

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Gynäkologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Walter Jonat)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

ALTERSSPEZIFISCHE PROGNOSEFAKTOREN FÜR DAS ÜBERLEBEN BEI ÄLTEREN PATIENTINNEN (≥ 70 JAHRE) MIT FORTGESCHRITTENEM OVARIALKARZINOM UNTER PLATIN-TAXANHALTIGER CHEMOTHERAPIE: EINE KOMBINIERTE EXPLORATIVE ANALYSE VON DREI MULTIZENTRISCHEN PROSPEKTIV RANDOMISIERTEN PHASE III STUDIEN DER AGO-OVAR

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
ANTJE MARIE HEMPEL
aus **Eckernförde**

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. F. Hilpert

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. A. Claviez

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2013

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 30.09.2013

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Das Ovarialkarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Klinik	1
1.1.3 Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.....	2
1.1.4 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms	4
1.2 Veranlassung.....	4
2 PATIENTINNEN UND METHODEN	5
2.1 Patientinnen und Studiendesign.....	5
2.1.1 Einschlusskriterien	5
2.1.2 Stratifizierung und Randomisierung der Patientinnen.....	6
2.1.3 Qualitätssicherung	7
2.2 Kurzvorstellung der AGO OVAR Studien 3, 5 und 7	7
2.2.1 AGO OVAR 3.....	7
2.2.2 AGO OVAR 5.....	8
2.2.3 AGO OVAR 7	9
2.3 AGO Firstline Metadatensatz.....	10
2.3.1 Auswahl der Patientinnen.....	10
2.3.2 Auswahl der Prognosefaktoren	10
2.4 Datenauswertung	11
3 ERGEBNISSE	12
3.1 Altersverteilung.....	12
3.2 Charakterisierung der Patientinnen	13

3.2.1	Patientinnenbezogene Prognosefaktoren.....	13
3.2.2	FIGO-Stadium.....	13
3.2.3	Tumorbiologie	14
3.2.4	Therapiedurchführung.....	16
3.2.5	Todesursachen	18
3.2.6	Zusammenfassung der Patientinnencharakterisierung.....	19
3.3	Altersspezifisches Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamt- überleben (OAS) allgemein.....	20
3.3.1	Altersspezifisches PFS.....	20
3.3.2	Altersspezifisches OAS.....	21
3.3.3	Zusammenfassung altersspezifisches PFS und OAS.....	22
3.4	Altersspezifisches PFS und OAS der optimaltherapierten Patientinnen	23
3.4.1	Altersspezifisches PFS der optimaltherapierten Patientinnen.....	23
3.4.2	Altersspezifisches OAS der optimaltherapierten Patientinnen	24
3.4.3	PFS der optimal/nichtoptimaltherapierten Patientinnen über 70 Jahre	25
3.4.4	OAS der optimal/nichtoptimaltherapierten Patientinnen über 70 Jahre.....	26
3.4.5	Zusammenfassung: PFS und OAS der optimaltherapierten/ nichtoptimaltherapierten Patientinnen	27
3.5	Univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren der ≥ 70-jährigen Patientinnen.....	28
3.5.1	Patientinnenbezogene Faktoren.....	28
3.5.1.1	Prognosefaktor BMI	28
3.5.1.2	Prognosefaktor ECOG Performance Status:.....	30
3.5.2	FIGO-Stadium.....	32
3.5.3	Tumorbiologische Faktoren.....	34
3.5.3.1	Prognosefaktor Grading.....	34
3.5.3.2	Prognosefaktor Histologischer Subtyp	36
3.5.4	Therapiebezogene Prognosefaktoren	38
3.5.4.1	Prognosefaktor Tumorrest	38

3.5.4.2	Prognosefaktor Zyklusanzahl.....	42
3.5.4.3	Prognosefaktor Dosisreduktion.....	44
3.5.4.4	Prognosefaktor Zyklusverlängerung.....	44
3.5.5	Zusammenfassung der univariaten Analyse der einzelnen Prognosefaktoren.....	46
3.6	Multivariate Regressionsanalyse des PFS der ≥ 70-Jährigen.....	48
3.7	Multivariate Regressionsanalyse des OAS der ≥ 70-Jährigen.....	49
4	DISKUSSION.....	50
5	AUSBLICK.....	56
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
	Literaturverzeichnis.....	VII
	Danksagung.....	XIV
	Curriculum vitae / Publikationen.....	XIV
	Anhang: Detaillierte Darstellung der Prognosefaktoren.....	XVIII
	1. Patientinnenbezogene Merkmale.....	XVIII
	2. FIGO-Stadium.....	XVIII
	3. Tumorbiologie.....	XIX
	4. Therapiedurchführung.....	XIX

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Altersverteilung der Patientinnen (n=3.333).	12
Abb. 2:	Altersspezifisches PFS allgemein.	20
Abb. 3:	Altersspezifisches OAS allgemein.....	21
Abb. 4:	Altersspezifisches PFS der optimaltherapierten Patientinnen.....	23
Abb. 5:	Altersspezifisches OAS der optimaltherapierten Patientinnen.	24
Abb. 6:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach optimaler/nichtoptimaler Therapie adjustiert.	25
Abb. 7:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach optimaler/nichtoptimaler Therapie adjustiert.	26
Abb. 8:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach BMI adjustiert.	28
Abb. 9:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach BMI adjustiert.....	29
Abb. 10:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach ECOG Performance Status adjustiert.	30
Abb. 11:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach ECOG Performance Status adjustiert.	31
Abb. 12:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach FIGO-Stadium adjustiert.....	32
Abb. 13:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach FIGO-Stadium adjustiert.	33
Abb. 14:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Differenzierungsgrad des Tumor- gewebes adjustiert	34
Abb. 15:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Differenzierungsgrad des Tumor- gewebes adjustiert	35
Abb. 16:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Histotyp adjustiert.....	36
Abb. 17:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Histotyp adjustiert.	37
Abb. 18:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach postoperativem Tumorrest adjustiert	38
Abb. 19:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach postoperativem Tumorrest adjustiert.....	39
Abb. 20:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach verabreichter Zyklusanzahl adjustiert.	40
Abb. 21:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach verabreichter Zyklusanzahl adjustiert.....	41
Abb. 22:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Dosisreduktion adjustiert.	42
Abb. 23:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Dosisreduktion adjustiert.....	43
Abb. 24:	PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Zyklusverlängerung adjustiert.	44
Abb. 25:	OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Zyklusverlängerung adjustiert.	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung der Patientinnen.....	12
Tabelle 2: Patientinnencharakterisierung: Patientinnenmerkmale und Tumorbiologie.....	15
Tabelle 3: Patientinnencharakterisierung: Therapiedurchführung.	17
Tabelle 4: Patientinnencharakterisierung: Ursachen des vorzeitigen Therapie- abbruchs	18
Tabelle 5: Patientinnencharakterisierung: Todesursachen.....	18
Tabelle 6: Multivariate Regressionsanalyse der Prognosefaktoren PFS (Pat. ≥ 70 J.).....	48
Tabelle 7: Multivariate Regressionsanalyse der Prognosefaktoren OAS (Pat. ≥ 70 J.).....	49

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GINECO	Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens
KI	Konfidenzintervall
OAS	Overall survival = Gesamtüberleben
PFS	Progressionfree survival = progressionsfreies Überleben
PT	Cisplatin+Paclitaxel Therapieregime
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
TC	Paclitaxel+Carboplatin Therapieregime
TEC-Top	Carboplatin-Paclitaxel+Topotecan Therapieregime
TEC	Paclitaxel+Carboplatin+Epirubicin Therapieregime
TNM	Stadieneinteilung maligner Tumoren (T= Tumor; N= Lymphknoten; M= Metastasen)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

1 EINLEITUNG

1.1 Das Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste krebserkrankte Todesursache unter Frauen und stellt unter den gynäkologischen Malignomen die Haupttodesursache in Europa und den USA dar [1].

Das Ovarialkarzinom ist eine vor allem die ältere Frau betreffende Krebserkrankung. Das durchschnittliche Alter der Patientin zum Diagnosezeitpunkt liegt derzeit bei 63 Jahren, die höchste Inzidenz der Erkrankung zeigt sich in der 7. und 8. Lebensdekade [2,3]. Angesichts der steigenden Lebenserwartung der weiblichen Bevölkerung in der westlichen Welt sind die älteren Patientinnen die am stärksten wachsende Gruppe der am Ovarialkarzinom Erkrankten und geraten damit zunehmend in den Fokus wissenschaftlichen Interesses.

1.1.2 Klinik

Der Krankheitsverlauf ist häufig symptomlos, bzw. symptomarm und erklärt die hohe Inzidenz fortgeschrittener Stadien. Die am häufigsten angegebenen Beschwerden sind Bauch- und Rückenschmerzen, eine Zunahme des Leibesumfanges, gastrointestinale Beschwerden, eine abnormale vaginale Blutung oder eine Gewichtszu- oder auch Gewichtsabnahme. Bei der Diagnose ist neben einer allgemeinen klinischen körperlichen Untersuchung, die bimanuelle rektovaginale Palpation und eine transvaginale Sonographie erforderlich. Weitere sinnvolle bildgebende Verfahren sind der Röntgen-Thorax zum Ausschluß eines malignen Pleuraergusses und in individuellen Fällen die Durchführung einer CT- und/oder MRT-Untersuchung des Abdomens zur weiteren präoperativen Abklärung. Insgesamt hat die Transvaginalsonografie in der Diagnostik unter den bildgebenden Verfahren den höchsten Stellenwert, allerdings gibt es derzeit keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging ersetzen kann und die Operabilität verlässlich einschätzen lässt [11,12,13].

Laborchemisch kann bei etwa 80 % aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ein erhöhter Serumspiegel des Tumormarkers CA 12-5 nachgewiesen werden. Aufgrund seiner Unspezifität sollte dieser Tumormarker jedoch nicht für sich alleine die Diagnose eines Ovarial-

karzinoms begründen, wohl aber zur Verlaufsbeurteilung vor Therapiebeginn bestimmt werden [14,15]. Molekulare Muster sowohl zur Früherkennung als auch zur Vorhersage des Therapieansprechens oder als Prognosefaktoren stehen noch nicht zur Verfügung.

Zahlreiche Anstrengungen zur Optimierung der Früherkennung des Ovarialkarzinoms sind bislang gescheitert. Ein generelles Screening kann bislang nicht empfohlen werden, da die derzeit zur Verfügung stehenden Untersuchungsmodalitäten wie regelmäßige Transvaginalsonographie oder serielle CA 12-5-Bestimmungen dafür nicht ausreichend geeignet sind. Lediglich in Hochrisikokollektiven sollte trotz dieser Einschränkungen ein Screening erwogen werden. Schätzungen zufolge sind 5-10 % der OCs genetisch bedingt und bei einem großen Anteil davon kann eine Keimbahnmutation in einem der verantwortlichen Gene (z.B. BRCA 1 o. 2, TP53) nachgewiesen werden [8,9,10].

Aufgrund seiner unspezifischen Symptomatik wird die Mehrheit aller betroffenen Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Peritonealkarzinose oder einer distanten Metastasierung diagnostiziert.

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt gemäß der FIGO/TNM-Klassifikation, in die die Tumorausbreitung auf ein oder beide Ovarien, bzw die Ausbreitung innerhalb des Beckens sowie eine Peritonealmetastasierung, Lymphknoten- und Fernmetastasen mit eingehen [18,19]. Die histologische Klassifikation maligner Ovarialtumore erfolgt entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation von 2003. Je nach Zelltyp werden die epithelialen Ovarialkarzinomen in seröse, muzinöse, endometrioid, klarzellige, übergangszellige, plattenepitheliale sowie gemischte Typen unterteilt [16,17].

1.1.3 Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Als Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms wird die primäre Operation mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion gefolgt von einer platin-taxanhaltigen systemischen Therapie durchgeführt.

Die Bedeutung der radikalen Tumorresektion beim fortgeschrittenen OC ist bekannt [20-24, 55]. DU BOIS ET AL. zeigten 2009 anhand der Daten der von uns ebenfalls verwendeten AGO OVAR Studien, die entscheidende prognostische Bedeutung der makroskopischen Komplettresektion, die sich auf das Überleben der Patientinnen sogar stärker auszuwirken scheint als der Einfluss der Tumorbiologie [55].

Im Anschluss an die maximal tumorreduktive Therapie wird standardgemäß eine platin-taxanhaltige Chemotherapie i.v. für insgesamt 6 Zyklen im dreiwöchigen Abstand empfohlen. Die beste Datenlage bezüglich Wirkung, Nebenwirkungen und Applikationsform besteht aktuell für den Einsatz von Paclitaxel (175mg/m² über 3 Stunden i.v.), gefolgt von Carboplatin (AUC 5).

