

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)
der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann

Aus dem Tumorregister München (TRM)

Leitung: Prof. Dr. med. Jutta Engel, MPH



**Klinische Epidemiologie maligner gynäkologischer Tumoren.
Eine Analyse populationsbezogener Krebsregisterdaten am Beispiel
des Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms und
des Vulvakarzinoms.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Miriam Rottmann

aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jutta Engel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jakob Linseisen
PD Dr. Brigitte Rack

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2018

Eidesstattliche Versicherung

Rottmann, Miriam _____

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Klinische Epidemiologie maligner gynäkologischer Tumoren. Eine Analyse populationsbezogener Krebsregisterdaten am Beispiel des Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms und des Vulvakarzinoms.

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

_____München, 15.02.18_____

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	ii
Publikationsliste (kumulative Dissertation)	iii
1. Einleitung	1
1.1 Klinische Epidemiologie unter Verwendung von Daten aus der Krebsregistrierung.....	1
1.2 Klinische Epidemiologie maligner gynäkologischer Tumoren.....	3
1.2.1 Inzidenz und Mortalität.....	3
1.2.2 Prognosefaktoren.....	4
1.2.3 Therapie.....	6
1.3 Aktueller Forschungsstand zur klinischen Epidemiologie maligner gynäkologischer Tumoren	7
1.3.1 Beispiel Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom	7
1.3.2 Beispiel Vulvakarzinom	8
2. Zusammenfassung	10
2.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	10
2.2 Zusammenfassung in englischer Sprache.....	13
3. Veröffentlichungen	16
3.1 Veröffentlichung I – Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: A population-based comparison of the prognostic factors and outcomes.....	16
3.2 Veröffentlichung II – Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis	17
Literaturverzeichnis	18
Danksagung	21
Lebenslauf	22

Abkürzungsverzeichnis

CTx	-	Chemotherapie
dVIN	-	differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie
FIGO	-	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HR	-	Hazard Ratio
HPV	-	humaner Papillomavirus
k. A.	-	keine Angabe
KFRG	-	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
LGL	-	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
MCR	-	Munich Cancer Registry
OP	-	Operation
RKI	-	Robert Koch - Institut
RTx	-	Radiotherapie
RCTx	-	Radiochemotherapie
SLNB	-	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
TRM	-	Tumorregister München
uVIN	-	undifferenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie
VIN	-	vulväre intraepitheliale Neoplasie
WHO	-	World Health Organisation / Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	-	Zentrum für Krebsregisterdaten

Publikationsliste (kumulative Dissertation)

Rottmann M, Burges A, Mahner S, Anthuber C, Beck T, Grab D, Schnelzer A, Kiechle M, Mayr D, Pölcher M, Schubert-Fritschle G, Engel J.

Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes

J Cancer Res Clin Oncol 2017; [Epub ahead of print]

Rottmann M, Beck T, Burges A, Dannecker C, Kiechle M, Mayr D, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Engel J.

Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis

J Cancer Res Clin Oncol 2016; 142(6):1331-41

1. Einleitung

1.1 Klinische Epidemiologie unter Verwendung von Daten aus der Krebsregistrierung

Krebsregistrierung weltweit

Die Inzidenz von Krebserkrankungen steigt in vielen Ländern der Welt über die letzten Jahre kontinuierlich an. Globocan, ein Projekt der World Health Organisation (WHO), das weltweit die Inzidenz, Mortalität und Prävalenz von Krebserkrankungen schätzt, berichtet für das Jahr 2012 eine Inzidenz von 14,1 Mio. Krebsneuerkrankungen und 8,2 Mio. Krebstodesfällen (1).

Zur Erfassung der Daten zu Inzidenz und Mortalität ist die systematische Sammlung von Daten durch Krebsregister notwendig. Ein Krebsregister wird dabei definiert als *"an organization – with its own premises, resources, and personnel – for the systematic collection, storage, analysis, interpretation, and reporting of data on people with cancer"* (2). Die Qualität der Krebsregistrierung unterscheidet sich weltweit allerdings deutlich. Auch in Europa weisen nicht alle Länder eine flächendeckende Krebsregistrierung auf. Neben der fehlende Standardisierung der Datenerfassung ergeben sich in einigen Ländern Einschränkungen in der Datenqualität durch gesetzliche Bestimmungen (3).

Krebsregistrierung Deutschland

In Deutschland gilt es zwischen den epidemiologischen und klinischen Krebsregistern zu unterscheiden:

Ein epidemiologisches Krebsregister dient der Erfassung der Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen bezogen auf eine definierte Bevölkerung oder Region und ermöglicht so die Darstellung zeitlicher oder räumlicher Vergleiche. Die Erfassung der Krebsneuerkrankungen erfolgt in Deutschland je nach Bundesland zentral über epidemiologische Krebsregister oder über die Zusammenführung der Daten regionaler Krebsregister. Die Daten werden anschließend vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Schätzung der Inzidenzraten in Deutschland gesammelt und aufbereitet (4). Für die Berechnung der krebsbedingten Mortalität verwendet das RKI außerdem Daten des statistischen Bundesamtes (5).

Klinische Krebsregister erfassen darüber hinaus Daten zur medizinischen Versorgung und zum Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten. Dies erfordert die Sammlung und Zusammenführung von Daten aller beteiligten Versorgungsträger. In Deutschland gibt es im Moment noch keine

flächendeckende klinische Krebsregistrierung. Zur Umsetzung einer solchen wurde am 3. April 2013 im Rahmen des Nationalen Krebsplans als gesetzliche Grundlage das "*Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG)*" in Kraft gesetzt (6).

Tumorregister München

Das Tumorregister München (TRM) (7) ist ein bevölkerungsbezogenes klinisches Krebsregister, das 1978 gegründet wurde und mit einem Einzugsgebiet von inzwischen 4,8 Mio. Einwohnern (Stand Mai 2017) den Regierungsbezirk Oberbayern und einen Teil von Niederbayern umfasst (siehe Abbildung 1).

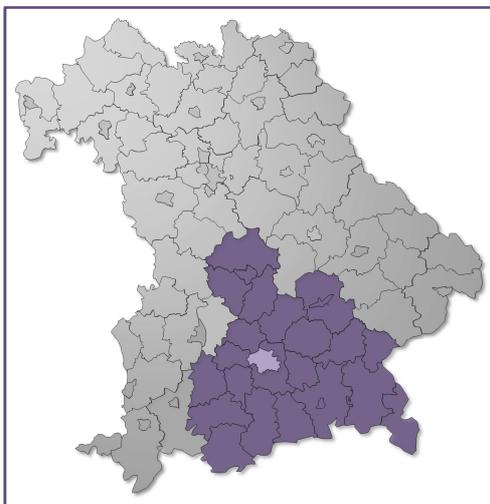


Abbildung 1: Bayern und Einzugsgebiet Tumorregister München, eigene Darstellung nach (7)

Als eines der derzeit sechs klinischen Krebsregister in Bayern (zukünftig eine der sechs Regionalstellen des Bayerischen Krebsregisters, geführt vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, LGL) dient es der Erfassung aller Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung, wohnhaft und/oder behandelt in der definierten Region. Die Zusammenarbeit mit kooperierenden Kliniken, pathologischen Instituten und radiologischen Einrichtungen des Einzugsgebiets ermöglicht die Abbildung komplexer Krankheitscharakteristika und Behandlungsabläufe der Patientinnen und Patienten. Zur Erfassung des Krankheitsverlaufs werden neben gemeldeten Rezidiven, Metastasen und Zweitmalignomen systematisch auch alle Todesbescheinigungen eingearbeitet.

