hat sich Deutschland gemessen an den alters-adjustierten 5-Jahres-Überlebensraten von Platz 8 von 17 Ländern (EURO-CARE-2) [3] auf den 6. Rang von 22 Ländern verbessert (EURO-CARE-3) [4] – bei alleiniger Berücksichtigung der Länder, die an beiden Untersuchungen teilgenommen haben ergibt sich immer noch eine Steigerung um 3 Ränge mit einer Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate um 7,8%. Dennoch ist Deutschland, insbesondere gemessen an den Ressourcen, die ins Gesundheitssystem fließen, nicht dort, wo es sein müsste. Was sind die Gründe hierfür?

Die unterschiedlichen Ergebnisse in Europa reflektieren weder unterschiedliche ökonomische Stärken, noch korrelieren sie mit unterschiedlichem Zugang zum Versorgungssystem. Auch ethnische Unterschiede, die als bedeutsam in den USA beschrieben wurden [5], können nicht verantwortlich gemacht werden. Faktoren, die Therapiequalität beeinflussen können, sind Grad der Zentralisierung [6, 7], Grad der Studienteilnahme [8, 9] und der Grad, in dem die verfügbaren Standards in der klinischen Routine umgesetzt werden. Die Therapieleitlinien beim Ovarialkarzinom sind sich weltweit sehr ähnlich und stehen auch für Deutschland zur Verfügung [10]. Inwieweit diese in Deutschland umgesetzt werden, war bis dato nicht bekannt.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Organkommission OVAR, hat 1999 ein Aktionsprogramm mit dem Ziel der Verbesserung der Versorgung beim Ovarialkarzinom gestartet. Teile dieses Programms sind die Herausgabe und Aktualisierung der Leitlinien [10], zweijährige State-of-the-Art-Symposien [11] und landesweite Untersuchungen zur Versorgungsqualität. Letztere wurde erstmals für Patientinnen mit Diagnose in 2000 durchgeführt [9, 12] und wurde für Patientinnen mit

Diagnose eines invasiven Ovarialkarzinoms im dritten Quartal 2001 wiederholt. Dabei untersuchte Phase I die Versorgungsstruktur, Phase II die Patientinnen und Tumor-assoziierte Prognosefaktoren und die Rate der Umsetzung von Standards in der klinischen Realität. Diese Analysen sind Inhalt der vorliegenden Arbeit. Eine zweite Analyse wird den Einfluss von Klinik-Charakteristika auf die Versorgungsqualität untersuchen. Teile dieser Daten wurden auch in einer anderen Arbeit verwendet [13].

Methode

In Phase I wurden im Oktober 2002 alle 1123 gynäkologischen Abteilungen in Deutschland angeschrieben und gebeten neben Angaben zur Klinik (z. B. Versorgungsstufe) die Anzahl der im Jahr 2001 neu diagnostizierten Ovarialkarzinome zu berichten. Die Teilnahme an Studien der beiden großen kooperativen Studiengruppen in Deutschland wurde erfasst: AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom mit 312 assoziierten Zentren (www.ago-ovar.de) und Nord-Ost-deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie mit 99 Zentren (www.noggo.de). Ein zweites Anschreiben wurde an 346 Kliniken in Bundesländern verschickt, in denen das vorher definierte Quorum der Antworten nicht erreicht wurde. In Phase II wurde allen Kliniken, die sich zur Dokumentation ihrer Patientinnen bereit erklärt hatten, die Dokumentationsbögen zugesandt. Diese wurden zusammen mit anonymisierten OP-Berichten und Histologiebefunden gesammelt. Zuvor geschulte Monitore gaben die Daten ein und eine der Autorinnen (C. L.) führte Plausibilitäts- und Vollständigkeits-Tests durch. Die Daten wurden mit den OP-Berichten und Histologiebefunden plausibilisiert und Rückfragen geklärt. Unklare Fälle wurden anhand der Originalunterlagen von einem Autor (A. d. B.) geprüft. Die Validität der Datenextraktion wurde anhand einer Zufallsstichprobe von 5% der Datensätze unabhängig von einer beim Ovarialkarzinom erfahrenen Datenmanagerin (G. Elser, Leiterin des AGO-Studiensekretariats Wiesbaden) überprüft. Eine follow-up-Erhebung wurde 2 Jahre nach Abschluss des Diagnosezeitraums in Q III 2003 durchgeführt. Hierbei wurden nur Daten zum Überleben erhoben. Die Überlebenszeit wurde als Intervall von der histologisch gesicherten 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) Längsschnittlaparotomie, (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 Lymphonodektomie (LNE). TAH und BSO wurden nicht gefordert bei Patientinnen jünger als 50 Jahre und mit hochdifferenzierten (G1) FIGO-IA-Tumoren, die prinzipiell die Option für eine organerhaltende OP haben.

Aufgrund der Imponderabilitäten einer retrospektiven Dokumentation wurden das Kriterium Omentektomie auch dann als erfüllt angesehen, wenn nur eine partielle Entfernung dokumentiert war. Bei den Peritonealbiopsien wurde jede Lokalisation akzeptiert, auch wenn die Leitlinien explizit Biopsien aus Becken, Mittelbauch und Zwerchfell empfehlen. Als LNE wurde jede Lymphonodektomie unabhängig von der Anzahl und Lokalisation (pelvin oder para-aortal) der entfernten Lymphknoten akzeptiert, da die Berichte nicht immer differenzieren ließen, aus welcher Lokalisation die Lymphknoten entfernt wurden. Als Standard der systemischen adjuvanten Therapie des frühen Ovarialkarzinoms wurde definiert: (1) keine Chemotherapie bei FIGO-IAG1-Tumoren und (2) die Durchführung einer Platintherapie über mindestens 4 Zyklen bei allen anderen Patientinnen. Es wurden Monotherapien und Kombinationen, sofern sie Platin enthielten, als den Standard erfüllend gewertet. Aufgrund der nicht immer vollständigen Angaben zur Anzahl der Zyklen wurden in dieser Untersuchung alle Platintherapien unabhängig von der Zyklenzahl als Standard gewertet.