Nachdem über 10 Jahre die Kombination aus Cisplatin und Cyclophosphamid die Standardkombination zur Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom war, erfolgte Ende der 1990er Jahre mit dem Ersatz von Cyclophosphamid durch taxanhaltige Wirkstoffe ein großer Fortschritt in der medikamentösen Therapie. Die Kombination aus Cisplatin-Paclitaxel-Regime zeigte sich dem Cisplatin-Cyclophosphamid-Regime hinsichtlich des Therapieansprechens, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OAS) signifikant überlegen [28,29]. In den folgenden Jahren konnte im Rahmen der AGO OVAR 3 Studie und anderer Studien nachgewiesen werden, dass die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel bei gleicher Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit als die Cisplatin-Paclitaxel Kombination zeigte. Daraufhin erfolgte Anfang des 21. Jahrhunderts die Umstellung der Standardtherapie von Cisplatin-Paclitaxel auf die Kombination Carboplatin-Paclitaxel [25,30,32]. Die Addition zusätzlicher Zytostatika wurde unter anderem im Rahmen der AGO OVAR -5 (Epirubicin) und der AGO OVAR -7 Studie (Topotecan) wie auch weiteren internationalen Multizenterstudien untersucht und zeigte keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen [26,27].

Die maximal tumorreduktive Operation gefolgt von einer kombinierten Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ist somit die derzeitige „State-of-art-Therapie“ beim fortgeschrittenen OC [4].

Viele Patientinnen, insbesondere die älteren, werden dabei nach wie vor nicht leitliniengerecht therapiert. Offenbar wird nur etwa die Hälfte der älteren Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit der empfohlenen platinbasierten Chemotherapie behandelt, obwohl gezeigt werden konnte, dass die standardgemäß therapierten älteren Patientinnen ein ähnliches Therapieansprechen wie die jüngeren Patientinnen aufweisen und somit gleichermaßen von der Behandlung profitieren [33-35]. Als Ursachen für die inadäquate Therapieführung werden in der Regel Toxizitäten, Komorbiditäten, altersbedingt veränderte physiologische Ausgangsbedingungen der älteren Patientinnen und Aspekte hinsichtlich der Lebensqualität aufgeführt [36].

1.1.4 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms

Mehrere Studien haben im Laufe der letzten Jahre das Alter der Patientin als einen negativen Prognosefaktor für das Überleben der Erkrankten aufgezeigt und etablierten das Tumorstadium, den postoperativen Tumorrest, den histologischen Subtypen und den Allgemeinzustand der Patientin als weitere Prognosefaktoren [20, 37-40].

Altersspezifische Betrachtungen der Prognosefaktoren sind in der aktuellen Literatur noch spärlich und wurden hauptsächlich hinsichtlich des prognostischen Einflusses der optimalen chirurgischen Therapie durchgeführt [20,40]. Dabei konnte auch bei dem Kollektiv der älteren Patientinnen der Nutzen einer radikalen operativen Therapie gezeigt werden. Daten hinsichtlich des prognostischen Einflusses der medikamentösen Therapieführung speziell beim älteren Patientinnenkollektiv stehen bislang noch nicht zur Verfügung.

1.2 Veranlassung

Trotz der Optimierung der Therapie des Ovarialkarzinoms über die letzten Jahre hat fortgeschrittenes Alter weiterhin einen negativen prognostischen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen. Ebenso steigt die Zahl der Neuerkrankungen im Kollektiv der älteren Patientinnen nach wie vor an, obwohl die Inzidenz der Erkrankung insgesamt rückläufig ist [3].

Als Ursache für diesen negativen prognostischen Einfluss des Alters werden in der Literatur verschiedene Gründe diskutiert: unter anderem das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt und ein suboptimales Management der operativen und medikamentösen Therapie bei den älteren Patientinnen trotz nachgewiesener ähnlicher Verträglichkeit und vergleichbarem Benefit [34,35,38,41-43].

Das Ziel dieser vorliegenden Analyse ist es, anhand eines großen homogenen Studienkollektivs die Effektivität einer postoperativen platin-taxanhaltigen Chemotherapie zu evaluieren und altersspezifische Prognosefaktoren zu identifizieren.

Durch die Möglichkeit über die Studiengruppe der AGO OVAR einen Metadatensatz aus drei konsekutiv durchgeführten Phase III Studien zu verwenden, konnte die vorliegende Analyse anhand der Daten eines bislang einmalig großen, homogenen Kollektiv von insgesamt 3333 Patientinnen durchgeführt werden [25-27]. Dadurch war es möglich dieser altersspezifischen Untersuchung ein aussagekräftiges Kollektiv von 359 ≥ 70 -jährigen Patientinnen zugrunde zu legen.

2 PATIENTINNEN UND METHODEN

2.1 Patientinnen und Studiendesign

Diese retrospektiv-explorative Analyse basiert auf den Daten dreier prospektiv-randomisiert durchgeführter Phase-III-Studien der deutschen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Studiengruppe [25-27].

Bei allen drei Studien wurde die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO Stadium IIB-IV) untersucht. Die Patientinnen bekamen jeweils 6 Zyklen einer platin-taxanhaltigen Chemotherapie +/- einem dritten Medikament verabreicht, nachdem sie zuvor einer Operation mit dem Ziel der maximalen Zytoreduktion erhalten hatten.

- AGO-OVAR 3 (Cisplatin/Paclitaxel vs. Carboplatin/Paclitaxel) [25]
- AGO-OVAR 5/GINECO (Carboplatin/Paclitaxel +/- Epirubicin) [26]
- AGO-OVAR 7/GINECO (Carboplatin/Paclitaxel +/- Topotecan) [27]

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren in allen drei Studien nahezu identisch.

Voraussetzungen für den Einschluss waren:

- Epitheliales Ovarialkarzinom FIGO Stadium IIB-IV
- Eine zytoreduktive Operation innerhalb der vorangegangenen 6 Wochen
- Alter bei Studienbeginn mindestens 18 Jahre
- Adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktionsparameter:
 - Serumkreatinin maximal 1.25 x Normalwert (Serumbilirubin in der AGO OVAR 7 Studie)
 - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) mindestens 1.5×10^9 Zellen/l
 - Thrombozyten mindestens 100×10^9 Zellen/l
 - Alkalische Phosphatase nicht mehr als 3 x Normalwert (AGO OVAR 7).

Ausschlusskriterien waren:

- Ovarialkarzinom von niedrigem malignen Potential wie Borderlinetumoren, nichtepitheliale oder gemischtepitheliale Ovarialkarzinomen wie dem Karzinosarkom
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) von mehr als 2 oder Karnowsky Index von weniger als 60 %
- GFR weniger als 60 ml/min
- bestehende andere malignen Erkrankungen
- vor oder während des Studienzeitraumes Chemo-, Immuno-, Hormon- oder Radiotherapien zur Behandlung des Ovarialkarzinoms
- schwerwiegenden Neuropathien
- schwerwiegende Herzrhythmusstörungen oder angeborene Herzfehler

2.1.2 Stratifizierung und Randomisierung der Patientinnen

In den drei Studien waren die Patientinnen hinsichtlich ihres postoperativen Tumorrests und ihres FIGO Stadiums stratifiziert und anschließend randomisiert worden.

- **Stratum 1** beinhaltete Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest kleiner als 1 cm und einem FIGO Stadium IIB, IIC oder III.
- **Stratum 2** beinhaltete Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest größer als 1 cm oder einem FIGO Stadium IV.

Innerhalb der Strata wurden jeweils vor Studienbeginn Randomisierungslisten für jedes teilnehmende Studienzentrum vorbereitet, dabei wurden permutierte Blöcke unterschiedlicher Größe verwendet. Die Patientinnen wurden randomisiert auf die verschiedenen Therapiearme verteilt. Auf eine Verblindung hinsichtlich der Therapiezuweisung wurde sowohl bei den behandelnden Ärzten als auch bei den Patientinnen verzichtet.

2.1.3 Qualitätssicherung

Alle teilnehmenden Studienzentren wurden durch speziell geschultes Personal überwacht und kontrolliert. Die gesammelten Daten der Fallberichte wurden gegen die medizinischen Aufzeichnungen inklusive der Berichte des Operateurs und des Pathologen für jede einzelne Patientin abgeglichen (100% Monitoring). Zusätzliche Qualitätssicherungsmaßnahmen bestanden durch doppelte Datenerfassung und umfangreiche Plausibilitätsprüfungen.

Die Studien wurden leitliniengerecht und den deutschen und französischen Arzneimittelgesetzen entsprechend durchgeführt. Relevante Gesetze hinsichtlich der Durchführung medizinischer Studien wurden eingehalten, ebenso wie die Deklaration von Helsinki. Nationale Ethikkommissionen, sowohl in Deutschland als auch in Frankreich, bewilligten die Durchführung der Studien AGO OVAR 3,5 und 7. Alle Patientinnen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.2 Kurzvorstellung der AGO OVAR Studien 3, 5 und 7

2.2.1 AGO OVAR 3

Die AGO OVAR 3 Studie wurde zwischen November 1995 und November 1997 in Studienzentren der AGO in Deutschland und Österreich durchgeführt. Im Rahmen des platin-taxanhaltigen Chemotherapieregimes bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sollte die Überlegenheit hinsichtlich der Verträglichkeit bei gleichbleibender Effektivität von Carboplatin gegenüber Cisplatin untersucht werden.

Patientinnen aller Altersstufen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom des FIGO-Stadiums IIB-IV wurden randomisiert auf zwei Therapiearme verteilt und im 3-Wochen-Intervall mit insgesamt 6 Zyklen Paclitaxel+Carboplatin (TC-Arm) oder Paclitaxel+Cisplatin (PT-Arm) behandelt. Insgesamt wurden 783 Patientinnen in die AGO OVAR 3 Studie eingeschlossen, 386 Patientinnen wurden für den PT-Arm registriert, 397 für den TC-Arm.

Das primäre Ziel der Studie war es den Anteil der Patientinnen mit progressionsfreiem Überleben nach 2 Jahren zu ermitteln. Sekundäre Zielgrößen waren Toxizität, Therapieansprechen, Lebensqualität unter der Therapie und das Gesamtüberleben, sowie das progressionsfreie Überleben.

In der Auswertung der Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach 2 Jahren (40% für den PT-Arm versus 37,5% für den TC-Arm; 2,5% Unterschied, 1-seitiges 95% KI: ∞ bis 8,2%). Das mediane progressionsfreie Überleben differierte ebenfalls nicht signifikant zwischen dem PT- und dem TC-Arm (17,2 Monate, 95 % KI: 15,2-19,3 Monate versus 19,1 Monate, 95% KI: 16,7-21,5 Monate), das Gleiche traf für das Gesamtüberleben zu (43,3 Monate, 95% KI: 37,2-47,8 Monate versus 44,1 Monate, 95% KI: 40,2-49,4 Monate). Hämatologische Toxizitäten fanden sich häufiger im TC-Arm als im PT-Arm, gastrointestinale und neurologische Toxizitäten dafür seltener. Das mittlere Quality-of-life-score bei Therapieende war im TC-Arm signifikant besser als im PT-Arm (65,25 versus 51; Differenz von -13,28; 95% KI: -18,88 bis -7,68).

Daraufhin wurde aus der Studie geschlussfolgert, dass das TC-Regime (Carboplatin + Paclitaxel) bei ähnlicher Effektivität eine bessere Verträglichkeit und eine höhere Lebensqualität der Patientinnen aufweisen konnte und somit eine zu diesem Zeitpunkt innovative Option der First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom darstellte. [25]

2.2.2 AGO OVAR 5

Die AGO OVAR 5 Studie wurde zwischen November 1997 und Februar 2000 durch Studienzentren der AGO OVAR und der GINECO in Deutschland, Österreich und Frankreich durchgeführt. Untersucht wurde die Addition von Antracyclinen (Epirubicin) zum aktuellen platin-taxanhaltigen First-line-Chemoregime zur Optimierung der Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom des FIGO-Stadiums IIB-IV wurden randomisiert auf zwei Therapiearme verteilt und im 3-Wochen-Intervall mit insgesamt mindestens 6 Zyklen Paclitaxel+Carboplatin (TC-Arm) oder Paclitaxel+Carboplatin+Epirubicin (TEC-Arm) behandelt. Insgesamt wurden 1282 Patientinnen in die AGO OVAR 5 Studie eingeschlossen und randomisiert dem TC-(635 Patientinnen) oder dem TEC-Arm (647 Patientinnen) zugeteilt.

Bei der Auswertung der Studie zeigten sich Grad 3-4 hämatologische und einige nicht-hämatologische Toxizitäten (Übelkeit/Erbrechen, Mukositis und Infektionen) signifikant häufiger im TEC-Arm. Auch in der Analyse der Lebensqualität zeigte sich der TEC-Arm dem TC-Arm unterlegen.