1.2 Klinische Epidemiologie maligner gynäkologischer Tumoren

1.2.1 Inzidenz und Mortalität

Tabelle 1 zeigt einen Überblick der Kennzahlen zu Inzidenz und Mortalität invasiver gynäkologischer Tumoren nach Tumordiagnose für Deutschland und für das Einzugsgebiet des Tumorregisters München. Das Korpuskarzinom ist unter den gynäkologischen Krebserkrankungen der Tumor mit der höchsten Inzidenz. Trotz einer im Vergleich dazu niedrigeren Inzidenzrate, weist das Ovarialkarzinom die höchste Mortalität auf, erkennbar auch an den 5-Jahres-Überlebensraten. Das Vaginalkarzinom weist sowohl bezüglich Inzidenz, wie auch Mortalität, die niedrigsten Raten auf.

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität gynäkologischer Tumoren in Deutschland und im Einzugsgebiet des TRM

	Vulva		Vagina		Zervix		Korpus		Ovar	
	C51		C52		C53		C54*		C56	
	D	TRM	D	TRM	D	TRM	D	TRM	D	TRM
Neuerkrankungen **	3246	122	456	18	4667	248	11075	617	7503	401
Inzidenz (pro 100.000) **										
roh	7,9	5,2	1,1	0,8	11,3	10,5	26,9	26,1	18,2	17,0
standardisiert (Europa)	4,6	3,2	0,6	0,5	9,3	8,5	16,8	17,1	11,6	11,2
standardisiert (Welt)	3,3	2,2	0,4	0,3	7,4	6,6	11,7	11,9	8,3	8,1
relatives Überleben ***										
5-Jahres-Rate	69	70	----	52	68	71	80	82	41	45
Sterbefälle **	827	52	175	16	1617	101	2515	216	5646	250
Mortalität (pro 100.000) **										
roh	2,0	2,2	0,4	0,7	3,9	4,3	6,1	9,2	13,7	10,6
standardisiert (Europa)	0,9	1,0	0,2	0,4	2,6	2,9	3,0	4,7	7,5	6,2
standardisiert (Welt)	0,6	0,6	0,1	0,2	1,9	2,0	2,0	2,9	5,0	4,0

D=Deutschland (8) TRM=Tumorregister München (9) * D: C54/55 ** D/TRM: 2012 *** D laut RKI/ZfKD: 2011-2012, TRM: 2007-2014

Die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der altersstandardisierten Inzidenz gynäkologischer Tumoren für Deutschland und das Einzugsgebiet des Tumorregisters München seit dem Jahr 1998 (siehe Abbildung 2) zeigt einen leichten Rückgang der Neuerkrankungsrate bei Korpus-, Ovarial- und Zervixkarzinom. Ein Anstieg der Inzidenzrate lässt sich hingegen beim Vulvakarzinom beobachten. Die sehr niedrige Inzidenz des Vaginalkarzinoms zeigt keine Veränderung über die Jahre.

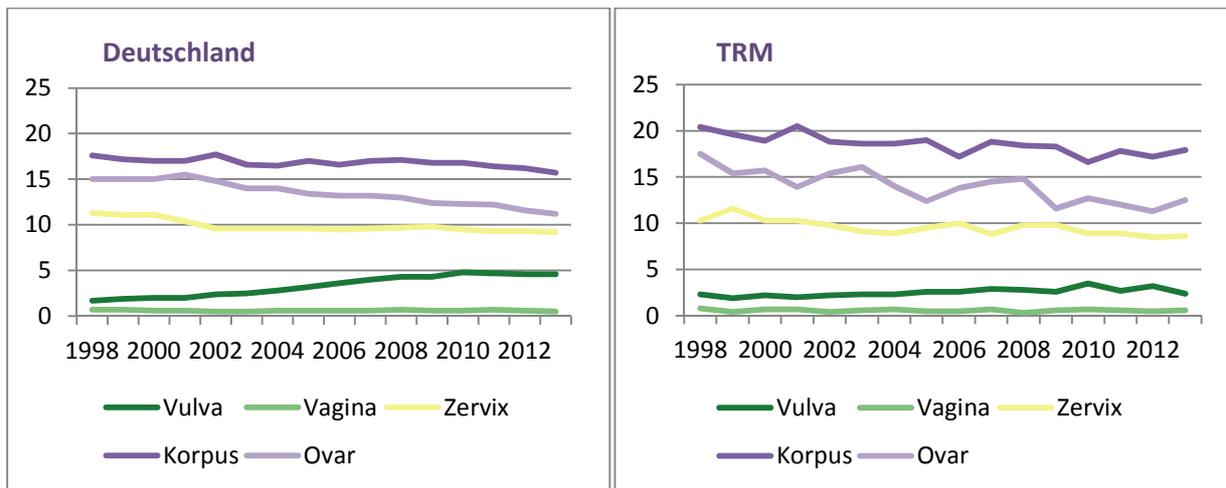


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz gynäkologischer Tumoren (alterstandardisiert, Europa) in Deutschland und im Einzugsgebiet des TRM, eigene Darstellung nach (8, 9)

Die Neuerkrankungszahlen von Krebserkrankungen in Deutschland und der westlichen Welt werden in den nächsten Jahrzehnten, vor allem bedingt durch den demographischen Wandel, voraussichtlich deutlich steigen (10, 11). Dies betrifft jedoch nicht alle Tumorentitäten gleichermaßen. So prognostiziert eine Studie von Pritzkeleit et al. (11) zur Schätzung der zukünftigen Krebsinzidenz in Deutschland sinkende Neuerkrankungszahlen für das Zervixkarzinom bis zum Jahr 2050. Eine weitere Studie von Quante et al. (12), in der zusätzlich zu den demographischen Veränderungen auch bisherige Trends der Inzidenz extrapoliert werden, zeigt leicht sinkende Erkrankungszahlen für das Ovarial- und das Zervixkarzinom bis zum Jahr 2030.

1.2.2 Prognosefaktoren

Tabelle 2 zeigt einen Überblick der Daten des Tumorregisters München zu den Prognosefaktoren Alter, FIGO-Stadium, Histologie und Grading nach gynäkologischer Tumordiagnose. Die Angaben zum Ovarialkarzinom umfassen hierbei Ovarialkarzinome (C56), Tubenkarzinome (C57.0) und Peritonealkarzinome (C48), im Folgenden als "Ovarialkarzinome" bezeichnet.