Als Standard in der operativen Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO IIB–IV wurde die Debulking-Operation mit Ziel der größtmöglichen Tumorresektion angesehen. Da die Wahl der einzelnen operativen Schritte von der eingeschätzten Operabilität abhängt, wurde kein Panel aus geforderten OP-Schritten definiert, sondern die einzelnen OP-Anteile nur deskriptiv ausgewertet. Der postoperative Tumorrest wurde nach den Kategorien 0 mm, entsprechend makroskopischer Tumorfreiheit, 1–10 mm und > 10 mm ausgewertet. Die Angaben bezogen sich auf den maximalen Durchmesser der größten belassenen Tumoraläsion.

Die Leitlinie empfiehlt für die Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Nur für diese Auswertung wurden alle Kombinationen eines Platins, Carbo- oder Cisplatin, mit einem Taxan, Paclitaxel oder Docetaxel, 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), Co-Morbidität definiert als Vorliegen einer Erkrankung, welche der Therapeut als die Auswahl oder Durchführung der Therapie beeinflussend bewertete, und anamnestische Zweitkarzinome. Als Variablen der Tumorerkrankung wurden FIGO-Stadium, Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp und das Vorhandensein von Aszites > 500 ml erhoben.

Erhobene Klinik-Charakteristika waren „hospital-volume“ definiert über die Anzahl der pro Jahr operierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Versorgungsstufe und Studienteilnahme. Der Einfluss dieser Klinik-Variablen auf das Outcome wurde in einer zweiten Analyse untersucht.

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programmsystem SPSS for Windows Version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Häufigkeiten wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests verglichen. 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 Variablenselektion 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 Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigte. Da in der multiplen Regression kein zusätzlicher Faktor als prognostisch relevant identifiziert wurde, basierte die Variablenauswahl auf den univariaten Analysen. Die endgültige Schätzung des Effektes von Therapiequalität erfolgte in zwei Schritten: In Modell 1 ohne Berücksichtigung des Faktors Tumorrest, in Modell 2 mit Berücksichtigung der Tumorrestgröße. Die p-Werte in den Cox-Analysen basieren auf den jeweiligen Likelihood-Ratio-Tests. Alle statistischen Tests wurden zum α -Niveau von 0,05 durchgeführt.

Ergebnisse

481 der 1123 angeschriebenen Kliniken (42,8%) haben geantwortet. Die geringste Beteiligung fand sich in Rheinland-Pfalz (33% aller Kliniken), die höchste in Bremen (71%). Die Beteiligung schwankte zwischen 94% in Kliniken der Zentral-/Maximal-Versorgung und 36% bei den Krankenhäusern der Grund- und Regel-Versorgung. 23 von 481 Kliniken (5%) gaben an 24+ Pat./Jahr zu behandeln, 50 Kliniken (10%) gaben 12–23 Pat./Jahr an und 205 Kliniken (43%) behandelten 1–11 Pat./Jahr; 38 Abteilungen (13%) hatten keine Ovarialkarzinome behandelt. Die verbliebenen 443 Kliniken gaben an, 5 272 Ovarialkarzinom in 2001 behandelt zu haben, entsprechend 90% aller jährlich in Deutschland zu erwartenden Neudiagnosen.

Die regionale Verteilung der Kliniken, die an Phase II teilnahmen, findet sich mit Namen und Ort der Kliniken im Internet (<http://www.eierstock-krebs.de>). Es nahmen überproportional Kliniken mit höheren Fallzahlen teil. Die 165 teilnehmenden Zentren repräsentieren nur 15% aller Kliniken in Deutschland, gaben aber an, jährlich 2 682 Patientinnen behandelt zu haben; das entspricht 48% aller erwarteten Neudiagnosen. Die Streuung der Fallzahlen je Klinik war 1–81 Pat./Jahr, die mittlere jährliche Fallzahl betrug 16 Patientinnen (= 4 pro Quartal). Dagegen war die mittlere Zahl der in Quartal III de facto dokumentierten Patientinnen mit 2,9 entsprechend 11,5/Jahr etwas niedriger.

Von den Kliniken in Phase II wurden 517 individuelle Patientinnen dokumentiert. 28 mussten ausgeschlossen werden, da das Diagnosedatum vor Juli 2001 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 Nachbeobachtungsdauer der lebenden Patientinnen betrug 23,8 Monate.

Zweitmalignome wurden von 68 Patientinnen (14,3%) berichtet. Ein Viertel der Patientinnen litt an relevanter Co-Morbidität; die

meist genannten Diagnosen waren Herz-Kreislauf-Erkrankung, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen/Gerinnungsstörungen und Nieren- oder Lungen-Erkrankungen. Die Mehrzahl hatte bereits bei Diagnose ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Tab. 1). 54 Patientinnen hatten bereits ein Stadium FIGO IV. Allerdings war bei 41 % ein maligner Pleuraerguss die einzige das Stadium FIGO IV definierende Manifestation der Erkrankung.

Eine Erst-Operation erhielten 422 Patientinnen, bei 54 (11,3 %) wurde mehr als 1 Operation im Rahmen der Primärbehandlung durchgeführt. Interdisziplinäre Operationen wurden bei 145 Patientinnen (30,5 %) durchgeführt, dabei war in 97 % die Viszeral- oder Allgemein Chirurgie beteiligt. Details zur Chemotherapie wurden für 369 Patientinnen dokumentiert. Die Therapie wurde bei 24,9 % stationär, bei 16,5 % tagesklinisch und bei 42,3 % ambulant durchgeführt; keine Angaben hierzu lagen bei 16,3 % vor.