Das mediane progressionsfreie Überleben dagegen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieregimes und betrug 18,4 Monate für den TEC-Arm und 17,9 Monate für den TC-Arm (HR: 0,95; 95%iges KI: 0,83-1,07; $p=0,3342$). Auch das Gesamtüberleben differierte nicht signifikant: Medianes Gesamtüberleben im TEC-Arm 45,8 Monate und 41,0 Monate im TC-Arm (HR: 0,93; 95%KI: 0,81-1,08; $p=0,3652$).

Zusammenfassend ließ sich also festhalten, dass die Zugabe von Epirubicin zum platin-taxanhaltigen Chemoregime die Überlebenszeit der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, bei schlechterer Verträglichkeit, nicht verbessern und daher für den klinischen Gebrauch nicht empfohlen werden konnte [26].

2.2.3 AGO OVAR 7

Die AGO OVAR 7 Studie wurde zwischen Dezember 1999 und März 2002 durch Studienzentren der AGO OVAR und der GINECO in Deutschland, Österreich und Frankreich durchgeführt. In dieser prospektiven Phase III Studie sollte die sequentielle Gabe von Topotecan im Rahmen der Firstline-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms mit Carboplatin und Paclitaxel hinsichtlich einer Effektivitätssteigerung der Therapie untersucht werden. Insgesamt wurden 1308 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom des FIGO Stadiums IIB-IV randomisiert und erhielten entweder 6 Zyklen einer Carboplatin-Paclitaxel-Kombinationstherapie im 3-Wochenintervall und wurden danach überwacht (TC-Arm; 650 Patientinnen) oder bekamen anschließend weitere 4 Zyklen Topotecan ebenfalls im dreiwöchigen Abstand verabreicht (TC-Top-Arm; 658 Patientinnen).

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte stellten das progressionsfreie Überleben, das Therapieansprechen, die Toxizität und die Lebensqualität der Patientinnen dar.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 43,1 Monate im TC-Top-Arm und 44,5 Monate im TC-Arm und differierte damit nicht signifikant (HR=1,01; 95% KI: 0,86-1,18; $p=0,885$). Nach 3 Jahren lag das Gesamtüberleben im Durchschnitt bei 57% (58,5 % im TC-Arm und 55,7% im TC-Top-Arm). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 18,2 Monate im TC-Top-Arm und 18,5 Monate im TC-Arm, somit lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen vor (HR=0,97; 95% KI: 0,85-1,10; $p=0,688$). Verglichen mit den Patientinnen des TC-Arms fanden sich bei Patientinnen des TC-Top-Arms häufiger hämatologische Toxizitäten Grad 3-4 und mehr Infektionen (5,1% vs 2,7%; $p=0,034$). Das Therapieanspre-

chen unter Patientinnen mit nachweisbarem Tumorrest lag bei 69 % (95% KI: 61,4%-76,5%) im TC-Top Arm und 76,2% (95% KI: 69,3%-83,1%) im TC-Arm ($p=0,166$).

Die sequentielle Beifügung von Topotecan zur Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel resultierte demzufolge weder in einer Steigerung des Therapieansprechens noch in einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens, es konnte somit nicht als Standardtherapie des Ovarialkarzinoms empfohlen werden. [27]

2.3 AGO Firstline Metadatensatz

In keiner der drei Studien (AGO OVAR 3,5 und 7) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Therapiearmen hinsichtlich des PFS und des OAS nachgewiesen. Außerdem waren die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Auswahl der betrachteten Patientinnencharakteristika nahezu identisch, so dass die Daten dieser drei Studien zu einem Metadatensatz zusammengeführt wurden.

2.3.1 Auswahl der Patientinnen

Von den insgesamt 3373 randomisierten Patientinnen wurden 3333 Patientinnen analysiert, die mindestens einen Zyklus des vorgesehenen Chemotherapieprogramms erhalten hatten und an einem epithelien Ovarialkarzinom des FIGO Stadiums IIB-IV erkrankt waren. 40 Patientinnen wurden nach diesen Kriterien von unserer Analyse ausgeschlossen: 37 Patientinnen hatten nach Stratifizierung und Randomisierung 0 Zyklen erhalten ($n=4$ AGO OVAR 3; $n=16$ AGO OVAR 5; $n=16$ AGO OVAR 7; $n=1$ keine Angabe) und weitere 3 Patientinnen hatten ein nicht adäquates FIGO Stadium (FIGO IB: $n=2$, AGO OVAR 5+7; FIGO IIA: $n=1$, AGO OVAR 7). Mit den Daten der übrigen 3333 Patientinnen wurde die vorliegende Analyse durchgeführt.

2.3.2 Auswahl der Prognosefaktoren

Für die Ermittlung altersspezifischer Prognosefaktoren wurden folgende Parameter untersucht, die kongruent in allen drei AGO OVAR Studien erhoben worden waren (s. Anhang).

Unterschiedliche Bereiche wurden dabei analysiert:

- Patientinnenbezogene Merkmale
- Krankheitsbezogene Merkmale
- Tumorbiologie
- Therapiedurchführung

2.4 Datenauswertung

Zu Beginn unserer retrospektiven, explorativen Analyse wurde das Patientenkollektiv dichotomisiert und die Patientinnen anhand ihres Alters zum Zeitpunkt der Registrierung für die Studie entweder der Gruppe der <70-Jährigen oder der Gruppe der ≥70-Jährigen zugeteilt. Zunächst wurden die einzelnen Prognosefaktoren und deren Assoziation mit dem Alter der Patientinnen untersucht, um anschließend in einer multivariaten Regressionsanalyse die unabhängigen altersspezifischen Prognosefaktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der ≥70jährigen Patientinnen herauszuarbeiten.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als Zeitraum vom Zeitpunkt der Registrierung bis zum Zeitpunkt eines Progresses der Erkrankung oder bis zum Tod der Patientin. Für Patientinnen, die beim Ende der jeweiligen Studie progressionsfrei waren, wurde der Zeitraum des progressionsfreien Überlebens vom Zeitpunkt der Registrierung bis zur letzten Kontrolluntersuchung innerhalb der jeweiligen AGO-OVAR Studie gemessen. Das Gesamtüberleben wurde definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Registrierung bis zum Tod jeglicher Ursache, bei Überlebenden bis zur letzten Kontrolluntersuchung innerhalb der Studien.

Die statistische Auswertung wurde explorativ durchgeführt und erfolgte mit dem Programm SPSS Version 18.0. Die Charakterisierung der Patientinnen durch die ausgewählten Prognoseparameter innerhalb der beiden Altersgruppen wurde mithilfe von Kontingenztafeln ausgewertet. Dabei wurden die Signifikanzen durch den Chi-Quadrat Test nach Pearson bestimmt und gegebenenfalls durch den exakten Test nach Fisher validiert. Überlebenszeitanalysen hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, dabei wurden mediane Überlebenswerte und deren 95%-iges Konfidenzintervall bestimmt. Der stratifizierte Log-rank Test wurde genutzt, um Unterschiede zwischen den altersspezifischen Überlebenskurven zu analysieren. Zur Untersuchung der unabhängigen Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens des älteren Patientinnenkollektivs wurde eine multivariaten Cox-Regressionsanalyse verwendet. Hazard-Ratios wurden mit einem 95%-igen Konfidenzintervall bestimmt und ein signifikanter Effekt wurde angenommen, wenn $p \leq 0,05$ war. Auf eine Adjustierung der p-Werte wurde hier verzichtet, da es sich um eine rein explorative Untersuchung handelt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt des untersuchten Patientinnenkollektivs lag bei 58 Jahren. Das Altersspektrum reichte dabei von 19 bis 84 Jahre. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Randomisierung 2974 (89,2%) Patientinnen <70 Jahre alt, 359 (10,8%) der Patientinnen waren ≥ 70 Jahre alt. Im Kollektiv der älteren Patientinnen (≥ 70 Jahre) war der überwiegende Anteil 70 bis 75 Jahre alt (n=278; entspricht 8,3% des Gesamtkollektivs und 77,4% der Älteren), zwischen 75 und 80 Jahre alt waren deutlich weniger Patientinnen (n=75; entspricht 2,3% des Gesamtkollektivs und 20,9% der Älteren), den geringsten Anteil machten die >80jährigen Patientinnen (n=6; 0,2% des Gesamtkollektivs und 1,7 % der Älteren) aus. Die genaue Altersverteilung zeigt Abb. 1.

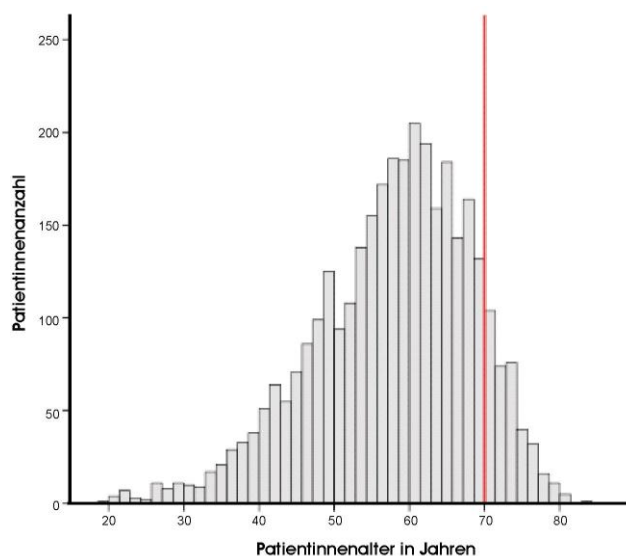


Abb. 1: Altersverteilung der Patientinnen (n=3.333).

Alter	n	%
<70	2974	89,2
≥ 70	359	10,8
70- \leq 75	278	8,3
75- \leq 80	75	2,3
>80	6	0,2

Tabelle 1: Altersverteilung der Patientinnen (n=3.333).

3.2 Charakterisierung der Patientinnen

Folgende Parameter wurden als Prognosefaktoren ausgewählt und auf altersabhängige Unterschiede in ihrer Ausprägung untersucht:

3.2.1 Patientinnenbezogene Prognosefaktoren

- **BMI**
- **ECOG**

Als patientinnenbezogene Prognosefaktoren wurden der ECOG Performance Status und der im Therapieverlauf minimale BMI der Patientinnen festgelegt. Sowohl hinsichtlich des ECOG als auch hinsichtlich des BMI zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen.

Untergewicht mit einem BMI < 19 hatten 318 (10,7%) der <70-jährigen Patientinnen und 27 (7,5%) der älteren Patientinnen. Normalgewicht mit einem BMI 19-24 hatten 1347 (45,3%) der <70-Jährigen und 185 (51,5%) der ≥70-Jährigen. Übergewicht mit einem BMI >24 zeigte sich bei 1306 (44%) der <70-jährigen Patientinnen und bei 147 (40,9%) des älteren Patientinnenkollektivs; $p=0,039$.

Einen ECOG=0 hatten 1157 (39,1%) der <70-jährigen Patientinnen, bei den ≥70-Jährigen waren es 104 (29,1%). ECOG=1 hatten 1497 (50,6%) der <70-jährigen und 201 (56,1%) der ≥70-jährigen Patientinnen. ECOG=2 traf auf 299 (10,1%) der <70-Jährigen und auf 53 (14,8%) der ≥70-Jährigen zu; $p= <0,001$.

3.2.2 FIGO Stadium

Die Verteilung der verschiedenen FIGO-Stadien war zwischen den beiden Altersgruppen statistisch signifikant unterschiedlich und zwar zugunsten höherer FIGO-Stadie bei Älteren: Ein FIGO Stadium IIB-IIIB fand sich jeweils bei 788 (26,6%) der jüngeren und bei 77 (21,5%) der älteren Patientinnen, FIGO IIIC-IV jeweils bei 2180 (73,5%) und 281 (78,5%); der p-Wert war dabei mit 0,041 signifikant.

3.2.3 Tumorbiologie

- **Grading**
- **Histologie**

Zur Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Tumorbiologie wurden der histologische Subtyp des Tumors und dessen Grading als Parameter ausgewählt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen.

Die Tumordifferenzierung wird mit dem Grading G1-4 angegeben. Gutdifferenziertes Gewebe (G1) lag bei 238 (8,5%) der <70-jährigen Patientinnen und 17 (5,1%) der ≥70-Jährigen vor. 955 (34,2%) und 1488 (53,3%) sowie 102 (30,7%) und 188 (56,6%) der Jüngeren und Älteren hatten ein Grading G2 oder G3. Schlecht differenziertes Tumorgewebe G4 hatten 110 (3,9%) der <70-jährigen und 28 (7,5%) der ≥70-jährigen Patientinnen. Somit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bezüglich des Gradings ($p=0,21$).