Tabelle 2: Prognosefaktoren nach Diagnose im Einzugsgebiet des TRM (1998-2015)

	Vulva *		Vagina		Zervix		Korpus		Ovar **	
	n=1327		n=238		n=3565		n=8073		n=6165	
Alter										
Mittelwert / Median	71,7 / 74,7		70,1 / 72,6		52,8 / 49,9		68,2 / 68,6		66,1 / 67,1	
FIGO	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
FIGO I	835	67,0	62	35,0	1911	57,1	5972	76,5	1173	20,4
FIGO II	68	5,5	53	29,9	680	20,3	618	7,9	387	6,7
FIGO III	223	17,9	18	10,2	259	7,7	827	10,6	2887	50,3
FIGO IV	121	9,7	44	24,9	496	14,8	393	5,0	1296	22,6
k. A.	80	6,0	61	25,6	219	6,1	263	3,3	422	6,9
Histologie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Plattenepithel Ca	1302	98,9	203	86,4	2755	78,3	0	0,0	0	0,0
Adeno Ca	0	0,0	30	12,8	641	18,2	0	0,0	0	0,0
Seröses Ca	0	0,0	0	0,0	0	0,0	281	3,5	3723	62,5
Muzinöses Ca	0	0,0	0	0,0	0	0,0	46	0,6	386	6,5
Endometrioides Ca	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6641	82,7	692	11,6
Adeno Ca NOS	0	0,0	0	0,0	0	0,0	432	5,4	655	11,0
Sonstiges	15	1,1	2	0,9	124	3,5	629	7,8	500	8,4
k. A.	10	0,8	3	1,3	45	1,3	44	0,6	209	3,4
Grading	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G1	214	17,2	15	7,1	222	6,7	3049	38,6	392	7,3
G2	713	57,2	104	49,5	1551	46,9	3220	40,7	1525	28,2
G3/G4	319	25,6	91	43,3	1532	46,4	1638	20,7	3484	64,5
k. A.	81	6,1	28	11,8	260	7,3	166	2,1	764	12,4

* beim Vulvakarzinom erfolgte 2009 eine Änderung der Stadieneinteilung. Zur Vergleichbarkeit erfolgte die FIGO-Einteilung aller Patienten nach der aktuellen TNM-Klassifikation 2009 (13)

** einschließlich Tuben- und Peritonealkarzinom

k. A.: fehlende Werte wurden aus der Berechnung der Häufigkeitsverteilung herausgenommen

Während bei Vulva-, Vaginal-, Korpus- und Ovarialkarzinom das durchschnittliche Alter bei Diagnose bei etwa 70 Jahren liegt, erkranken Patientinnen mit einem Zervixkarzinom mit 53 bzw. 50 Jahren in einem deutlich niedrigeren mittleren bzw. medianen Alter. Als wichtiger Prognosefaktor gilt das Tumorstadium (14). Neben einem klinischen oder pathologischen Staging wird in der gynäkologischen Onkologie das Staging der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) verwendet, das die Größe und Ausbreitung des Primärtumors mit dem Lymphknotenbefall und dem Vorliegen von Fernmetastasen kombiniert (13). Die Verteilung des FIGO-Stadiums unterscheidet sich deutlich zwischen den verschiedenen Tumorentitäten. Korpuskarzinome werden zu über 70 % im Stadium I diagnostiziert. Auch Patientinnen mit einem Zervixkarzinom werden zu mehr als 70 % in den prognostisch günstigeren Stadien I oder II diagnostiziert. Ein gegenteiliges Bild zeigt sich beim

Ovarialkarzinom. Hier werden deutlich über die Hälfte der Fälle im Stadium III oder IV diagnostiziert, mit Ausbreitung der Tumormasse ins Peritoneum oder dem Vorliegen von Fernmetastasen. Die Verteilung histologischer Gruppen zeigt, dass Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinom zu einem Großteil dem histologischen Typ des Plattenepithelkarzinoms zuzuordnen sind, beim Vulvakarzinom zu 98,9 %. Beim Ovarialkarzinom finden sich zu über 60 % Adenokarzinome des serösen Typs, beim Endometriumkarzinom sind über 80 % vom endometrioiden Typ. Bei der Verteilung des Gradings über die Tumordiagnosen zeigt sich, dass der Großteil der Tumoren als G2 oder G3 klassifiziert wird. Einzig Patientinnen mit einem Korpuskarzinom zeigen mit 38,6 % einen deutlich höheren Anteil an G1-Tumoren. Bei der Einteilung seröser Ovarialkarzinome gilt inzwischen die Unterteilung in low- und high-grade Karzinome (siehe hierzu Kapitel 1.3.1) (15).

1.2.3 Therapie

Tabelle 3 zeigt einen Überblick der Daten des Tumorregisters München zur Behandlung gynäkologischer Tumoren nach Tumordiagnose. Der Großteil der Tumoren wird primär operiert, beim Korpuskarzinom mit einem Anteil von 98,4 %. Zusätzlich erfolgt bei allen gynäkologischen Tumoren oftmals eine adjuvante Behandlung in Form einer Radio- oder Chemotherapie. Bei Patientinnen mit Vaginal- oder Zervixkarzinom erhält ein vergleichsweise großer Anteil eine primäre Radio- bzw. Radiochemotherapie.

Tabelle 3: Therapie nach Diagnose im Einzugsgebiet des TRM (1998-2015)

Therapie	Vulva n=1327		Vagina n=238		Zervix n=3565		Korpus n=8073		Ovar * n=6165	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OP	978	78,2	67	33,8	1702	51,9	4388	56,0	1518	28,6
OP+RTx/RCTx	206	16,5	55	27,8	869	26,5	3115	39,7	74	1,4
OP+CTx	0	0,0	2	1,0	47	1,4	209	2,7	3010	56,7
RTx/RCTx	65	5,2	73	36,9	631	19,2	102	1,3	10	0,2
CTx/Hormon	1	0,1	1	0,5	30	0,9	28	0,4	699	13,2
k. A./keine Therapie	77	5,8	40	16,8	286	8,0	231	2,9	854	13,9

* einschließlich Tuben- und Peritonealkarzinom

OP=Operation RTx=Radiotherapie RCTx=Radiochemotherapie CTx=Chemotherapie

k. A.: fehlende Werte wurden aus der Berechnung der Häufigkeitsverteilung herausgenommen

1.3 Aktueller Forschungsstand zur klinischen Epidemiologie maligner gynäkologischer Tumoren

1.3.1 Beispiel Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom

Unter den gynäkologischen Tumoren ist das Ovarialkarzinom (C56) der Tumor mit der höchsten Mortalitätsrate. Über die Jahre gibt es einen leichten Rückgang der Inzidenz (Abbildung 2). Dieser Trend zeigt sich auch in anderen europäischen Ländern (16). Die Berechnungen zu Inzidenz und Mortalität beziehen sich hierbei auf die Diagnose C56, das Tuben- (C57.0) und das Peritonealkarzinom (C48) weisen jedoch deutlich niedrigere Inzidenz- und somit auch Mortalitätsraten auf (9).