Frühes Ovarialkarzinom FIGO I–IIA

124 Patientinnen litten an einem frühen Ovarialkarzinom FIGO I–IIA; davon hatten 7 ein FIGO IAG1 und waren jünger als 50 Jahre. Keine dieser Patientinnen entschied sich für eine organerhaltende Operation.

Ein komplettes Staging wurde nur bei 15 der 124 Patientinnen (12,1 %) durchgeführt. Dieser Prozentsatz ist eher noch zu optimistisch, da die Kriterien für den Standard des Stagings „weich“ definiert wurden. Beispielsweise wurden beim Lymphknoten-Staging in 47 % histologisch nur pelvine Lymphknoten beschrieben. Berücksichtigt man, dass bei retrospektiven Analysen ge-

entlich ein Item nicht dokumentiert wird und nimmt an, dass alle Patientinnen mit bis zu 1 fehlendem Item einigermaßen adäquat gestaged wurden, so traf das auf 53 Patientinnen (42,7 %) zu. Bei mehr als einem Drittel der Patientinnen musste das Staging mit 3 oder mehr fehlenden Items als suboptimal bezeichnet werden (Abb. 1). Tab. 2 listet die Items auf, die nicht durchgeführt wurden. Zwei der 3 am häufigsten fehlenden OP-Schritte waren die Entnahme von Peritonealbiopsien, nicht durchgeführt bei 68,5 % der Patientinnen, und die zytologische Untersuchung, nicht gemacht bei 35,5 %. Beide Schritte erfordern weder besondere operative Fertigkeiten, noch stellen sie für Patientinnen eine Belastung dar. Am zweithäufigsten, bei nahezu der Hälfte aller Patientinnen, wurde keine Lymphonodektomie 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 68 Patientinnen (65,4 %) auch eine solche. Bei 2 Patientinnen wurde keine platinhaltige

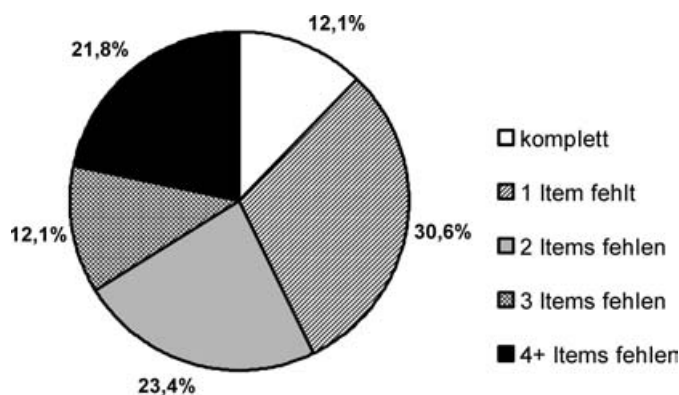


Abb. 1 QS-OVAR2001; Komplettheit des operativen Stagings beim Ovarialkarzinom FIGO I–IIA (124 Pat.) in Deutschland: Gewertete Items: (1) Längsschnitt, (2) Hysterektomie, (3) Adnexektomie, (4) Zytologie, (5) Peritoneal-PE, (6) Lymphknoten-Staging, (7) Omentektomie und (8) komplette Tumorresektion (2+3 nicht gewertet bei der Pat. mit Option der Fertilitätserhaltung – FIGO IA G1 < 50 Jahre).

Tab. 1 Patientinnen-Charakteristika

	alle 476 Pat.	Bemerkungen
Alter (mittel; Jahre)	63	range: 20–97 Jahre
Anteil 65+ Jahre (%)	45	
Allgemeinzustand (%)		
ECOG 0	42	
ECOG 1	36	
ECOG 2+	21	
Co-Morbidität (%)	24	Herz-Kreislauf 84 % Diabetes mellitus 25 % Gefäße/Gerinnung 19 % Niere/Lunge je 14 %
Zweit-Malignom (%)	14	Mamma 39 % Uterus 35 % Kolon 12 %
Stadium (%)		
FIGO I	24	49 % FIGO IC
FIGO II	8	
FIGO III	56	82 % FIGO IIIC
FIGO IV	11	
Grading (%)		keine Angabe bei 7 %
G1	13	
G2	35	
G3/4	45	
Histologie (%)		
pap.-serös	69	
endometroid	11	
mukinös	8	
andere	12	undiff., Brenner, Transitional-Zell-Ka
Aszites 500+ ml (%)	40	

ECOG: Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group

Tab. 2 Fehlende Items des operativen Stagings bei Ovarialkarzinom FIGO I–IIA (% der Pat. bei denen der jeweilige Schritt durchgeführt wurde)

	% von 124 Pat.
Peritonealbiopsien ¹	68,6
Lymphknoten ²	46,8
Zytologie	35,5
Omentum majus ³	26,6
Längsschnitt	17,7
Hysterektomie ⁴	12,1
bilaterale Adnexektomie ⁴	8,1
komplette Tumorresektion	6,5

¹ Becken und/oder Mittelbauch und/oder Zwerchfell

² pelvine und/oder para-aortale Lymphknoten (unabhängig von der Anzahl)

³ Omentektomie oder Biopsie omentum majus

⁴ ausschließlich Pat. mit HE und/oder Adnexektomie. in der Anamnese ausschließlich Pat. < 50 J. mit FIGO IAG1

Therapie eingesetzt. Von den 66 Patientinnen mit Platintherapie waren bei 53 mindestens 4 Zyklen dokumentiert.

Zusammengenommen erhielten nur 84 von 124 Patientinnen (67,7%) mit frühem Ovarialkarzinom dem Standard entsprechend keine oder eine adjuvante Platintherapie.