Hinsichtlich der Histologie wurde in seröse, endometrioider und muzinöse Histologietypen unterschieden. Darüber hinausgehende histologische Subtypen wurden zusammengefasst. Ein seröser histologischer Subtyp lag bei 2114 (71,1%) der <70-jährigen und bei 258 (71,9%) der ≥70-jährigen Patientinnen vor. Ein Ovarialkarzinom mit endometrioider Histologie hatten 262 (8,8%) der jüngeren Patientinnen und 23 (6,4%) der älteren. Eine muzinöse Histologie fand sich bei 131 (4,4%) der <70-Jährigen und bei 18 (4,5%) der ≥70-Jährigen. Ein undifferenzierter histologischer Subtyp lag bei 139 (4,7%) der <70-jährigen und bei 20 (5,6%) der ≥70-jährigen Patientinnen vor. Andere, bisher nicht erwähnte, Histologien zeigten sich bei 326 (11,0%) des jüngeren und bei 40 (11,1%) des älteren Patientinnenkollektivs. Damit gab es auch beim zweiten Aspekt der Tumorbiologie keinen altersbedingten signifikanten Unterschied ($p=0,557$).

Merkmal	Ausprägung	<70LJ Anzahl (%)	≥70 LJ Anzahl (%)	Total Anzahl (%)	P-Wert
total		2974 (89)	359 (10.8)	3333	
PS	ECOG 0	1157 (39.1)	104 (29.1)	1261 (33.1)	≤0.001
	ECOG 1	1497(50.6)	201 (56.1)	1698 (51.3)	
	ECOG 2	299 (10.1)	53 (14.8)	352 (10.6)	
BMI	Untergewicht	318 (10.7)	27 (7.5)	345 (10.4)	0.039
	Normalgewicht	1347 (45.3)	185 (51.5)	1532 (46.0)	
	Übergewicht	1306 (43.9)	147 (40.9)	1453 (43.6)	
FIGO	IIB-IIIB	788 (26.6)	77 (2.5)	865 (26.0)	0.041
	IIIC-IV	2180 (73.6)	281 (78,5)	2461 (74.0)	
Grading	G1	238 (8.5)	17 (5.1)	255 (8.2)	0.21
	G2	955 (34.2)	102 (30.7)	1057 (33.8)	
	G3	1488 (53.3)	188 (56.6)	1676 (53.7)	
	G4	110 (3.9)	25 (7.5)	135 (4.3)	
Histologie	Serös	2114 (71.1)	258 (71.9)	2372 (71.2)	0.557
	Endometrioid	262 (8.8)	23 (6.4)	285 (8.6)	
	Muzinös	131 (4.4)	18 (4.5)	149 (4.5)	
	Undifferenziert	139 (4.7)	20 (5.6)	159 (4.8)	
	Andere	326 (11.0)	40 (11.1)	366 (11.0)	

Tabelle 2: Patientinnencharakterisierung - Patientinnenmerkmale und Tumorbilogie

3.2.4 Therapiedurchführung

- **Tumorrest**
- **Vorzeitiger Therapieabbruch**
- **Zyklenanzahl**
- **Dosisreduktion**
- **Zyklusverlängerung**

Therapiemerkmal	Ausprägung	<70LJ Anzahl (%)	≥70 LJ Anzahl (%)	Total Anzahl (%)	P-Wert
total		2974 (89)	359 (10.8)	3333	
Tumorrest	0 mm	1024 (34.9)	85 (24.1)	1109 (33.8)	≤ 0.001
	1-10 mm	915 (31.2)	103 (29.2)	1018 (31.0)	
	> 10 mm	992 (33.9)	165 (46.7)	1157 (35.2)	
Vorzeitiger Therapieabbruch	ja	437 (14.7)	86 (24.0)	523 (15.7)	≤ 0.001
	nein	2537 (85.3)	273 (76.0)	2810 (84.3)	
Zyklenanzahl	≤ 4 Zyklen	275 (9.2)	65 (18.1)	340 (10.2)	≤ 0.001
	5-6 Zyklen	1958 (65.8)	224 (62.4)	2182 (65.5)	
	> 6 Zyklen	741 (24.9)	70 (19.5)	811 (24.2)	
Dosisreduktionen	ja	426 (14.3)	64 (17.8)	490 (14.7)	0.082
	nein	2548 (85.7)	295 (82.2)	2843 (85.3)	
Zyklusverlängerung	ja	1871 (62.9)	231 (64.3)	2102 (63.1)	0.643
	nein	1103 (37.1)	128 (35.7)	1231 (36.9)	

Tabelle 3: Patientinnencharakterisierung - Therapiedurchführung

Bei Betrachtung der Therapiedurchführung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen hinsichtlich des postoperativen Tumorrestes, des vorzeitigen Therapieabbruchs und der Zyklenanzahl.

Hinsichtlich des postoperativen Tumorrestes (TUR) wurde die Einteilung TUR=0, TUR=1-10mm und TUR> 10mm vorgenommen. 1024 (34,9%) der <70-jährigen und 85 (24,1%) der

≥70-jährigen Patientinnen waren makroskopisch tumorfrei (TUR= 0), 915 (31,2%) und 103 (29,2%) sowie 992 (33,9%) und 165 (46,7%) der Jüngeren und Älteren hatten jeweils einen Tumorrest von 1- 10 mm oder > 10 mm. Das operative Outcome war somit signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Altersgruppen ($p \leq 0,001$).

Bei den älteren Patientinnen wurde die Therapie signifikant häufiger vorzeitig abgebrochen. Dies spiegelt sich entsprechend in der Zyklenanzahl wieder, hier zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen. Vorzeitige Therapieabbrüche gab es bei 437 (14,7%) der <70-jährigen Patientinnen und bei 86 (24%) der ≥70 jährigen Patientinnen ($p \leq 0,001$) (s. Tabelle 3).

Als Begründung für den vorzeitigen Therapieabbruch wurden bei den Älteren häufiger Toxizität, Patientinnenwunsch und Krankheitsprogress genannt. Von 86 älteren Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch wurde bei 41 (47,7%) Fällen die Therapie aufgrund von Toxizitäten, bei 25 (29%) aufgrund des Patientinnenwunsches und bei 12 (14%) Patientinnen aufgrund eines Progresses vorzeitig abgebrochen. Die weiteren Begründungen für den vorzeitigen Therapieabbruch bei den ≥70jährigen Patientinnen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Als weiterer Aspekt der Therapiedurchführung wurde die Anzahl der durchgeführten Therapiezyklen analysiert. Weniger als 4 Zyklen der Therapie bekamen 275 (9,2%) der jüngeren und 65 (18,1%) der älteren Patientinnen verabreicht. 5-6 Zyklen bekamen 1958 (65,8%) der <70jährigen und 224 (62,4%) der älteren Patientinnen. Mehr als 6 Therapiezyklen bekamen 741 (24,9%) der <70-Jährigen und 70 (19,5%) der ≥70-Jährigen. Damit differierte die Anzahl der durchgeführten Zyklen signifikant zwischen den beiden Altersgruppen ($p \leq 0,001$).

Dosisreduktionen im Rahmen des Studienprotokolls erfolgten bei 426 (14,3%) der <70-jährigen Patientinnen und bei 64 (17,8%) der ≥70-Jährigen durchgeführt; $p = 0,082$.

Therapieverlängerungen, das heißt die Verabreichung von mehr als der ursprünglich vorgesehenen 6 Therapiezyklen, wurden bei 1871 (62,9%) der <70-Jährigen und bei 231 (64,3%) der ≥70-Jährigen durchgeführt; $p \leq 0,643$.

		<70 Jahre Anzahl (%)	≥70 Jahre Anzahl (%)
Vorzeitiger Abbruch	nein	2537 (85.3)	273 (76)
	ja	437 (14.7)	86 (24)
Abbruchgrund	Tod	50 (11.4)	9 (10.5)
	Untersucher- entscheidung	2 (0.5)	2 (2.3)
	Patientinnen- wunsch	96 (22)	25 (29)
	Krankheitsprogress	117 (27.8)	12 (14)
	Protokollverletzung	1	1
	Toxizität	195 (45)	41 (47.7)
	andere	33 (7.6)	8 (9.3)

Tabelle 4: Patientinnencharakterisierung - Ursachen des vorzeitigen Therapieabbruchs.
(Mehrfachnennungen möglich)

3.2.5 Todesursachen

Zum Zeitpunkt der Auswertung der Studien waren 57,3% (n=1705) der <70-jährigen Patientinnen verstorben, bei den ≥70-Jährigen waren es 70,2% (n=70,2%). Bezüglich der Todesursachen gab es keine erheblichen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, in beiden Altersgruppen war der tumorassoziierte Tod in über 90% der Fälle die Todesursache. Der therapieassoziierte Tod wurde häufiger bei den ≥70jährigen Patientinnen festgestellt, allerdings insgesamt in einem geringen Ausmaß bei 1,6 % (n=4) der Fälle. Die einzelnen Todesursachen für beide Altersgruppen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Patientinnen	<70 Jahre Anzahl (%)	≥70 Jahre Anzahl (%)	total
insgesamt	2974 (89.0)	359 (10.8)	3333 (100.0)
lebend	1269 (42.7)	107 (29.8)	1376 (41.3)
tot	1705 (57.3)	252 (70.2)	1957 (58.7)
Todesursache			
Tumorassoziiert	1612 (94.5)	232 (92.1)	1844 (94.2)
Therapieassoziiert	7 (< 1.0)	4 (1.6)	11 (0.6)
andere	86 (5.0)	16 (6.3)	102 (5.2)

Tabelle 5: Patientinnencharakterisierung - Todesursachen

3.2.6 Zusammenfassung der Patientinnencharakterisierung

Hinsichtlich der patientinnen- und krankheitsassoziierten Prognosefaktoren zeigten sich bis auf die tumorbiologischen Parameter (Grading, Histologie) signifikante Unterschiede zwischen den <70- und ≥ 70 -jährigen Patientinnen. Fortgeschrittene FIGO-Stadien fanden sich signifikant häufiger bei den ≥ 70 -Jährigen und auch bezüglich der Therapiedurchführung zeigten sich ebenfalls deutliche altersspezifische Unterschiede des operativen Outcomes zugunsten des jüngeren Patientinnenkollektivs.

Bei den älteren Patientinnen waren vorzeitige Therapieabbrüche und eine niedrigere Zyklanzahl signifikant häufiger zu finden. Als Hauptursachen für den vorzeitigen Therapieabbruch wurden bei den ≥ 70 -jährigen Patientinnen Toxizität, Patientenverweigerung und Progress der Erkrankung genannt (Tabelle 4). Die Anzahl der Dosisreduktionen und Zyklusverlängerungen differierte nicht signifikant zwischen den beiden Altersgruppen. Die Details der Patientinnencharakterisierung bezüglich der patientinnen- und krankheitsbezogenen Prognosefaktoren, sowie bezüglich der Tumorbiologie sind in Tabelle 2, die Details der Therapiedurchführung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Hinsichtlich der Todesursachen konnten keine markanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen ermittelt werden. Die detaillierte Darstellung der Todesursachen zeigt Tabelle 5.

3.3 Altersspezifisches Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OAS) allgemein

3.3.1 Altersspezifisches PFS

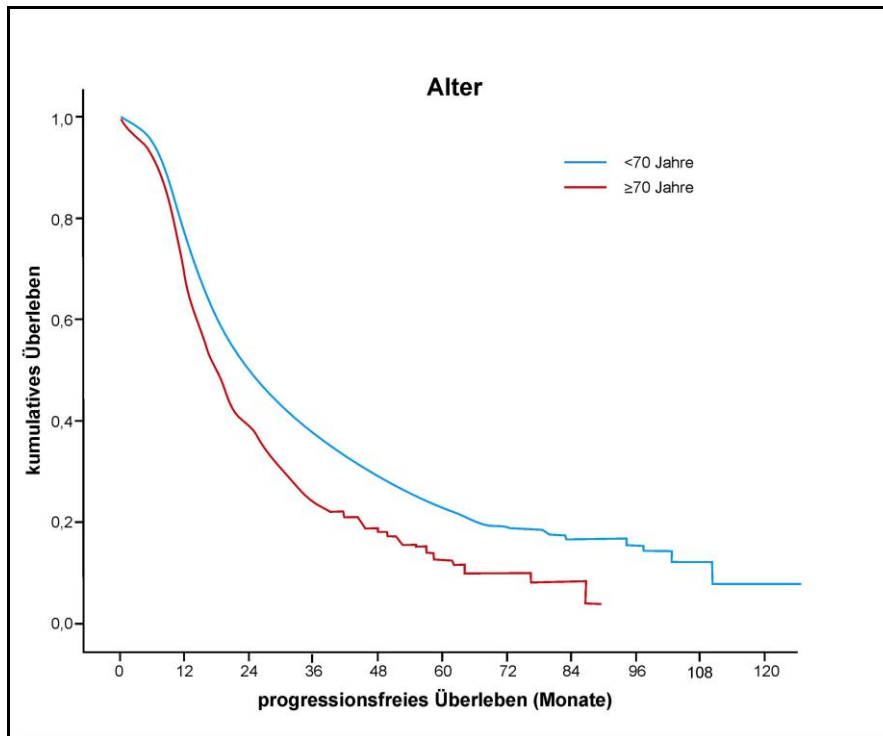


Abb. 2: Altersspezifisches progressionsfreies Überleben allgemein.