Trotz der Unterschiede zwischen den Tumorentitäten bezüglich Inzidenz und Mortalität gelten die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ovarialkarzinoms (17) gleichermaßen auch für die Behandlung von Karzinomen der Tube und des Peritoneums. Diese sieht als Therapie die operative Entfernung des Tumors vor, operative Staging umfasst hierbei Laparotomie, Peritonealzytologie und -biopsie, Adnexektomie, Hysterektomie, Omentektomie und die Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Als bedeutender Prognosefaktor auch der fortgeschrittenen Stadien gilt der makroskopische Tumorrest (18-21). Darüber hinaus sieht die Leitlinie für operativ behandelte Fälle der fortgeschrittenen Stadien FIGO IIB bis IV eine adjuvante Chemotherapie vor. Bisher noch nicht geklärt ist die Frage, inwieweit die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie und die damit verbundene Verringerung der Tumorlast zu einer Verbesserung im Überleben führen könnte (22-24).

Als Grundlage einer gemeinsamen Leitlinie für das Ovarial-, das Tuben- und das Peritonealkarzinom diene die Einführung einer neuen WHO-Klassifikation (15), die eine identische Klassifizierung für alle drei Tumorentitäten vorsieht. Die aktuelle Studienlage (25-27) verweist in diesem Zusammenhang auf zwei verschiedene Pfade in der ovariellen Karzinogenese. Hierbei ist die Unterteilung in Typ I - und Typ II - Tumoren ausschlaggebend. Zu den Typ I - Karzinomen zählen low-grade seröse, muzinöse, endometrioid, klarzellige und maligne Brenner-Tumoren. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie, wohl ausgehend von gutartigen Zystadenomen oder Adenofibromen, in Borderline-Tumoren und schließlich in ein invasives Karzinom übergehen, einen hohen Anteil an BRAF- und K-Ras-Mutationen zeigen und eine geringe Platinsensitivität aufweisen. Im Vergleich dazu entwickeln sich Typ II - Tumoren deutlich schneller, weisen häufig bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen auf und

zeigen einen hohen Anteil an TP53- und Ki67- Mutationen. Zu den Typ II - Tumoren zählen high-grade seröse Tumoren, Karzinosarkome und undifferenzierte Karzinome. Studien zeigen (25-28), dass in einem Teil der serösen Ovarial- oder Peritonealkarzinome sogenannte STIC-Läsionen, also Anteile seröser tubaler intraepithelialer Karzinome zu finden sind. Etwa 40 bis 60 % der Ovarial- und Peritonealkarzinome des high-grade serösen Subtyps scheinen demnach im Fimbrien-Ende der Tube entstanden zu sein.

Studien zu den Unterschieden bezüglich der Prognosefaktoren zwischen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom kommen zu weitgehend einheitlichen Ergebnissen. So konnten Sorensen et al. (29) in einem Review zeigen, dass das Ovarial- sowie das Peritonealkarzinom zum überwiegenden Teil in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden, während das Tubenkarzinom vorrangig prognostisch günstigere Stadien aufweist. Bezüglich eines unabhängigen Einflusses der Tumorentität auf das Überleben zeigen sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Studien (30-34). Dieser Fragestellung wurde mit der Publikation **"Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes"** der vorliegenden kumulativen Dissertation nachgegangen (35).

1.3.2 Beispiel Vulvakarzinom

Das Vulvakarzinom weist im Vergleich zu den anderen gynäkologischen Tumoren eine niedrige Inzidenzrate auf, die jedoch über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich gestiegen ist (siehe Abbildung 2). Die Gründe hierfür sind bisher nicht eindeutig belegt (36). Als eine mögliche Ursache wird der Anstieg an mit dem Vulvakarzinom assoziierten Risikofaktoren, wie z.B. dem humanen Papillomavirus (HPV) (37, 38) diskutiert, der vor allem für den Anstieg vulvärer intraepithelialer Neoplasien (VIN) verantwortlich zu sein scheint. HPV lässt sich in etwa 80% der VIN-Läsionen (uVIN=undifferenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie) und 40% der Vulvakarzinome nachweisen (39). Unter den invasiven Vulvakarzinomen nehmen jedoch die nicht HPV-assoziierten Neoplasien den größeren Anteil ein. Als Ursache für diese Untergruppe der Vulvakarzinome und seiner Vorstufen (dVIN=differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie) gelten unter anderem chronische Erkrankungen wie der Lichen sclerosus (40).

Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Tumors ist die Evidenz zur Therapie des Vulvakarzinoms bezüglich einiger Fragestellungen nicht durch randomisierte klinische Studien gesichert. Zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms liegt eine S2k-Leitlinie vor (41). Die heute geltenden Therapieempfehlungen zeichnen sich durch ein deutlich geringeres Ausmaß in

der Radikalität des Eingriffs aus als in früheren Jahren (42). Die bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts durchgeführte radikale Vulvektomie mit einer gleichzeitigen 'en bloc' Entfernung der inguinofemorale und pelvinalen Lymphknoten galt lange als Standard in der Therapie des Vulvakarzinoms. Dieser Eingriff ging jedoch mit einer deutlich erhöhten Morbidität einher, so dass in der Folge versucht wurde, den Eingriff über separate Schnitte vorzunehmen. Zudem wurde die radikale lokale Exzision etabliert, die im Vergleich zur Vulvektomie mit einer deutlich geringeren Rate an postoperativen Konsequenzen verbunden ist (43). Laut Leitlinie wird heute in den Stadien T1 und T2, in denen die operative Entfernung des Tumors vorgesehen ist, die Durchführung einer radikalen lokalen Exzision angestrebt. Ab Stadium T2 ist je nach klinischer Situation eine Vulvektomie indiziert, die durch die Drei-Schnitt-Technik erfolgt. Um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu minimieren, ist eine radikale Operation mit Tumorfreiheit anzustreben. Zur Größe des in diesem Zusammenhang zu erreichenden Resektionsrandes ist die Studienlage nicht eindeutig. Lange galt ein Abstand von 8 mm als notwendig, um das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden (42). Die aktuelle Leitlinie sieht einen Abstand von > 3 mm als ausreichend an, anderenfalls wird die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie obligat. Neben der Entfernung des Tumors ist ab Stadium T1b ein operatives Staging der inguinofemorale Lymphknoten vorgesehen. Patientinnen mit zwei oder mehr positiven Lymphknoten profitieren von einer adjuvanten Radiotherapie (44).