Für die kombinierte Analyse von operativem Staging und Systemtherapie als „Standardbehandlung“ beim frühen Ovarialkarzinom wurden alle Patientinnen gewertet, bei denen maximal 1 operatives Item fehlte und die mindestens 1 Zyklus Platin erhalten hatten. Diese „weichen“ Kriterien wurden nur bei 44 der 124 Patientinnen (35,5%) erreicht. Dementsprechend erhielten 64,5% aller Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom eine Substandard-Therapie.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums sind 11 der 124 Patientinnen (8,9%) verstorben. Von diesen war nur 1 Patientin gemäß Standard behandelt worden.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV

352 Patientinnen wurden im FIGO Stadium IIB–IV diagnostiziert. Eine Längsschnitt-Laparotomie, Hysterektomie und Adnexektomie wurde in etwa 80% durchgeführt. Ein peritoneales Debulking wurde noch bei zwei Dritteln beschrieben. Lymphonodektomien wurden bei 38% dokumentiert, davon bei etwa der Hälfte der Patientinnen ausschließlich pelvin. Weitergehende OP-Schritte wurden bei weniger als einem Viertel der Patientinnen berichtet (Tab. 3).

Der postoperative Tumorrest korrelierte erwartungsgemäß mit dem FIGO-Stadium (Abb. 2). Kein makroskopischer Tumorrest im Stadium FIGO IB–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.

Eine Chemotherapie war für 53 Patientinnen nicht dokumentiert. 9 Patientinnen hatten sie abgelehnt, 1 Patientin war vorher verstorben, 2 waren umgezogen und für 41 konnten die Kliniken trotz nochmaliger Anfrage keine Angaben machen. Von den 299 Patientinnen mit FIGO IIB–IV und Angaben zur Chemotherapie, erhielten 232 (77,6%) eine dem Standardregime Carboplatin-Paclitaxel ähnliche Chemotherapie, davon 4 Patientinnen (1,7%) Platin-Docetaxel. Platin erhielten 93,3% aller Patientinnen, davon 7,9% als Monotherapie. Eine Platinkombination ohne Taxan bekamen insgesamt 8,4% und nicht-platinhaltige Regime wurden bei 20 Patientinnen (6,7%) eingesetzt.

Gesamtüberleben und Prognosefaktoren

Im Beobachtungszeitraum sind 147 Patientinnen (30,9%) verstorben; davon 136 mit Stadium FIGO IIB–IV. Der postoperative Tumorrest hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebens-Wahrscheinlichkeit beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Abb. 3). Nur 18 von 117 Patientinnen ohne Tumorrest (15,4%), aber 34 von 99 mit Tumorrest 1–10 mm (34,3%) und 84 von 136 mit Tumorrest > 1 cm (61,8%) waren nach 2 Jahren bereits verstorben (Logrank-Test $p < 0,0001$). In der univariaten Analyse bei allen Patientinnen zeigte sich ebenso ein signifikanter Effekt für den postoperativen Tumorrest und zwar sowohl wenn die

Tab. 3 OP-Schritte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in Deutschland 2001

durchgeführte Op-Schritte	% von 352 Pat. im Stadium IIB–IV	Bemerkungen
Längsschnitt	93,2	jeweils „Maximum“ bei > 1 Primär-OP
Adnexektomie bds. ¹	83,9	+ unilaterale Adnektomie 6,0%
Hysterektomie ¹	79,3	+ suprazervikale HE 1,4%
Omentektomie	73,6	infrakolisch 54,5% infragastral 19,2% + Netz-TE/PE in 16,2%
Peritoneum ²	65,1	Becken/Douglas 59,4% para-kolisch 30,4% Zwerchfell 16,8%
Lymphonodektomie	37,8	pelvin + para-aortal 17,9% nur pelvin 17,6% nur para-aortal 2,3% Anzahl entfernter LK (mittel, range): pelvin: 17,0 (1–56) para-aortal 9,1 (1–41)
Darmresektion	22,2	mit Anlage Anus Praeter 2,3% + Appendektomie 11,9%
Splenektomie	1,7	
Leber-Teilresektion	1,4	
Resektion am Harntrakt	1,1	
Bauchdeckenresektion	0,9	
TE nicht regionäre LK ³	0,9	
Magen-Teilresektion	0,9	
Pankreas-Teilresektion	0,3	
Resektion Omentum minus	0,3	

¹ inkl. Pat. mit vorangehender HE und/oder Adnexektomie

² inkl. TE, PE und flächige Deperitonealisierung

³ regionäre Lymphknoten (LK): inguinal, pelvin und para-aortal (inkl. parakaval, inter-aorto-kaval)

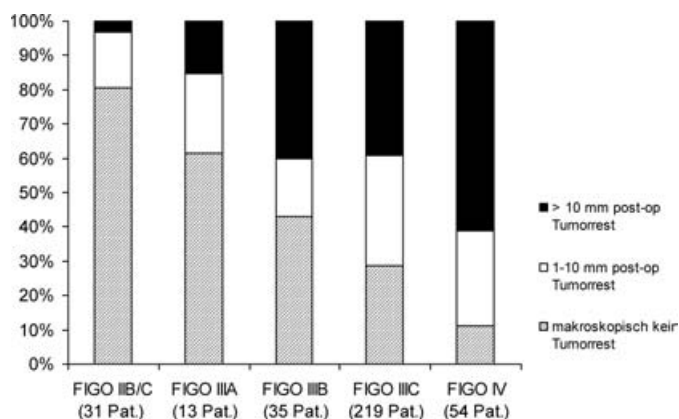


Abb. 2 QS-OVAR 2001; FIGO-Stadium und postoperativer Tumorrest beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV ($p < 0,0001$).

komplette Resektion (Tumorrest = 0 cm) analysiert wurde (HR 6,41; 95% KI 4,16–9,87; $p < 0,0001$), als auch beim Vergleich von „optimalem Debulking“ (Tumorrest ≤ 1 cm) versus Tumorrest > 1 cm (HR 5,10; 95% KI 3,66–7,10; $p < 0,0001$). Dagegen hatte die Anamnese mit einem Zweitmalignom keinen Einfluss auf das Überleben ($p = 0,111$). Für fortgeschrittenes Stadium, All-