- Das mediane PFS insgesamt betrug 23,05 Monate (95% KI: 22,0 - 24,1 Monate).
- Das mediane PFS der <70-Jährigen betrug 23,8 Monate (95% KI: 22,6 - 25,1 Monate).
- Das mediane PFS der ≥70-Jährigen betrug 18,4 Monate (95% KI: 16,2 - 20,5 Monate).

Der Medianwert des PFS liegt demnach bei den <70-Jährigen signifikanterweise 5,5 Monate über dem der ≥70-Jährigen ($p \leq 0.001$).

3.3.2 Altersspezifisches OAS

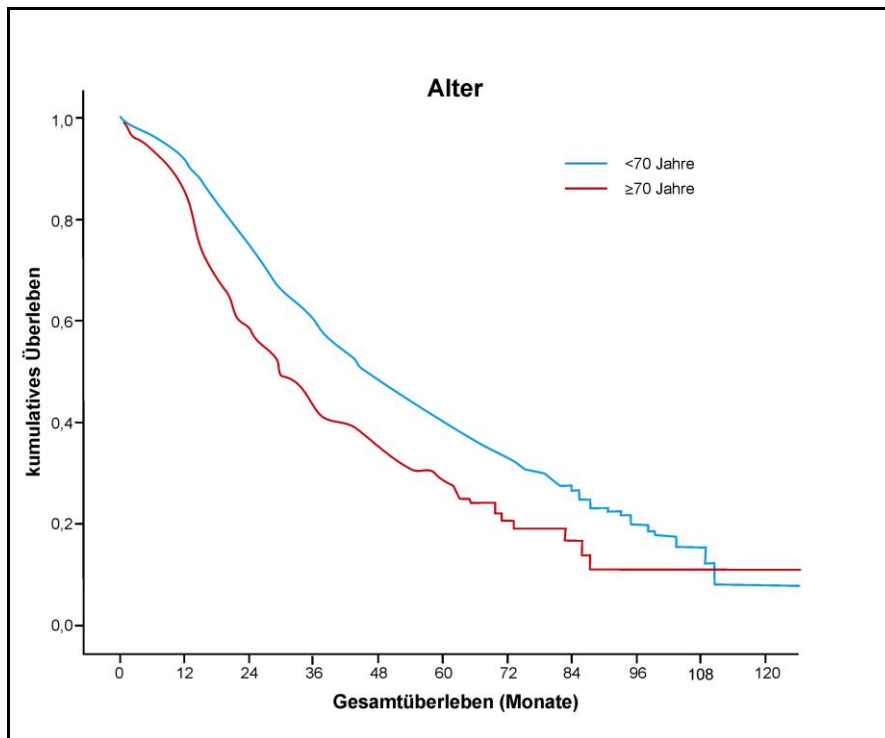


Abb. 3: Altersspezifisches Gesamtüberleben allgemein.

- Das mediane OAS insgesamt betrug 44,1 Monate (95% KI: 42,06 - 46,18 Monate).
- Das mediane OAS der <70-Jährigen betrug 45,9 Monate (95% KI: 43,7 - 48,1 Monate).
- Das mediane OAS der ≥70-Jährigen betrug 29,6 Monate (95% KI: 25,6 - 33,5 Monate).

Das altersspezifische Gesamtüberleben zeigt damit eine signifikante Differenz von 16,3 Monaten zugunsten der jüngeren Frauen ($p \leq 0.001$).

3.3.3 Zusammenfassung altersspezifisches PFS und OAS

Sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens gab es signifikante altersspezifische Unterschiede.

Insgesamt betrug das mediane progressionsfreie Überleben 23,05 Monate (95%iges KI: 21,96-24,14 Monate) und es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und deren medianem PFS ($p \leq 0.001$). Beim altersspezifischen progressionsfreien Überleben gab es eine Differenz von 5,5 Monaten zwischen den beiden Altersgruppen. Das mediane PFS der <70-Jährigen betrug 23,84 Monate, das der ≥ 70 -Jährigen betrug 18,35 Monate.

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens ließ sich ein signifikanter Einfluss des Alters ($p \leq 0.001$) auf das mediane Überleben erkennen und der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Altersgruppen betrug 16,3 Monate. Die <70-jährigen Patientinnen überlebten im medianen Schnitt 45,90 Monate, die ≥ 70 -jährigen 29,56 Monate.

3.4 Altersspezifisches PFS und OAS der optimaltherapierten Patientinnen

3.4.1 Altersspezifisches PFS der optimaltherapierten Patientinnen (TUR=0, ≥ 5 Zyklen)

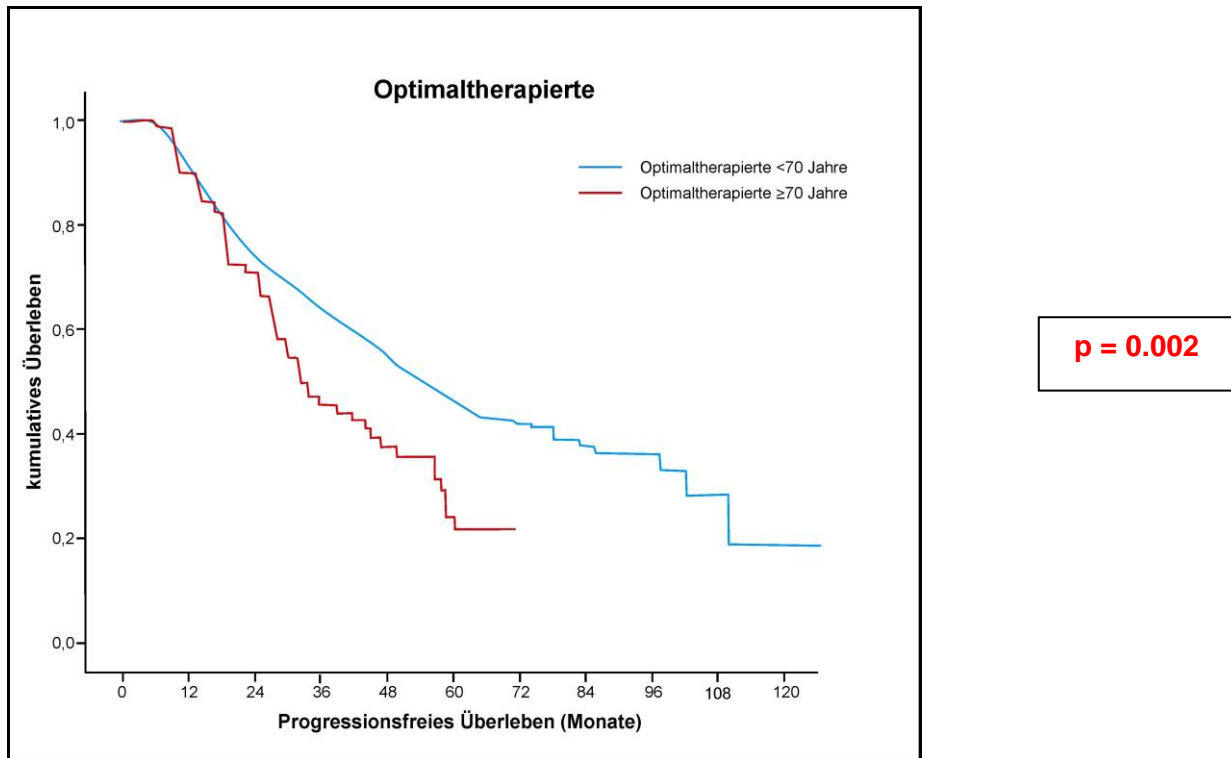


Abb. 4: Altersspezifisches PFS der optimaltherapierten Patientinnen.

- Das mediane PFS insgesamt betrug 52,7 Monate (95% KI: 48,6 - 56,8 Monate)
- Das mediane PFS der <70-Jährigen betrug 54,0 Monate (95% KI: 49,2 - 58,8 Monate).
- Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen betrug 33,3 Monate (95% KI: 24,0 - 42,7 Monate).

Das mediane altersspezifische PFS der Patientinnen, die mit makroskopisch tumorfrei mit ≥ 5 Zyklen der systemischen Therapie behandelt wurden, zeigte eine signifikante Differenz von 20,7 Monaten zwischen den beiden Altersgruppen ($p=0.002$).

3.4.2 Altersspezifisches OAS der optimaltherapierten Patientinnen (TUR=0, ≥ 5 Zyklen)

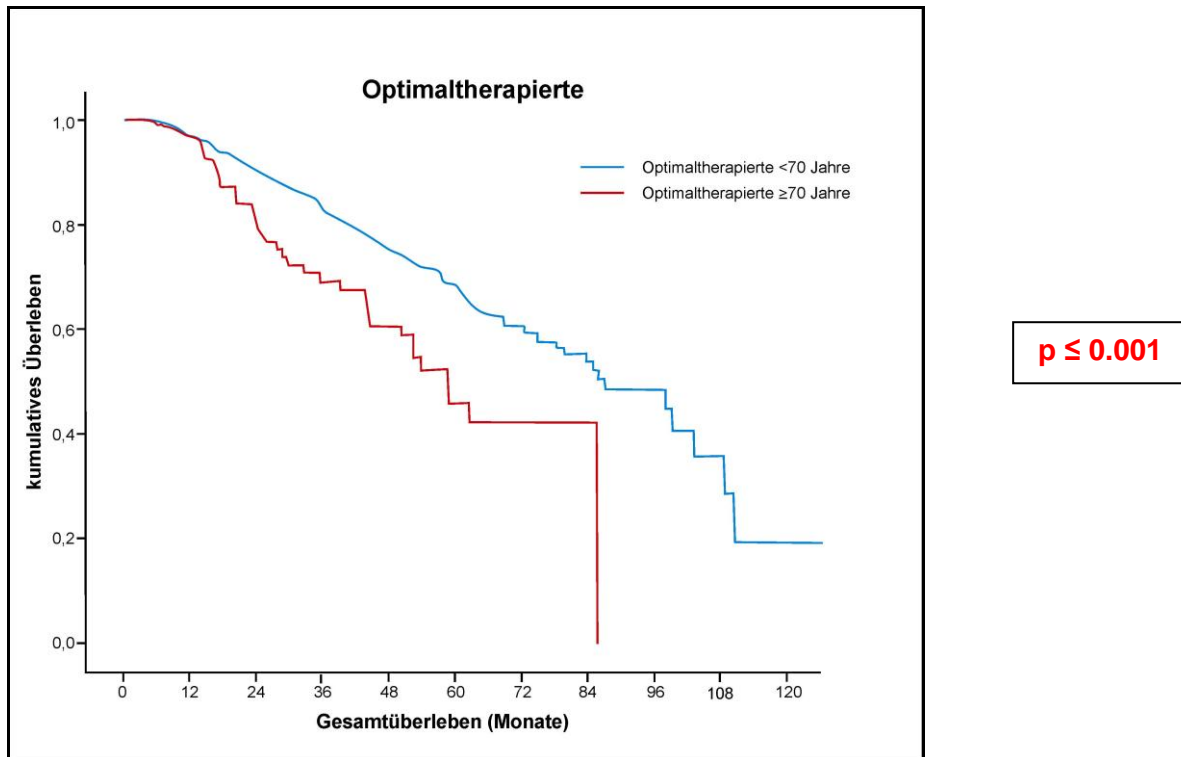


Abb. 5: Altersspezifisches OAS der optimaltherapierten Patientinnen.

- Das mediane OAS insgesamt betrug 85,6 Monate (95% KI: 74,9 - 96,3 Monate).
- Das mediane OAS der <70-Jährigen betrug 87,1 Monate (95% KI: 73,3 - 100,9 Monate).
- Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen betrug 58,7 Monate (95% KI: 49,2 - 68,1 Monate).

Das mediane altersspezifische OAS der optimaltherapierten Patientinnen, die makroskopisch tumorfrei waren und mit ≥ 5 Zyklen behandelt wurden, zeigte eine signifikante Differenz von 28,4 Monaten zwischen den beiden Altersgruppen ($p \leq 0.001$).