Zur Verringerung der Morbidität ist mittlerweile auch die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) beim Vulvakarzinom etabliert (45, 46). Hierdurch können beispielsweise Lymphödeme und Lymphozelen sowie Wundinfektionen vermieden werden (43, 47). Die Anwendung der SLNB erfordert das Vorliegen folgender Bedingungen (41):

- Durchmesser des Tumors unter 4 cm
- Unifokalität
- klinisch und sonographisch unauffällige Lymphknoten
- Ultrastaging des Lymphknotens mit immunhistochemischer Zusatzuntersuchung
- Aufklärung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode
- Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge

Inzwischen veröffentlichte Daten der AGO-Care-1 Studie bestätigen, dass bei Vorliegen der notwendigen Bedingungen die alleinige Sentinel-Lymphknotentechnik gegenüber der Lymphonodektomie gleichwertige Ergebnisse bezüglich der Rezidiv- und Überlebensraten liefert (48). Die Publikation "**Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis**" (49) der vorliegenden kumulativen Dissertation befasste sich daher mit der Fragestellung, ob sich die genannten Entwicklungen in einer großen bevölkerungsbezogenen Kohorte bestätigen lassen.

2. Zusammenfassung

2.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Die systematische Erfassung aller Patientinnen und Patienten im Einzugsgebiet des Tumorregisters München ermöglicht die bevölkerungsbezogene Aufarbeitung von Fragestellungen zur klinischen Epidemiologie von Krebserkrankungen. Neben der routinemäßigen Berechnung von Inzidenz- und Mortalitätsraten, der Aufbereitung von Ergebnissen zu Prognosefaktoren und Therapien sowie der Auswertung von Progressions- und Überlebenswahrscheinlichkeiten, ergeben sich aus dem aktuellen Forschungsstand heraus je nach Tumordiagnose verschiedene Fragestellungen. Dies führte zur Veröffentlichung zweier Publikationen aus dem Bereich der klinischen Epidemiologie gynäkologischer Tumoren (35, 49).

Bedingt durch einen hohen Anteil an Patientinnen, die in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden (FIGO III + IV: 72,9 %, siehe Tabelle 2), ist das Ovarialkarzinom der Tumor mit der höchsten Mortalität unter den gynäkologischen Tumoren in Deutschland (rohe Mortalitätsrate TRM: 10,6 / 100.000, siehe Tabelle 1). Als einer der bedeutendsten Prognosefaktoren auch der fortgeschrittenen Stadien gilt der makroskopische Tumorrest (18-21). Die Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ovarialkarzinoms (17) empfiehlt in diesem Zusammenhang die Durchführung einer optimalen Zytoreduktion mit adjuvanter Chemotherapie. Die Empfehlungen der Leitlinie beziehen sich neben dem Ovarialkarzinom auch auf Karzinome der Tube und des Peritoneums. Dies ist zurückzuführen auf die Einführung einer neuen Klassifikation gynäkologischer Tumoren der WHO (15), die die gemeinsame Betrachtung und identische Einteilung der drei Tumorentitäten vorsieht. So scheint ein Teil der serösen Ovarial- und Peritonealkarzinome ursprünglich der Tube zu entstammen (25-28). Inwiefern sich diese Erkenntnisse auch bei der Betrachtung von Prognosefaktoren, Therapien und Behandlungsergebnissen zwischen den Tumorentitäten manifestieren, sollte mit der Publikation "**Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a populations-based comparison of the prognostic factors and outcome**" (35) untersucht werden. Diese Veröffentlichung sollte auch die bereits vorhandene Literatur ergänzen, die bezüglich des unabhängigen Einflusses der Tumorentität auf das Überleben keine eindeutigen Ergebnisse zeigt (30-34).

Zwischen 1998 und 2014 wurden 5.399 Ovarialkarzinome, 327 Tubenkarzinome und 416 Peritonealkarzinome im Einzugsgebiet des Tumorregisters München diagnostiziert. Die

Auswertungen konnten zeigen, dass Ovarial- und Peritonealkarzinome im Vergleich zu Tubenkarzinomen fast ausschließlich in den fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden. Bedingt durch den höheren Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium beim Peritonealkarzinom ist auch der Anteil der Patientinnen mit Chemotherapie höher, zudem werden deutlich weniger Patientinnen tumorfrei operiert. Bei der Betrachtung der Zeit bis zur Progression und des Überlebens zeigte sich, dass, im Vergleich zu Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Patientinnen mit Tubenkarzinom eine niedrigere kumulative Inzidenz der Zeit bis zur Progression und ein besseres relatives Überleben besitzen, Patientinnen mit Peritonealkarzinom dagegen eine höhere kumulative Inzidenz der Zeit bis zur Progression und ein schlechteres relatives Überleben zeigen. Stratifiziert nach FIGO verringerten sich diese Unterschiede deutlich. Nach Adjustierung für die Prognosefaktoren ergaben sich aus dem Cox Proportional Hazards Regression Model Schätzer des Hazard Ratios (HR) von 0,63 [0,49 ; 0,81] bzw. 1,07 [0,91 ; 1,25] für das Tuben- bzw. Peritonealkarzinom im Vergleich zum Ovarialkarzinom. Die vergleichsweise schlechten Progressions- und Überlebensraten beim Peritonealkarzinom sind demnach auf den höheren Anteil prognostisch ungünstiger Prognosefaktoren zurückzuführen. Das bessere Überleben der Patienten mit Tubenkarzinom ist (neben der prognostisch günstigeren Stadienverteilung) möglicherweise auch dadurch bedingt, dass die zugrundeliegende Tumorentität in einem fortgeschrittenen Tumorstadium nicht immer eindeutig zu bestimmen ist. So besteht die Möglichkeit, dass Tubenkarzinome fälschlicherweise als Ovarial- oder Peritonealkarzinome klassifiziert wurden.

Zusammengefasst konnten in dieser bevölkerungsbezogenen Studie Unterschiede in den Prognosefaktoren zwischen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom gezeigt werden. Diese Unterschiede erklären das im Vergleich zu Patientinnen mit Ovarialkarzinom schlechtere Überleben von Patientinnen mit Peritonealkarzinom und zu einem großen Teil das bessere Überleben von Patientinnen mit Tubenkarzinom.

Im Vergleich zu den anderen gynäkologischen Tumoren weist das Vulvakarzinom steigende altersstandardisierte Inzidenzraten auf (siehe Abbildung 2). Im Zuge des demographischen Wandels wird das Vulvakarzinom, bedingt durch das hohe mittlere Erkrankungsalter (siehe Tabelle 2), in den nächsten Jahren zudem einen Anstieg in der rohen Inzidenz und somit in den Behandlungszahlen verzeichnen. Über die letzten Jahrzehnte gab es einige Änderungen in der Therapie des Vulvakarzinoms. So wurde die radikale Vulvektomie mit der en-bloc Resektion der Lymphknoten zunehmend durch Eingriffe ersetzt, die ein weniger invasives Vorgehen