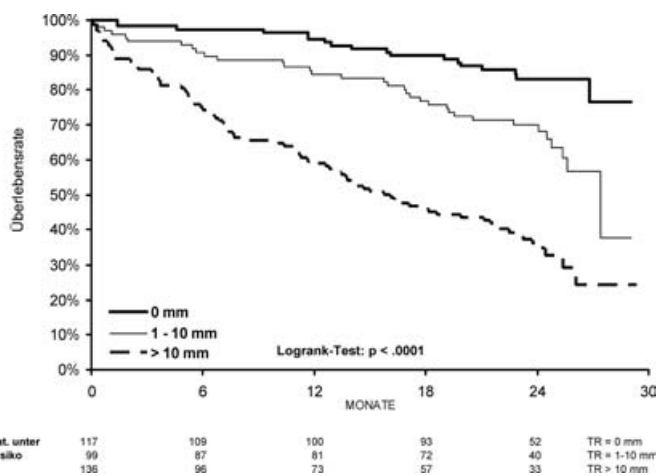


Abb. 3 QS-OVAR 2001; Kaplan-Meier-Überlebenskurven beim Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV nach postoperativem Tumorrest.

Tab. 4 Univariate Analyse Prognosefaktoren für Überleben beim invasiven Ovarialkarzinom in Deutschland 2001

Faktoren		Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Stadium	FIGO IA-IIA	1		
	FIGO IIB-IV	5,38	2,91-9,94	<0,0001*
post-OP Tumorrest	≤ 1 cm	1		
	> 1 cm	5,10	3,66-7,10	<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*
Co-Morbidität	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*
Therapiequalität	Standard	1		
	Sub-Standard	2,59	1,86-3,60	<0,0001*
Differenzierung	G 1/2 o. unbekannt	1		
	G 3/4	1,61	1,16-2,23	0,004*
Histologie-Typ	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

* markierte signifikante Ergebnisse; Likelihood-Ratio-Test

gemeinzustand ECOG ≥ 2, Alter ≥ 65 Jahre, Co-Morbidität, Aszites > 500 ml, Differenzierungsgrad G 3/4 und papillär-seröser Histotyp wurde in den univariaten Analysen jeweils ein signifikanter negativer Einfluss auf die Überlebenschance beobachtet (Tab. 4). Ebenso zeigte bei univariater Analyse die Durchführung einer Therapie nach Standard, definiert als Kombination von operativem Staging mit 0/1 fehlenden Items und platinhaltiger adjuvanter Therapie (oder keiner Therapie bei FIGO IA/G1) beim frühen Ovarialkarzinom oder Platin-Taxan-Therapie beim fortgeschrittenen Karzinom, gegenüber einer Sub-Standard-Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (HR 2,59; 95% KI 1,86-3,60; p < 0,0001; Abb. 4). 276 der 476 Patientinnen (58,0%) erhielten den so definierten Standard. Der signifikante

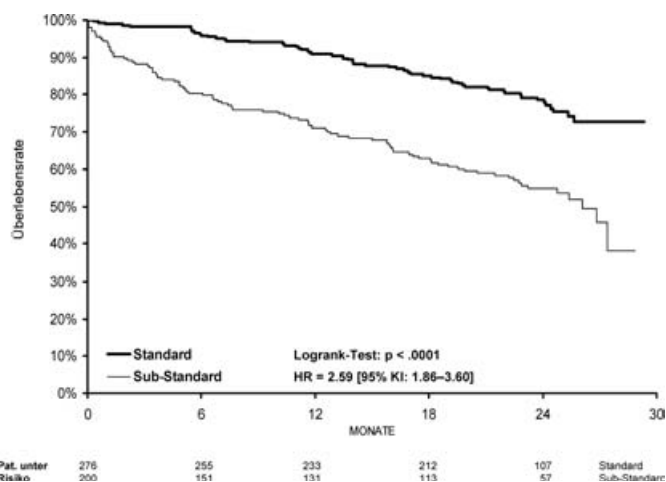


Abb. 4 QS-OVAR 2001; Kaplan-Meier-Überlebenskurven beim Ovarialkarzinom in Abhängigkeit von der Therapiequalität (Standard versus Sub-Standard). Standard definiert beim frühen Ovarialkarzinom mit maximal 1 fehlenden Item des operativen Stagings und platinhaltiger Therapie bei FIGO IA>G1-IIA, beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom durch Wahl eines Chemotherapieregimes mit Platin und Taxan.

Effekt einer Therapie nach Standard zeigte sich auch in getrennten Analysen für Patientinnen mit „optimalem Debulking“ (Tumorrest ≤ 1 cm) und mit Tumorrest > 1 cm (Abb. 5).

Die endgültige Modellbildung umfasste zwei Schritte. In das erste Modell wurden alle signifikanten Faktoren aus den univariaten Analysen mit Ausnahme des postoperativen Tumorrestes aufgenommen, in Modell 2 wurde zusätzlich die Variable Tumorrest einbezogen. Modell 1 unterstellt, dass der Tumorrest keine biologische Größe ist, sondern vom Operateur abhängt. Da die Durchführung einer Standardtherapie auf jeden Fall ein Merkmal der Klinik ist, wird so vermieden, dass die Variable Tumorrest die Variable Standardtherapie maskiert. In Modell 2 wird angenommen, dass die Größe des postoperativen Tumors vom Therapeuten abhängige Größe ist und deshalb wie die biologischen Variablen betrachtet wird. Die Wahrheit liegt wahrscheinlich dazwischen. In der multivariaten Analyse ohne Berücksichtigung des Faktors Tumorrest (Modell 1) wurden FIGO-Stadium, Allgemeinzustand, Aszites, Co-Morbidität und Standardtherapie als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert (Tab. 5). Alter, Grading und histologischer Subtyp zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Bei Hinzunahme des Tumorrestes als Variable (Modell 2) wurde dieser als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt. Daneben blieben auch Standardtherapie und die zuvor identifizierten biologischen Variablen als unabhängige signifikante Faktoren erhalten (Tab. 5).