3.4.3 PFS der optimal/nichtoptimaltherapierten Patientinnen über 70 Jahre

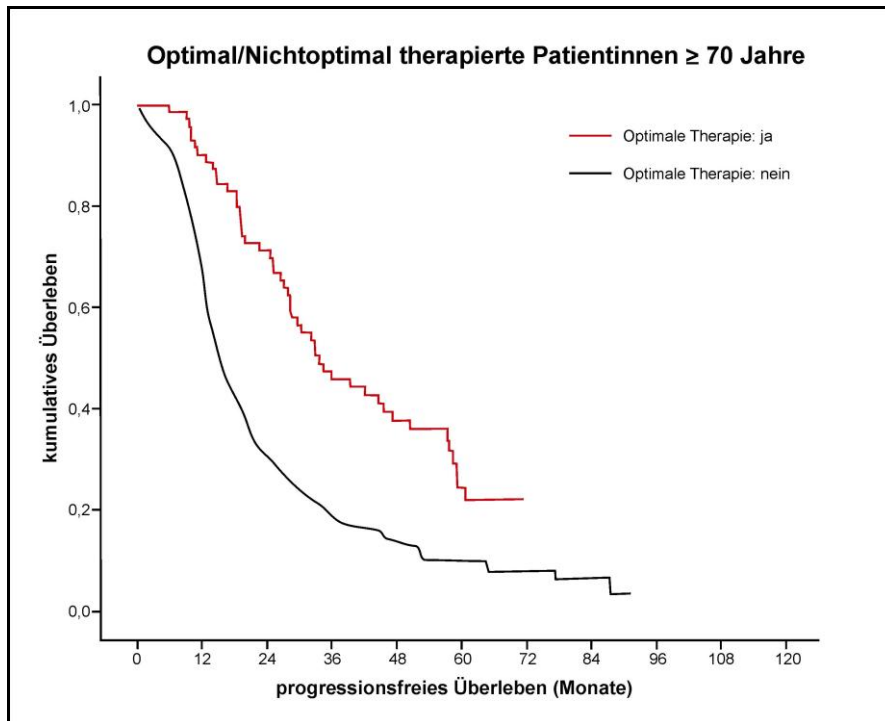


Abb. 6: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach optimaler/nichtoptimaler Therapie adjustiert.

Insgesamt wurden 354 ≥ 70 -jährige Patientinnen hinsichtlich optimaler/nichtoptimaler Therapie untersucht:

- 71 Patientinnen hatten eine optimale Therapie (≥ 5 Zyklen der platin-taxanhaltigen Systemtherapie bei makroskopisch nicht vorhandenem postoperativem Tumorrest) erhalten.
- 283 Patientinnen hatten keine optimale Therapie erhalten.

Das mediane PFS der optimaltherapierten ≥ 70 -jährigen Patientinnen betrug 33,3 Monate (95% KI: 34,6 - 45,1 Monate).

Das mediane PFS der nichtoptimaltherapierten ≥ 70 -jährigen Patientinnen betrug 14,9 Monate (95% KI: 21,2 - 26,6 Monate).

Der Überlebensvorteil der optimaltherapierten Patientinnen war dabei signifikant ($p \leq 0.001$).

3.4.4 OAS der optimal/nichtoptimaltherapierten Patientinnen über 70 Jahre

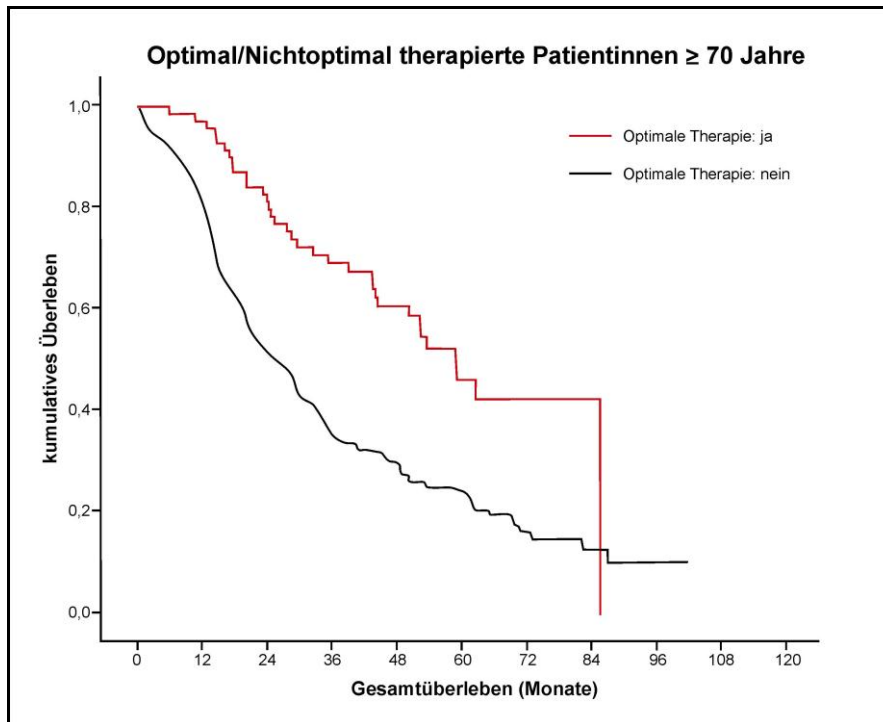


Abb. 7: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach optimaler/nichtoptimaler Therapie adjustiert.

Das mediane PFS der optimaltherapierten ≥ 70 -jährigen Patientinnen betrug 58,7 Monate (95% KI: 49,5 - 63,9 Monate).

Das mediane PFS der nichtoptimaltherapierten ≥ 70 -jährigen Patientinnen betrug 24,9 Monate (95% KI: 40,4 - 72,0 Monate).

Ebenso wie beim PFS war auch beim OAS der Überlebensvorteil der optimaltherapierten ≥ 70 -jährigen Patientinnen signifikant ($p \leq 0.001$).

3.4.5 Zusammenfassung: PFS und OAS der optimaltherapierten/ nichtoptimaltherapierten Patientinnen

Als optimaltherapierte Patientinnen wurden die Patientinnen analysiert, die ≥ 5 Zyklen der platin-taxanhaltigen Chemotherapie bei makroskopisch postoperativ nicht nachweisbarem Tumorrest erhalten hatten. Wie bei der allgemeinen Betrachtung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zeigten sich auch bei der Analyse dieses selektionierten Patientinnenkollektivs signifikante altersspezifische Unterschiede hinsichtlich des Überlebens der Patientinnen.

Insgesamt betrug das mediane PFS der optimal therapierten Patientinnen 52,67 Monate (95% KI 48,57-56,77) und es bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,002$) zwischen dem Alter der Patientinnen und deren medianen PFS: Das mediane PFS der <70-Jährigen betrug 54,0 Monate (95% KI 49,2-58,8), das der ≥ 70 -Jährigen 33,3 Monate (KI 24,0-42,7).

Auch beim OAS zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p \leq 0,001$) zwischen dem Alter der optimaltherapierten Patientin und deren medianem Überleben:

Das mediane OAS der <70-jährigen Patientinnen lag bei 87,1 Monaten (95 % KI 73,3-100,9), das der ≥ 70 -Jährigen bei 58,7 Monaten (95% KI 49,2-68,1).

Bei der selektiven Betrachtung des älteren Patientinnenkollektivs hinsichtlich der Auswirkung einer optimalen Therapie zeigten die optimaltherapierten Patientinnen erneut einen signifikanten Überlebensvorteil. So hatten die optimaltherapierten Älteren einen signifikanten PFS-Vorteil von 18,4 Monaten (33,3 vs. 14,9 Monate; $p \leq 0.001$) im Vergleich zu den nichtoptimaltherapierten Älteren. Der OAS-Vorteil war ebenfalls signifikant und betrug 33,8 Monaten (58,7 vs. 24,9 Monate; $p \leq 0.001$).

3.5 Univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren der ≥ 70 jährigen Patientinnen

3.5.1 Patientinnenbezogene Faktoren

3.5.1.1 Prognosefaktor BMI

Prognosefaktor BMI: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen

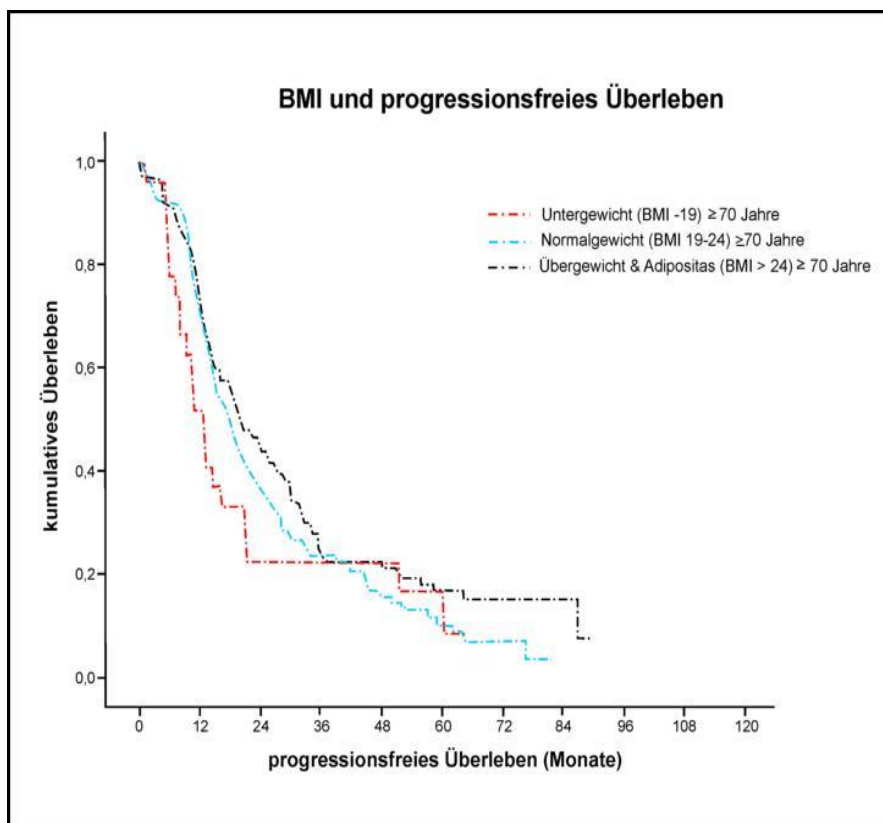
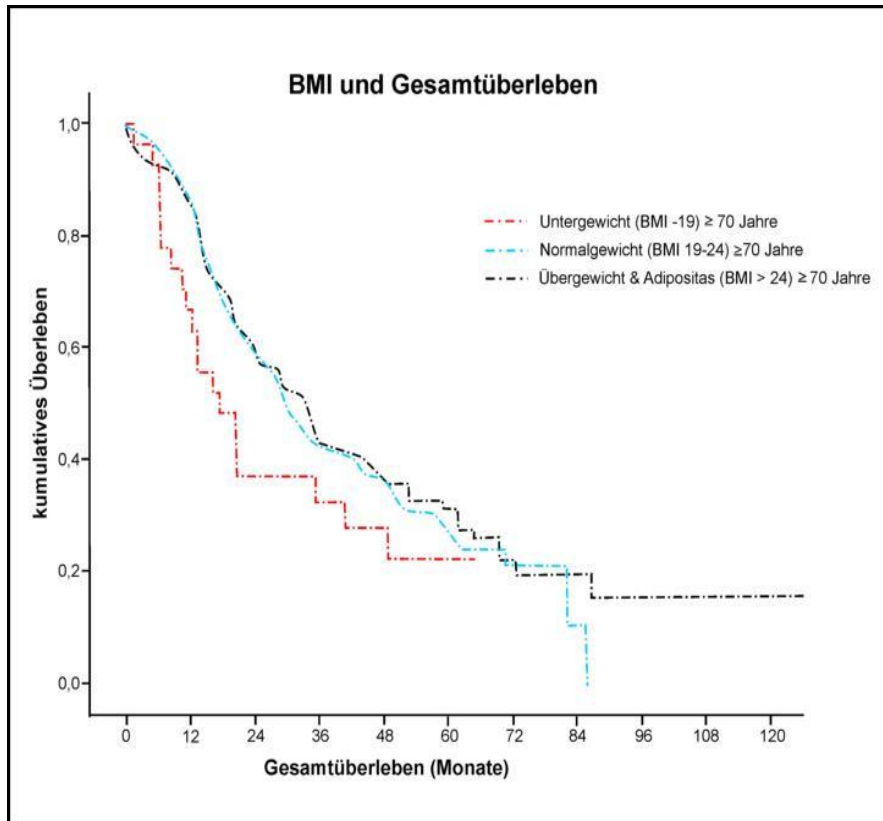


Abb. 8: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach BMI adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen betrug bei:

- Untergewicht (BMI <19) 12,4 Monate (95% KI: 8,2 - 16,7 Monate).
- Normalgewicht (BMI 19-24) 17,6 Monate (95% KI: 14,9 - 21,0 Monate).
- Übergewicht & Adipositas (BMI >24) 18,3 Monate (95% KI: 15,6 - 24,6 Monate).