ermöglichen (42). Bei Vorliegen der dafür gültigen Voraussetzungen gilt heute die lokale radikale Exzision als Therapie der Wahl (41). Zudem wurde das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) etabliert (45, 46). Diese Veränderungen sind mit einer deutlichen Verringerung der operationsbedingten Komplikationen für die Patientin verbunden (43, 47). In welchem Umfang diese Veränderungen im Versorgungsalltag umgesetzt werden und inwieweit dies Auswirkungen auf Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeiten hat, sollte in der Veröffentlichung **"Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998–2013): a population-based analysis"** (49) untersucht werden. Zwischen 1998 und 2013 wurden im Einzugsgebiet des Tumorregisters München 1.113 Vulvakarzinome diagnostiziert. Ein leichter Anstieg der Inzidenzrate des Vulvakarzinoms über die Jahre konnte bestätigt werden. Zur Beurteilung zeitlicher Trends wurden die Kohorten der Diagnosejahre 1998 bis 2008 und 2009 bis 2013 verglichen. Um die erfolgten Änderungen in der TNM- bzw. FIGO-Klassifikation (13) zu berücksichtigen, wurden alle Tumoren nach der ab dem Jahr 2009 gültigen Klassifikation eingeteilt. Die Analyse zeigte, dass bezüglich der Prognosefaktoren keine Unterschiede zwischen den Jahrgangskohorten zu erkennen waren. So lag das mediane Alter bei Diagnose weiterhin bei 75 Jahren, auch in der Verteilung des Gradings oder der Lokalisation des Tumors ergaben sich keine Änderungen über die Zeit. Ähnliche Ergebnisse konnten bei der Verteilung des FIGO-Stadiums beobachtet werden. Dagegen konnten zeitliche Veränderungen im Ausmaß des operativen Eingriffs gezeigt werden, erkennbar an einer signifikanten Verringerung des Anteils an Vulvektomien (27,7 % vs. 17,8 %) zugunsten der lokalen radikalen Exzision (30,6 % vs. 42,2 %). Gleichermaßen gab es einen signifikanten Anstieg des alleinigen Einsatzes der SLNB (5,8 % vs. 25,1 %), während der Anteil der bilateralen inguinalen Lymphknotenentfernung sank (31,1 % vs. 21,4 %). Trotz der signifikanten Verringerung des Ausmaßes des operativen Eingriffs konnte keine Verschlechterung in der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz des Lokalrezidivs (19 % vs. 19 %) oder des Lymphknotenrezidiv (9 % vs. 9 %) gezeigt werden. Auch im 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen den Kohorten (55 % vs. 55 %) ergaben sich keine Unterschiede. Die Analysen der Cox Proportional Hazards Regression zeigten einen signifikanten Einfluss der Faktoren Alter ($p < 0,001$), FIGO-Stadium ($p < 0,001$), Grading ($p = 0,039$) und Art der Lymphknoten-OP ($p < 0,001$). Zusammengefasst konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass in einem Vergleich der Kohorten 1998 bis 2008 und 2009 bis 2013 die signifikante Verringerung des Ausmaßes des operativen Eingriffs beim Vulvakarzinom nicht mit einer Verschlechterung der Zeit bis zum Lokal- und Lymphknotenrezidiv oder des Überlebens einherging.

2.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

The systematic recording of all cancer patients in the area of the Munich Cancer Registry (MCR) offers the possibility to analyse population-based data in clinical cancer epidemiology. In addition to the routine calculation of incidence and mortality rates, the analysis of prognostic factors and therapies, as well as the evaluation of progression and survival probabilities, current scientific questions evolve from research depending on the tumour site. This led to two publications in clinical epidemiology of gynaecologic tumours (35, 49).

Due to a high proportion of patients diagnosed at advanced tumour stages (FIGO III + IV: 72.9 %, see Table 2), ovarian cancer accounts for the majority of gynaecologic cancer deaths in Germany (crude mortality rate MCR: 10.6 / 100,000, see Table 1). One of the most important prognostic factors, even in advanced stages, is the removal of the tumour without macroscopic residuals (18-21). Thus, the Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-Up of Malignant Ovarian Tumours (17) recommends optimal surgical cytoreduction and adjuvant chemotherapy. In addition to ovarian cancer, the guideline also refers to carcinomas of the tube and of the peritoneum. This is due to the introduction of a new classification of gynaecological tumours by the WHO (15), which suggests collective consideration and identical classification of the three tumour entities. Therefore, a substantial percentage of serous ovarian and peritoneal carcinomas appear to originate in the fallopian tube (25-28). The question as to whether these findings can be confirmed was analysed in the publication **"Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a populations-based comparison of the prognostic factors and outcome"** (35). This was achieved by comparing prognostic factors, treatments, and outcomes between the tumour entities. In addition, the independent effect of the tumour site on survival was evaluated which has led to conflicting results in the literature (30-34).

Between 1998 and 2014, 5,399 ovarian carcinomas, 327 fallopian tube carcinomas, and 416 peritoneal carcinomas were diagnosed in the area of the Munich Cancer Registry. The analyses showed that compared to fallopian tube cancer patients, the majority of ovarian and peritoneal cancer patients was diagnosed at advanced stages. A higher proportion of advanced tumor stages in peritoneal cancer led to a higher proportion of patients with chemotherapy, and fewer patients having surgery without residuals. The analysis of the outcomes showed that compared to ovarian cancer patients, patients with fallopian tube cancer have a lower cumulative incidence of time to progression and a better relative survival, whereas patients

with peritoneal cancer show a higher cumulative incidence of time to progression and a lower relative survival. When stratified by FIGO, these differences almost disappeared. After adjustment for prognostic factors, the Cox proportional hazards regression model revealed hazard ratio (HR) estimates of 0.63 [0.49 ; 0.81] and 1.07 [0.91 ; 1.25] for fallopian tube and peritoneal cancer compared to ovarian cancer, respectively. The poor progression and survival rates in peritoneal cancer are therefore attributed to the higher proportion of unfavourable prognostic factors. The fallopian tube cancer patients' higher survival rate is (in addition to an advantageous stage distribution) possibly caused by the fact that the distinction between the tumour sites is difficult in advanced tumour stages. Therefore fallopian tube carcinomas could have been mistakenly classified as carcinomas of the ovary or the peritoneum.

In conclusion, this population-based study showed differences in the prognostic factors between ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinomas. These differences account for the inferior outcome of peritoneal cancer patients, and primarily for the improved survival of fallopian tube cancer patients compared to ovarian cancer patients.