Diskussion

Die QS-OVAR 2001 demonstriert nach QS-OVAR 2000 [12] erneut die hohe Bereitschaft der Gynäkologie, an eigenverantwortlich von der wissenschaftlichen Fachgesellschaft durchgeführten Qualitätssicherungsprogrammen teilzunehmen. Diese Daten sind bedeutsam, da es in Deutschland weder verlässliche Daten zur Versorgungsstruktur noch ein flächendeckendes Tumorregister mit Outcome-Daten beim Ovarialkarzinom gibt, was leider auch für andere solide Tumoren zutrifft.

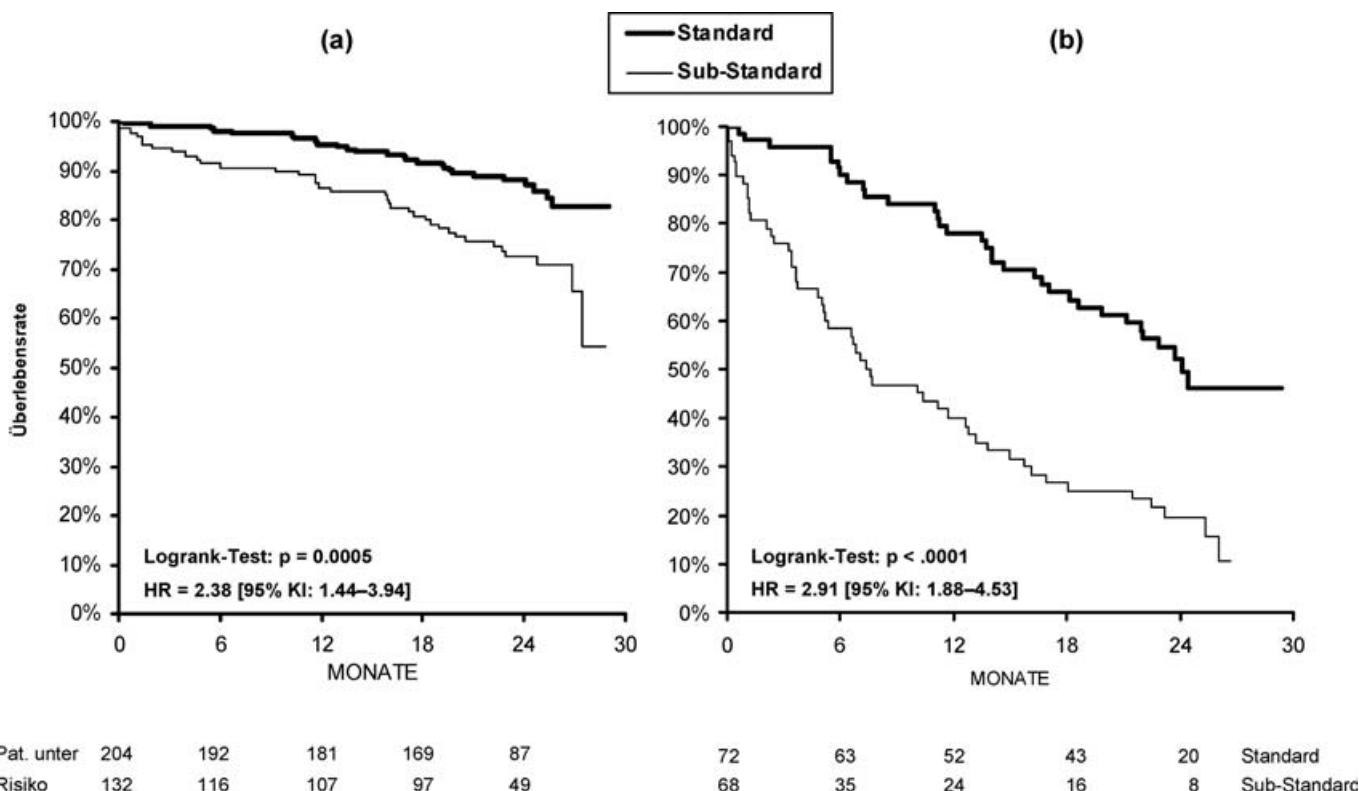


Abb. 5 QS-OVAR 2001; Kaplan-Meier-Überlebenskurven beim Ovarialkarzinom mit (a) optimalem Debulking (Tumorrest ≤ 1 cm) und (b) bei Patientinnen mit postoperativem Tumorrest > 1 cm, jeweils in Abhängigkeit von der Therapiequalität (Standard versus kein Standard = Sub-Standard).

38 (13%) der teilnehmenden kleineren Abteilungen gab an, keine Ovarialkarzinome zu behandeln. Hochgerechnet würde das bedeuten, dass in 1021 Kliniken in Deutschland Ovarialkarzinome behandelt würden. Bei 5 853 Patientinnen pro Jahr würde das einem Mittelwert von 2,8 Operationen pro Jahr und Klinik entsprechen. In dieser Erhebung gaben jedoch nur 92 von 481 Kliniken (19%) an weniger als 4 Ovarialkarzinome in 2001 behandelt zu haben. Dies spricht für einen Teilnahme-Bias zugunsten von Kliniken mit überdurchschnittlich hohen Fallzahlen und/oder eine Unterrepräsentation von Kliniken, die keine Ovarialkarzinome therapieren. Dies zeigt auch, dass in Deutschland bereits eine gewisse Zentralisierung vorhanden ist. Dazu passt, dass die teilnehmenden Kliniken, „nur“ 15% aller gynäkologischen Abteilungen in Deutschland, allein schon 48% aller Ovarialkarzinome behandeln. Die Tatsache, dass diese Studie nicht als repräsentativ bezüglich der Kliniken angesehen werden kann, ändert nichts daran, dass sie durchaus das Bild der in Deutschland behandelten Patientinnen widerspiegelt, denn es wurden mehr als ein Drittel aller Ovarialkarzinome des Beobachtungszeitraums eingeschlossen.