Prognosefaktor BMI: Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen



$p = 0.189$

Abb. 9: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach BMI adjustiert.

Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen betrug bei:

- Untergewicht (BMI <19) 17,5 Monate (95% KI: 6,1 - 28,9 Monate).
- Normalgewicht (BMI 19-24) 29,5 Monate (95% KI: 25,0 - 34,0 Monate).
- Übergewicht (BMI >24) 33,2 Monate (95% KI: 27,9 - 38,6 Monate).

3.5.1.2 Prognosefaktor ECOG Performance Status:

Prognosefaktor ECOG PS: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen

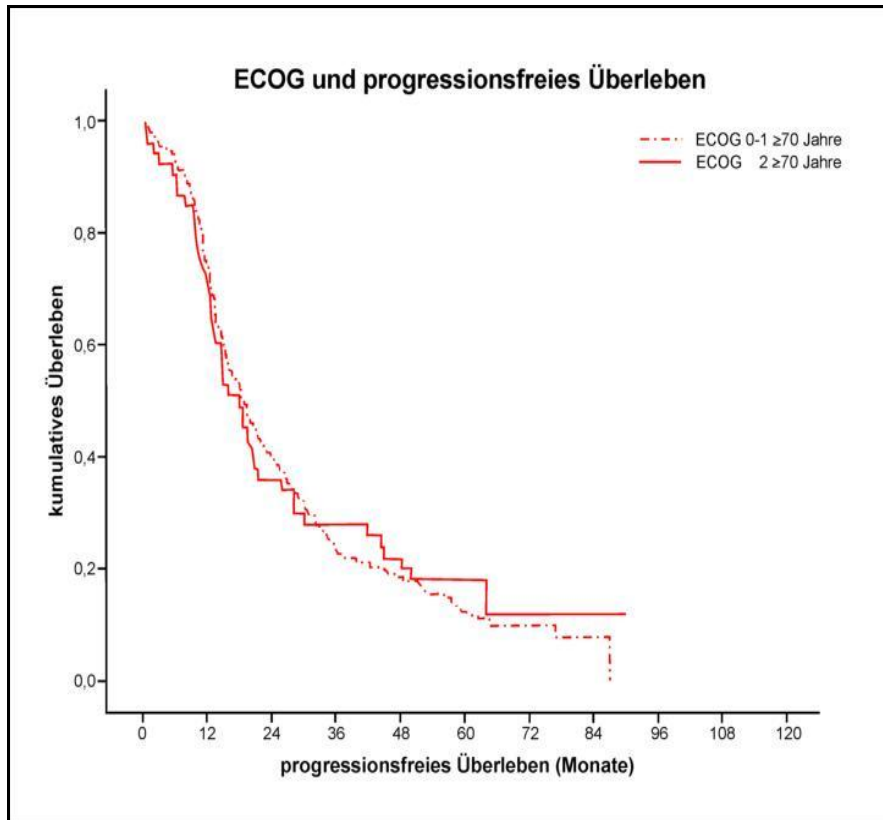


Abb. 10: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach ECOG Performance Status adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen betrug bei:

- ECOG = 0-1: 18,4 Monate (95% KI: 15,8 - 20,9 Monate).
- ECOG = 2: 17,8 Monate (95% KI: 12,7 - 22,9 Monate).

Prognosefaktor ECOG PS: Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen

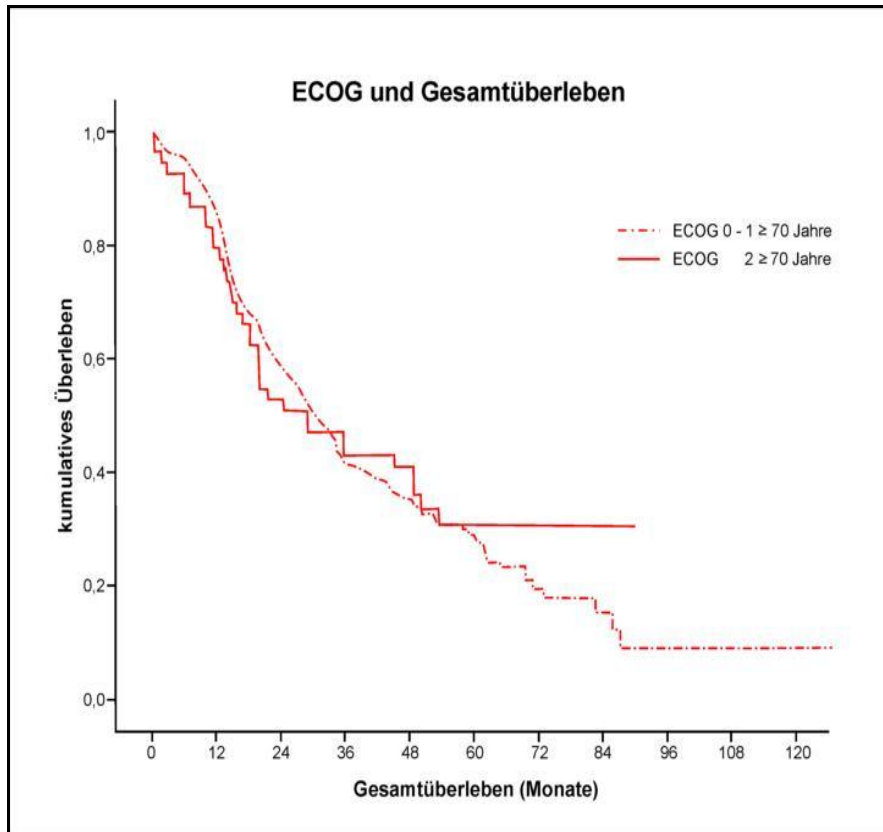


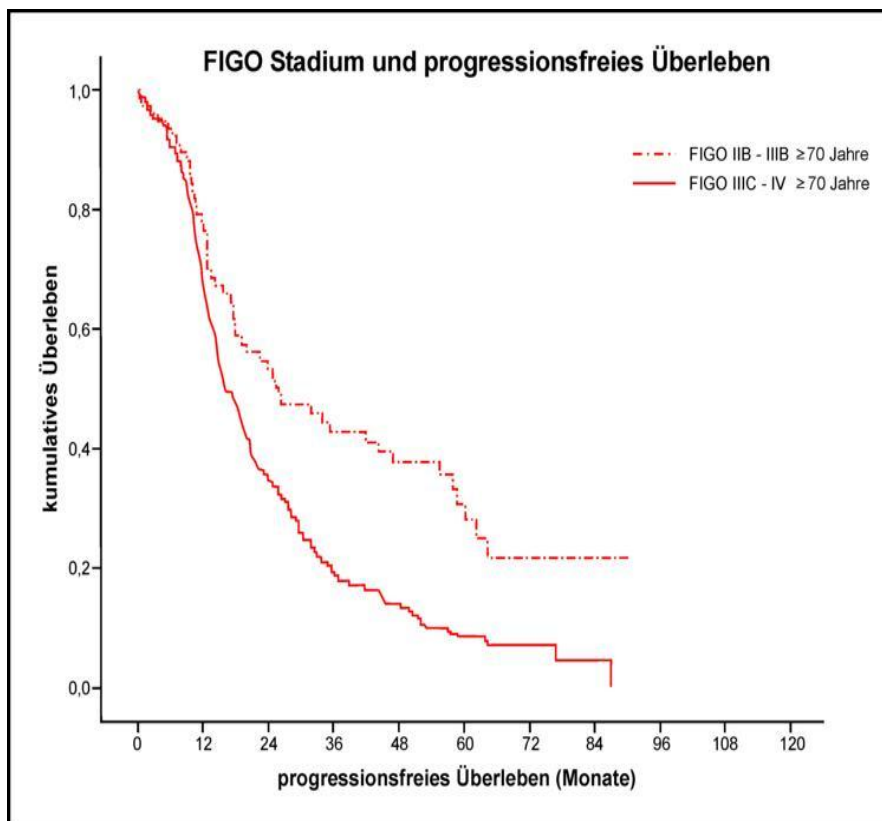
Abb. 11: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach ECOG Performance Status adjustiert.

Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen betrug bei:

- ECOG = 0-1: 29,8 Monate (95% KI: 25,9 - 33,6 Monate).
- ECOG = 2: 28,7 Monate (95% KI: 10,7 - 46,8 Monate).

3.5.2 FIGO-Stadium

Prognosefaktor FIGO Stadium: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen



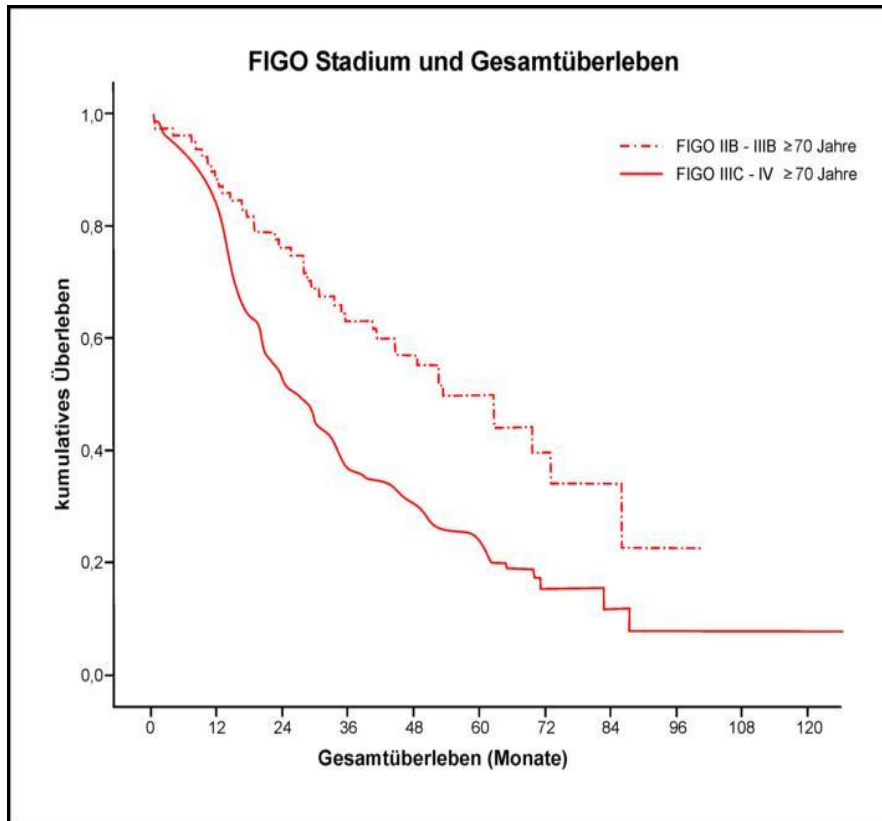
$p \leq 0.001$

Abb. 12: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach FIGO-Stadium adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen betrug bei

- FIGO IIB - IIIB: 25,9 Monate (95% KI: 12,1 - 39,7 Monate).
- FIGO IIIC - IV: 16,6 Monate (95% KI: 14,1 - 19,0 Monate).

Prognosefaktor FIGO Stadium: Gesamtüberleben der ≥70-Jährigen



p ≤ 0.001

Abb. 13: OAS der Patientinnen ≥70 Jahre nach FIGO-Stadium adjustiert.

Das mediane Gesamtüberleben der ≥70-Jährigen betrug bei

- FIGO IIB - IIIB: 53,1 Monate (95% KI: 37,8 - 68,4 Monate).
- FIGO IIIC - IV: 26,6 Monate (95% KI: 22,2 - 31,1 Monate).