Compared to other gynaecological tumours, vulvar cancer shows increasing age-standardised incidence rates (see Figure 2). Furthermore, as a result of the demographic change, and due to the high median age of the patients (see Tabelle 2), the crude incidence, and therefore the number of vulvar cancer patients is likely to increase in the future. Over the last decades, there have been some changes in the therapy of vulvar cancer. The radical vulvectomy with en-bloc resection of the lymph nodes was increasingly replaced by less invasive surgical procedures (42). Currently, if criteria are met, the wide local excision is the therapy of choice (41). In addition, the concept of sentinel lymph node biopsy (SLNB) was established (45, 46). These changes are associated with a significant reduction in surgical complications for the patient (43, 47). The publication "**Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis**" (49) analysed to what extent these changes have been realised in the daily care routine and if these changes had an influence on progression and survival probabilities. Between 1998 and 2013, 1,113 carcinomas of the vulva were diagnosed in the area of the Munich Cancer Registry. The slight increase of the incidence rate of vulvar cancer over time was confirmed. To identify temporal trends, patients with a diagnosis in 1998-2008 were compared to patients with a diagnosis in 2009-2013. To take account of the changes in the TNM or FIGO classification (13), all tumours were classified according to the actual classification of 2009. The analysis did not show any

differences in the prognostic factors over time. The median age at diagnosis was 75 years in both of the cohorts. Additionally, no significant changes were identified in the percentage distribution of the histologic grading or the site of the tumour. Similar results could be observed in the distribution of the FIGO stage. Nevertheless, there was a reduction in the extent of the surgical procedure, with a significant decrease in the proportion of vulvectomies (27.7 % vs. 17.8 %), accompanied by an increase in the proportion of wide local excisions (30.6 % vs. 42.2 %). Similarly, there was a significant increase in the proportion of sentinel lymph node surgery only (5.8 % vs. 25.1 %), whereas the proportion of bilateral inguinal lymph node dissections (31.1 % vs. 21.4 %) decreased. Despite a significant reduction in the extent of the surgical procedure, the 5-year cumulative incidence of local recurrence (19 % vs. 19 %) and the 5-year cumulative incidence of lymph node recurrence (9 % vs. 9 %) did not change over time. In addition, there was no difference in the 5-year overall survival rates between the cohorts (55 % vs. 55 %). The results of the Cox proportional hazards regression model showed that age ($p<0.001$), FIGO stage ($p<0.001$), grading ($p=0.039$) and type of lymph node dissection ($p<0.001$) have a significant influence on survival.

In conclusion, this study showed a significant reduction in the extent of surgical procedures in vulvar cancer between the cohorts of 1998-2008 and 2009-2013. This reduction was not associated with time to local and lymph node recurrence or survival.

3. Veröffentlichungen

3.1 Veröffentlichung I – Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: A population-based comparison of the prognostic factors and outcomes

Rottmann M, Burges A, Mahner S, Anthuber C, Beck T, Grab D, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-017-2422-6>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-017-2422-6>

3.2 Veröffentlichung II – Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis

Rottmann M, Beck T, Burges A, Dannecker C, Kiechle M, Mayr D, et al. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(6):1331-41.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-016-2135-2>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-016-2135-2>

Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
2. Saracci R, Wild, CP. International Agency for Research on Cancer. The first 50 years. Lyon: World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC); 2015.
3. Forsea AM. Cancer registries in Europe-going forward is the only option. *Ecancermedalscience*. 2016;10:641.
4. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut; 2016.
5. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D [abgerufen am 09.06.2017].
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetze und Verordnungen. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG). URL: www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/abgeschlossene-gesetzgebung-und-verordnungsverfahren/k/k.html [abgerufen am 09.06.2017].
7. Tumorregister München (TRM). Aufgaben und Struktur. URL: <http://www.tumorregister-muenchen.de/> [abgerufen am 09.06.2017].
8. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html2017 [abgerufen am 09.06.2017].
9. Tumorregister München (TRM). Statistiken. Tumorspezifische Auswertungen. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php [abgerufen am 09.06.2017].
10. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2758-65.
11. Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. [Demographic change and cancer]. *Onkologie*. 2010;33 Suppl 7:19-24.
12. Quante AS, Ming C, Rottmann M, Engel J, Boeck S, Heinemann V, et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med* 2016;5(9):2649-56.
13. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. International union against cancer (UICC). 7th ed. New York: Wiley-Liss; 2009.
14. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994;10(1):31-46.
15. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumour of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
16. Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer* 2017;140(11):2451-60.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2016, Langversion 2.0, AWMF Registriernummer: 032-035OL. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html> [abgerufen am 29.05.2017].
18. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-59.

19. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):493-8.
20. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234-44.
21. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(1):83-9.
22. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S88-92.
23. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57.
24. Mahner S, Eulenburger C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *Eur J Cancer* 2013;49(1):142-9.
25. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl 2:S111-22.
26. Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N, Cayre A, Penault-Llorca F. Tu-be or not tu-be: that is the question... about serous ovarian carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):134-43.
27. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology*. 2013;62(1):44-58.
28. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):470-3.
29. Sorensen RD, Schnack TH, Karlson MA, Hogdall CK. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a common disease or separate entities - a systematic review. *Gynecol Oncol* 2015;136(3):571-81.
30. Gao B, Lindemann K, Anderson L, Fereday S, Hung J, Alsop K, et al. Serous ovarian and primary peritoneal cancers: A comparative analysis of clinico-pathological features, molecular subtypes and treatment outcome. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):458-64.
31. Rauh-Hain JA, Foley OW, Winograd D, Andrade C, Clark RM, Vargas RJ, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with stage I epithelial ovarian cancer compared with fallopian tube cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):600.e1-8.
32. Schnack TH, Sorensen RD, Nedergaard L, Hogdall C. Demographic clinical and prognostic characteristics of primary ovarian, peritoneal and tubal adenocarcinomas of serous histology--a prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):278-84.
33. Usach I, Blansit K, Chen LM, Ueda S, Brooks R, Kapp DS, et al. Survival differences in women with serous tubal, ovarian, peritoneal, and uterine carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(2):188.e1-6.
34. Wethington SL, Herzog TJ, Seshan VE, Bansal N, Schiff PB, Burke WM, et al. Improved survival for fallopian tube cancer: a comparison of clinical characteristics and outcome for primary fallopian tube and ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(12):3298-306.
35. Rottmann M, Burges A, Mahner S, Anthuber C, Beck T, Grab D, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017.

36. Akhtar-Danesh N, Elit L, Lytwyn A. Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):314-8.
37. Baandrup L, Varbo A, Munk C, Johansen C, Frisch M, Kjaer SK. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007-a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol* 2011;122(1):45-9.
38. Buttman-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A, Holleczeck B, Heitz F, du Bois A, et al. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. *PLoS one* 2015;10(5):e0128073.
39. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):917-24.
40. Robert Koch Institut (RKI) GdeKiDeVG. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin 2015.
41. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. / Deutsche Krebsgesellschaft e.V. S2k Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, 2015, Langversion 1.1, AWMF Registriernummer: 015/059. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html> [abgerufen am 31.05.2017].
42. Baiocchi G, Rocha RM. Vulvar cancer surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(1):9-17.
43. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):467-79.
44. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3).
45. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884-9.
46. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, van der Zee A, Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2015.
47. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):351-61.
48. Klapdor R, Hillemanns P, Wolber L, Jueckstock J, Hilpert F, de Gregorio N, et al. Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol* 2017;24(5):1314-21.
49. Rottmann M, Beck T, Burges A, Dannecker C, Kiechle M, Mayr D, et al. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(6):1331-41.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben:

Herzlich danken möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Jutta Engel für ihre umfassende Betreuung, für die Vermittlung von fundiertem inhaltlichem Fachwissen, für den nötigen Freiraum bei der Entwicklung und Umsetzung eigener Ideen, für wertvolle Anregungen und konstruktive Kritik, für ihre Fähigkeit, auch in beschwerlicheren Phasen zu motivieren und vor allem für die immer und zu jeder Zeit vorhandene Möglichkeit der Rücksprache.