Gegen eine Patientenselektion spricht auch, dass die Charakteristika keine Auffälligkeiten aufweisen und mit Angaben aus epidemiologischen Tumorregistern vergleichbar sind [14, 15].

Nahezu jede 6. Patientin berichtete ein Zweitmalignom und jede 4. litt an einer nicht malignen Begleiterkrankung, die vom Behandelnden als relevant eingestuft wurde. Beide Kriterien gelten häufig als Ausschlusskriterien für klinische Studien. Die Frequenz in der diese Kriterien beobachtet werden zeigen auf, dass

Standards, die i. d. R. Evidenz-basiert auf Studien beruhen, für ein relevant großes Kollektiv nur auf Extrapolierung beruhen. Mindestens ein Drittel der Patientinnen können für Studien aufgrund von Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt werden. Solche Extrapolierungen sollten kritisch hinterfragt werden, denn es ist bekannt, dass sich Patienten in Studien signifikant von Patienten, die nicht in Studien aufgenommen wurden unterscheiden [16, 17]. Beim Ovarialkarzinom konnte gezeigt werden, dass nicht in Studien aufgenommene Patientinnen sich nicht nur durch Zweitmalignome unterscheiden, sondern auch signifikant älter und in schlechterem Allgemeinzustand waren [18].

Die Versorgungsqualität beim Ovarialkarzinom in Deutschland ist heterogen und diese Analyse zeigt Bereiche auf, die dringend einer Optimierung bedürfen.

Einer der kritischsten Punkte ist das operative Staging, insbesondere beim frühen Ovarialkarzinom. Die Problem der Umsetzung von Standards in die klinische Realität beim Staging wurde schon in den 80er-Jahren in den USA beschrieben [19] und erst kürzlich wurde die Bedeutung des kompletten Stagings für die Prognose beim frühen Ovarialkarzinom bestätigt [20]. Die Sub-Analyse zum operativen Staging in Deutschland zeigt, dass bei der Mehrzahl der Patientinnen dies nicht durchgeführt wird. Hinzu kommt, dass auch die indizierte adjuvante Chemotherapie nur 2 von 3 Patientinnen erhielten. Die Diskussion dieser Probleme in den USA führte dazu, dass der Anteil der Patientinnen mit adjuvanter Therapie von 36% in 1991 [21] auf 72% in 1996 [22] stieg. Entsprechend lag der Anteil der nach Standard behandelten Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom in den USA schon

Tab. 5 Multivariate Analyse (Cox-Modell) der Prognosefaktoren für Überleben beim invasiven Ovarialkarzinom in Deutschland 2001. (Modell 1) ohne und (Modell 2) mit Einschluss der Variablen Tumorrest in das Modell

Modell 1		Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Stadium	FIGO IA–IIA	1		
	FIGO IIB–IV	4,93	2,57–9,46	<0,0001*
Therapiequalität	Standard	1		
	Sub-Standard	2,63	1,76–3,94	<0,0001*
Aszites	≤ 500 ml	1		
	> 500 ml	2,05	1,44–2,92	<0,0001*
Allgemeinzustand	ECOG 0/1	1		
	ECOG > 1	1,97	1,30–2,98	0,001*
Co-Morbidität	keine	1		
	vorhanden	1,61	1,11–2,32	0,012*
Alter	< 65 Jahre	1		
	≥ 65 Jahre	1,43	0,93–2,19	0,103
Histologie	andere	1		
	pap.-serös	1,25	0,84–1,87	0,264
Grading	G 1/2 o. unbekannt	1		
	G 3/4	1,06	0,76–1,48	0,717

Modell 2		Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Stadium	FIGO IA–IIA	1		
	FIGO IIB–IV	3,48	1,77–6,83	0,0001*
post-OP Tumorrest	≤ 1 cm	1		
	> 1 cm	2,63	1,83–3,76	<0,0001*
Therapiequalität	Standard	1		
	Sub-Standard	2,60	1,76–3,87	<0,0001*
Allgemeinzustand	ECOG 0/1	1		
	ECOG > 1	1,83	1,20–2,79	0,005*
Aszites	≤ 500 ml	1		
	> 500 ml	1,78	1,25–2,54	0,001*
Co-Morbidität	keine	1		
	vorhanden	1,49	1,03–2,15	0,034*
Alter	< 65 Jahre	1		
	≥ 65 Jahre	1,34	0,88–2,04	0,179
Histologie	andere	1		
	pap.-serös	1,23	0,83–1,83	0,302
Grading	G 1/2/ o. unbekannt	1		
	G 3/4	1,10	0,79–1,53	0,590

* statistisch signifikant; Likelihood-Ratio-Test

1996 [23] um etwa 10% verglichen mit den von uns beobachteten 35,5% in Deutschland 2001.

Die korrekte Therapie des frühen Ovarialkarzinoms sowohl operativ als auch systemisch ist weniger kompliziert und kostenintensiv als vergleichbare Standards beim fortgeschrittenen Karzinom. Außerdem besteht bei diesen Patientinnen die höchste Chance für Kuration. Möglicherweise ist ein Problem, dass die frühen Ovarialkarzinome recht selten auftreten und sich auf viele Kliniken verteilen. Dafür spricht, dass die am häufigsten nicht durchgeführten Schritte des Stagings nicht an operativem Können oder Infrastruktur scheitern, sondern „einfach vergessen“ werden oder auf fehlendem Wissen beruhen. Diesem Problem könnte durch Fortbildung und/oder Meldung an ein zentrales Register begegnet werden; möglichst mit Rückfragesystem.