Ebenfalls danke ich Frau Dr. Gabriele Schubert-Fritschle für ihre Mitbetreuung und für die wirklich niemals endende Bereitschaft bei 7349428173624951 Belangen jeglicher Art immer sehr gerne weiterzuhelfen.

Darüber hinaus danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Tumorregisters München, die mir bei inhaltlichen, technischen und organisatorischen Problemen immer unterstützend zur Seite standen.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Mansmann für die Arbeitsmöglichkeiten am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für die immer sehr angenehme Arbeitsatmosphäre.

Bei allen Koautorinnen und Koautoren der Publikationen bedanke ich mich für die freundliche und konstruktive Zusammenarbeit.

Zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken ("Für die Bildung meiner Kinder ist mir nichts zu teuer...") :)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Miriam Rottmann

Geburtsdatum/-ort: 07.03.1983 in München

Beruflicher Werdegang

seit 2011 Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Tumorregister München, Institut für medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie (IBE), Klinikum der Universität München

2010-2011 Studentische Hilfskraft
Helmholtz Zentrum München

2009-2011 Studentische Hilfskraft
Dr. von Haunersches Kinderspital

Studium

2009-2011 Master of Public Health an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

2003-2009 Diplom-Geographie an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Schulbildung

1993-2003 Ludwigsgymnasium München, allgemeine Hochschulreife

1989-1993 Grundschule an der Droste-Hülshoff-Straße, München

Publikationen (gesamt)

Originalarbeiten

- Schmoeckel E, Odai-Afotey AA, Schleißheimer M, **Rottmann M**, Flesken-Nikitin A, Ellenson LH, Kirchner T, Mayr D, Nikitin AY. LEF1 is preferentially expressed in the tubal-peritoneal junctions and is a reliable marker of tubal intraepithelial lesions. *Mod Pathol* 2017;30(9):1241-50
- **Rottmann M**, Burges A, Mahner S, Anthuber C, Beck T, Grab D, Schnelzer A, Kiechle M, Mayr D, Pölcher M, Schubert-Fritschle G, Engel J. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:1833-44
- Quante AS, Ming C, **Rottmann M**, Engel J, Boeck S, Heinemann V, Westphalen CB, Strauch K. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany to 2020 and 2030 *Cancer Med* 2016;5(9):2649-56
- **Rottmann M**, Beck T, Burges A, Dannecker C, Kiechle M, Mayr D, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Engel J. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(6):1331-41
- Schlesinger-Raab A, Mihaljevic AL, Egert S, Emeny RT, Heitland W, Jauch KW, Kleeff J, Nüssler NC, **Rottmann M**, Schepp W, Schmitt W, Schubert-Fritschle G, Weber B, Schuhmacher C, Engel J. Outcome of gastric cancer in the elderly: a population-based evaluation of the Munich Cancer Registry. *Gastric Cancer* 2016; 19(3):713-22
- Schlesinger-Raab A, Mihaljevic AL, Egert S, Emeny RT, Jauch KW, Kleeff J, Novotny A, Nüssler NC, **Rottmann M**, Schepp W, Schmitt W, Schubert-Fritschle G, Weber B, Schuhmacher C, Engel J. Level of hospital care and outcome of gastric cancer: a population-based evaluation of the Munich Cancer Registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(5):789-800
- **Rottmann M**, Mielck A. Walkability und körperliche Aktivität - Stand der empirischen Forschung auf Basis der Neighbourhood Environment Walkability Scale (NEWS). [Walkability and Physical Activity - Results of Empirical Studies Based on the 'Neighbourhood Environment Walkability Scale (NEWS).] *Gesundheitswesen* 2014;76(2):108-15
- **Rottmann M**, Schubert-Fritschle G, Engel J. Geriatrische Onkologie – Demografie und Epidemiologie. *TumorDiagn u Ther* 2013;34:72-76
- **Rottmann M**, Maier W, von Klot S, Döring A, Mielck A. Zusammenhang zwischen dem sozialen Status eines Stadtgebietes und den gesundheitlichen Risiken seiner Bewohner: Ergebnisse einer Mehrebenenanalyse zu Übergewicht, Hypertonie und Gesundheitszustand am Beispiel Augsburg. [Association between the Social Status of City Districts and Health Risks: Multilevel Analyses Concerning the Regional Distribution of Overweight, Hypertension and Self-Rated health in Augsburg.] *Gesundheitswesen* 2013;75(3):134-9

Beiträge in Manualen des Tumorzentrums München

- **Rottmann M**, Dorn J, Schubert-Fritschle G, Engel J. Epidemiologie
In: Schmalfeldt B. (Bandherausgeber) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; Maligne Ovarialtumoren. 10. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München, Tumorzentrum München (Hrsg.) 2014

Abstracts von Kongressbeiträgen

- Brugger S, **Rottmann M**, Pölcher M
Assessment of current practice of surgical staging of lymph nodes in endometrial cancer.
20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2017) ,
Wien, 04.-07.11.2017.
Oncology Research and Treatment. 2016;39(suppl.1):93
- Dannecker C, Gallwas J, Hübener C, **Rottmann M**, Mahner S, Wetzka S
Preterm birth and conization prior to pregnancy: an analysis of the national inpatient quality
survey data in Germany 2009-2014.
EUROGIN 2017, Amsterdam, 08.-11.10.2017.
Oncology Research and Treatment. 2016;39(suppl.1):93
- **Rottmann M**, Eckel R, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Engel J.
Trends in surgery of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year-period (1998-2013): a
population-based analysis (ID 0106).
32. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27.2.2016.
Oncology Research and Treatment. 2016;39(suppl.1):93
- **Rottmann M**, Eckel R, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Engel J.
Trends in prognostic factors and treatment of invasive cervical cancer patients over a 16-year-
period (1998-2013): a population-based analysis (ID 0200).
32. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27.2.2016
Oncology Research and Treatment 2016;39(suppl.1):96
- Schmoeckel E, Schleißeimer M, **Rottmann M**, Kirchner T, D. Mayr.
Tubal intraepithelial precursor lesions of serous high grade ovarian carcinoma are not
detectable in all high grade ovarian serous carcinomas and BRCA-positive adnexectomies.
99. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Frankfurt, 28.5.-31.5.2015
- **Rottmann M**, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J.
The variability of future cancer burden by tumour site.
ID 147, 31. Deutscher Krebskongress, Berlin, 19.-22.2.2014
Oncology Research and Treatment 2014;37 (suppl.1): 61

Sonstige Beiträge

- Engel J, Schubert-Fritschle G, Schrodi S, **Rottmann M**.
Das Tumorregister München (TRM)
Begleitband des X. Wissenschaftlichen Wintersymposiums, München, 17.12.2016
- Engel J, Schubert-Fritschle G, Schrodi S, **Rottmann M**.
Das Tumorregister München (TRM)
Begleitband des IX. Wissenschaftlichen Wintersymposiums, München, 19.12.2015