Möglicherweise mitverantwortlich für die Defizite in der Versorgungsqualität beim frühen Ovarialkarzinom ist auch, dass bis Ende 2002 in Deutschland keine Studie offen war, in die diese Patientinnen eingebracht werden konnten. Deshalb hat die AGO-Studiengruppe seit 2002 ihre Studien auch für Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom geöffnet. Die Bedeutung der Studienteilnahme auf die Versorgungsqualität wurde bereits bei der ersten nationalen Erhebung der AGO-Organisationskommission OVAR beschrieben [9]. Für die Rolle von kooperativen Studien im Rahmen der Bewusstseins-schaffung spricht auch, dass die Ergebnisse beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in Deutschland im internationalen Vergleich deutlich besser sind. In diesem Bereich konnte in den letzten 10 Jahren eine vitale Studienlandschaft aufgebaut werden und mehr als 20% aller Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom werden derzeit in Deutschland in Studien aufgenommen [24]. Mehr als 90% der 2001 diagnostizierten Patientinnen erhielten im Stadium FIGO IIB/IV Platin und mehr als 75% erhielten den aktuellen Standard Platin-Paclitaxel. Diese Zahlen sind vergleichbar zu Erhebungen sowohl in den USA [24] als auch in Europa [25]. Auch die operativen Ergebnisse mit einer Rate an so genanntem „optimal debulking“ und Tumorrest ≤ 1 cm von über 60% nähern sich den von amerikanischen Gynäko-Onkologen geschätzten erreichbaren 70% [26].

Das beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erreichte darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Versorgungsqualität dringend einer Verbesserung bedarf und noch sehr heterogen ist. Die Umsetzung des Standards in klinische Realität ist eine der herausragenden noch nicht befriedigend gelösten Aufgaben unseres Faches. Das gilt sowohl für die Operation als auch für die Chemotherapie. Unsere Beobachtung, dass Patientinnen, die nach Standard behandelt wurden, unabhängig vom Tumorrest einen Überlebensvorteil haben, bedeutet, dass beide Faktoren, Operationsergebnis und Wahl des Therapieregimes unabhängig voneinander einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Erkrankung haben. Dies ist sowohl für die Planung des Curriculums der Schwerpunkt-Weiterbildung Gynäkologische Onkologie, als auch für die Fortbildungsaktivitäten der Studiengruppen zu beachten, denn es können nur dann optimale Ergebnisse erreicht werden können, wenn beide Modalitäten optimal beherrscht und auch eingesetzt werden. Keinesfalls können Defizite in einem Bereich durch die andere Therapieform ausgeglichen werden.

Die AGO-Organisationskommission OVAR wird zusammen mit den kooperativen Studiengruppen in Deutschland ihr Aktionsprogramm zu weiterer Verbesserung der Therapie beim Ovarialkarzinom fortsetzen und eine QS-OVAR 2003 ist bereits geplant.

Danksagung

Die AGO Organisationskommission OVAR dankt allen teilnehmenden Institutionen, die auf der Internetseite <http://www.eierstockkrebs.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-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (<http://www.noggo.de>) für die Unterstützung beim Abgleich der Daten zur Studienteil-

nahme und der Erfassung der Versorgungslandschaft der deutschen Krankenhäuser. Bei letzterem unterstützte uns auch Frau Dr. Petra Ortner, 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-Organisationskommission OVAR bedankt sich ganz besonders auch bei Bristol-Myers-Squibb München für die kontinuierliche Unterstützung des Qualitätssicherungsprogramms.

Anhang

Mitglieder der AGO-Organisationskommission OVAR und Teilnehmer an der Qualitätssicherung, sowie den Planungen und inhaltlichen Diskussionen waren neben den Autoren (A. d. B. u. J. P.) in alphabetischer Reihenfolge: P. Breitbach (Neunkirchen), A. Burges (München), G. Emons (Göttingen), A. Hasenburger 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. Ortmann (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 Organisationskommission 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 (eds). Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-3 study. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): v1–v155
- 5 Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F et al. Ovarian cancer: Changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1120–1127
- 6 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
- 7 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
- 8 Stiller CA. Centralised treatment, entry to trials and survival. *Br J Cancer* 1994; 70: 352–362
- 9 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
- 10 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 Verlag, München 2000; pp 301–318
- 11 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Organisationskommission OVAR. Ovarialkarzinom State of the Art 2003.
- 12 du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L. Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage der Organisationskommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Krebsgesellschaft. *Gynäkologe* 2001; 34: 1029–1040
- 13 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
- 14 Koper NP, Kiemeny LALM, Massuger LFAG et al. Ovarian cancer incidence (1989–1991) and mortality (1954–1993) in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 387–393
- 15 Beard CM, Hartmann LC, Atkinson EJ et al. The epidemiology of ovarian cancer: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935–1991. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 14–23
- 16 Ward LC, Fielding JWL, 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: 943–950
- 17 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
- 18 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 (abstr). *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (Suppl): 130
- 19 McGowan L, Leshner LP, Norris HJ et al. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568–572
- 20 Trimbos JB, Vergote I, Bolis G et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113–125
- 21 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
- 22 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
- 23 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
- 24 du Bois A, Pfisterer J, Meier W, Wagner U for the AGO Ovarian Cancer Study Group. Improving first-line therapy for advanced ovarian cancer – the AGO Ovarian Cancer Study Group perspective. *Int J Gyn Cancer* 2003; 13 (Suppl): 169–171
- 25 McNally OM, Delaney E, Petty RD et al. Is optimal first-line chemotherapy deliverable in all newly diagnosed ovarian cancers? A population based study. *Br J Cancer* 2003; 89: 966–967
- 26 Eisenkop SM, Spirtos NM. What are current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001; 82: 489–497