3.5.3 Tumorbiologische Prognosefaktoren

3.5.3.1 Prognosefaktor Grading

Prognosefaktor Grading: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen

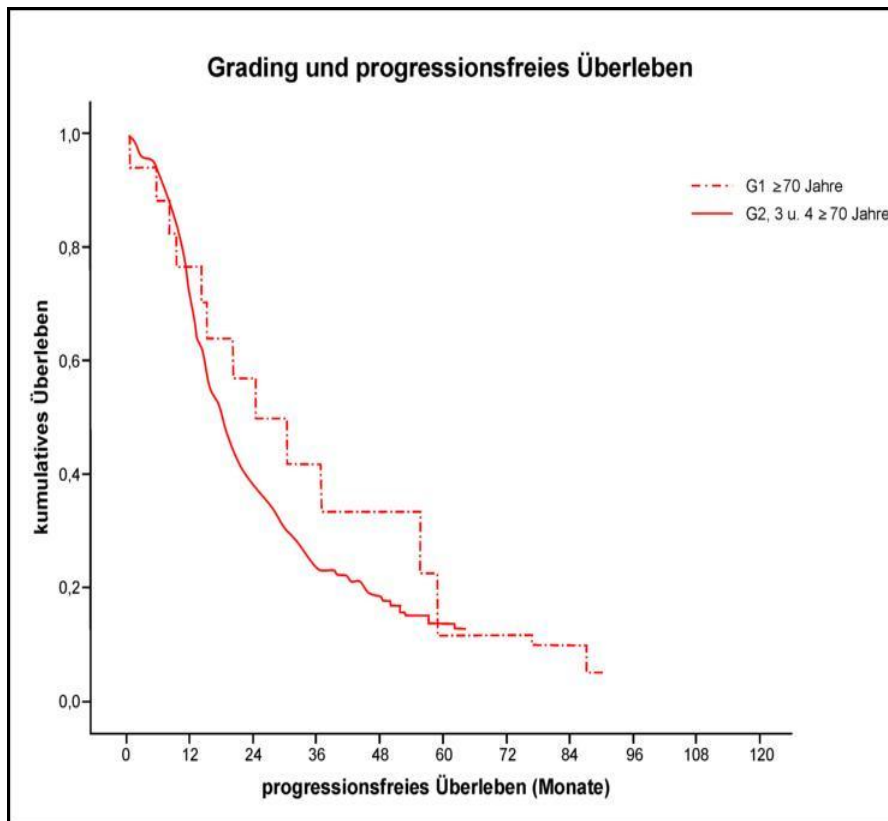
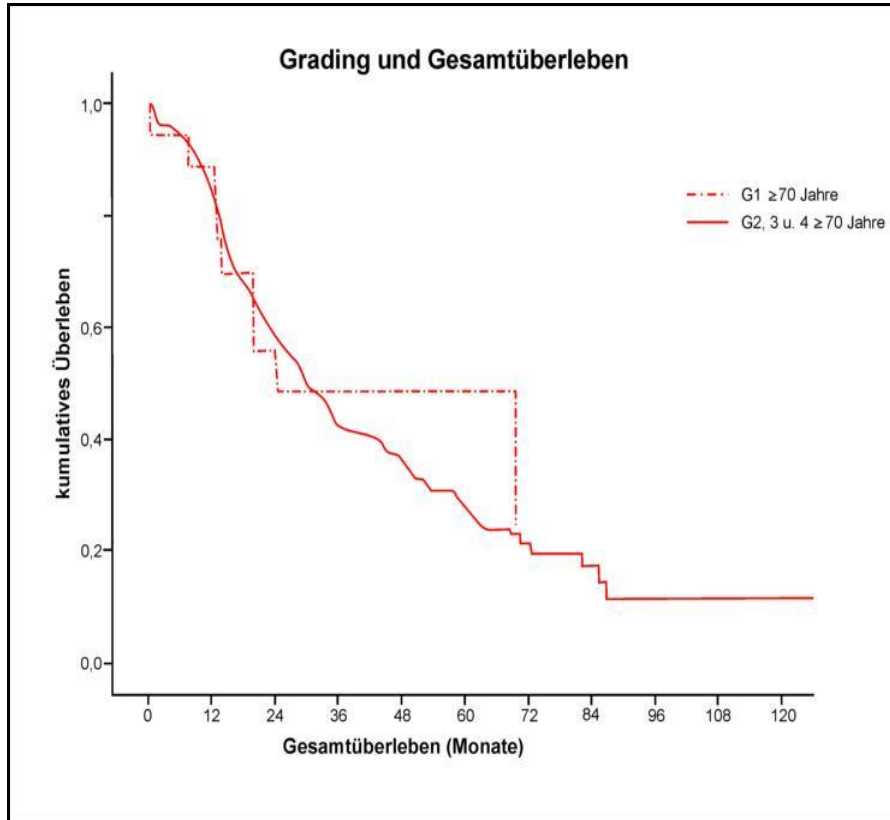


Abb. 14: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Differenzierungsgrad des Tumorgewebes adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen mit einem Differenzierungsgrad ihres Tumors

- Grad (G1) betrug 24,4 Monate (95% KI: 7,8 - 41,0 Monate).
- Grad (G2)&(G3)&G(4) betrug 17,8 Monate (95% KI: 15,6 - 20,1 Monate).

Prognosefaktor Grading: Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen



$p = 0.565$

Abb. 15: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Differenzierungsgrad des Tumorgewebes adjustiert.

Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen mit einem Differenzierungsgrad ihres Tumors

- Grad (G1) betrug 24,4 Monate (95% KI: 0,0 - 64,1 Monate).
- Grad (G2) & (G3) & (G4) betrug 29,8 Monate (95% KI: 25,8 - 33,7 Monate).

3.5.3.2 Prognosefaktor Histologischer Subtyp

Prognosefaktor Histologie: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen

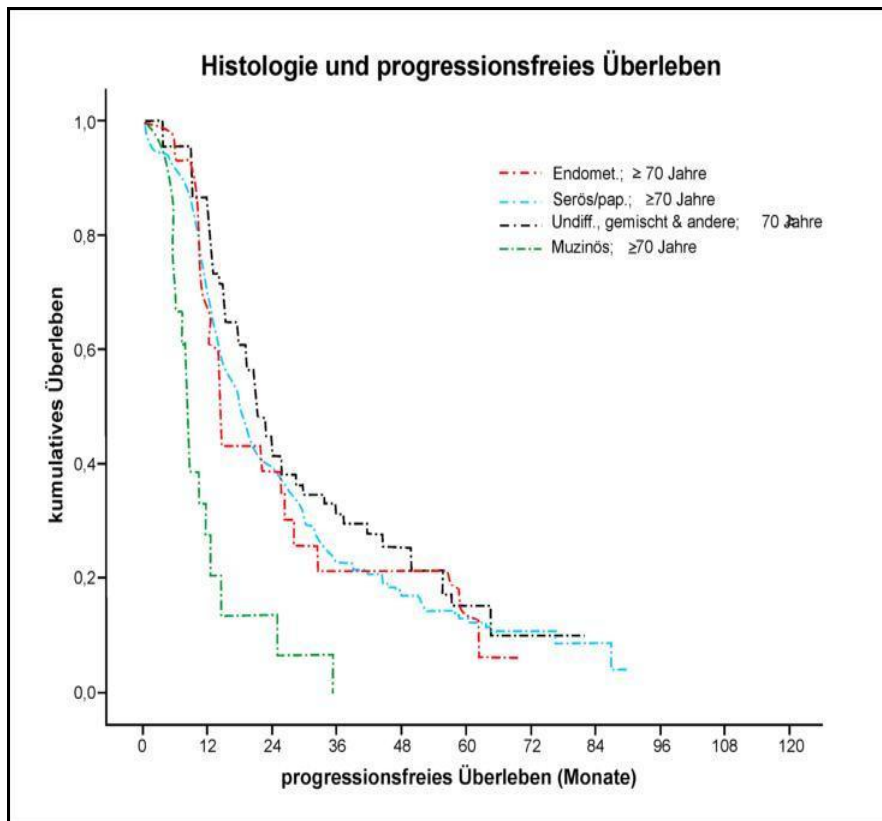
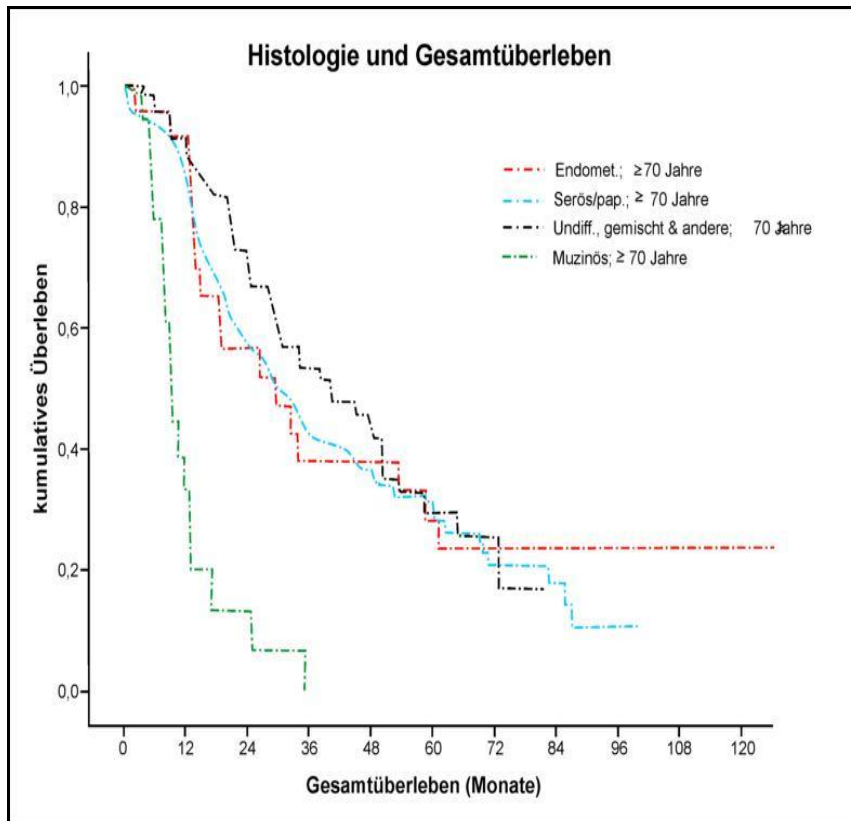


Abb. 16: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Histotyp adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen mit den verschiedenen histologischen Subtypen betrug:

- Endometrioid: 14,6 Monate (95% KI: 13,4 - 15,8 Monate).
- Serös/Papillär: 18,4 Monate (95% KI: 16,2 - 20,5 Monate).
- Muzinös: 8,3 Monate (95% KI: 7,0 - 9,5 Monate).
- Undiff., gemischt & andere: 21,0 Monate (95% KI: 18,0 - 24,6 Monate).

Prognosefaktor Histologie: Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen



$p \leq 0.001$

Abb. 17: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach Histotyp adjustiert.

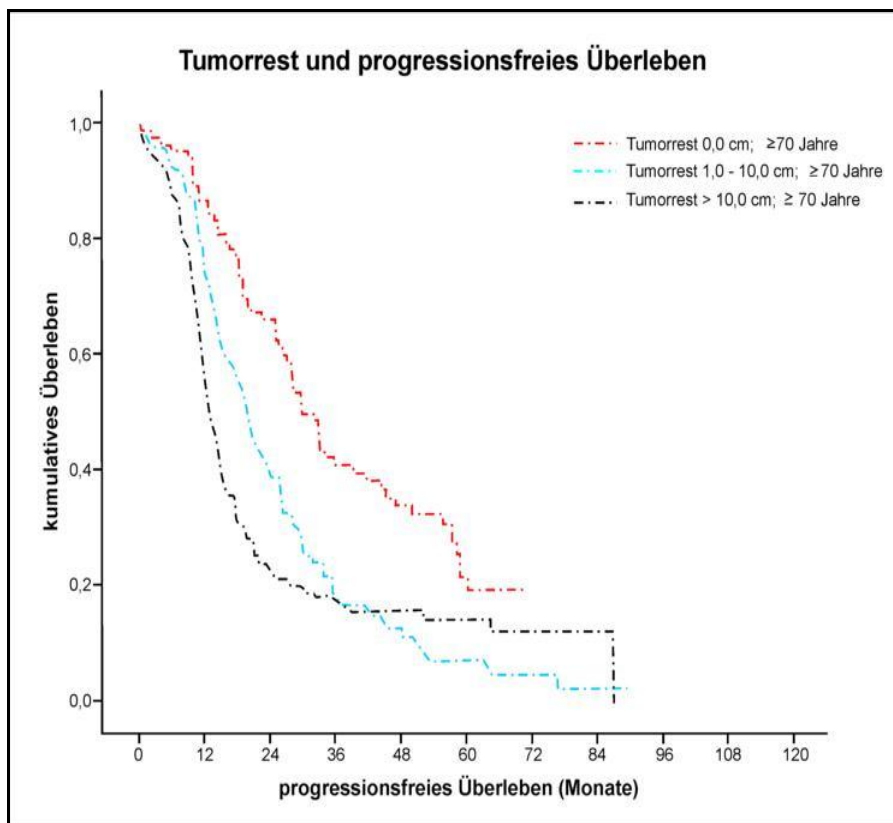
Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen mit den verschiedenen histologischen Subtypen betrug:

- Endometriod: 29,6 Monate (95% KI: 10,1 - 49,1 Monate).
- Serös/Papillär: 29,8 Monate (95% KI: 25,1 - 34,4 Monate).
- Muzinös: 9,3 Monate (95% KI: 7,1 - 11,5 Monate).
- Undiff.,gem.& andere: 40,4 Monate (95% KI: 24,6 - 33,5 Monate).

3.5.4 Therapiebezogene Prognosefaktoren

3.5.4.1 Prognosefaktor Postoperativer Tumorrest

Prognosefaktor Postoperativer Tumorrest (TUR): Progressionsfreies Überleben der ≥70-Jährigen



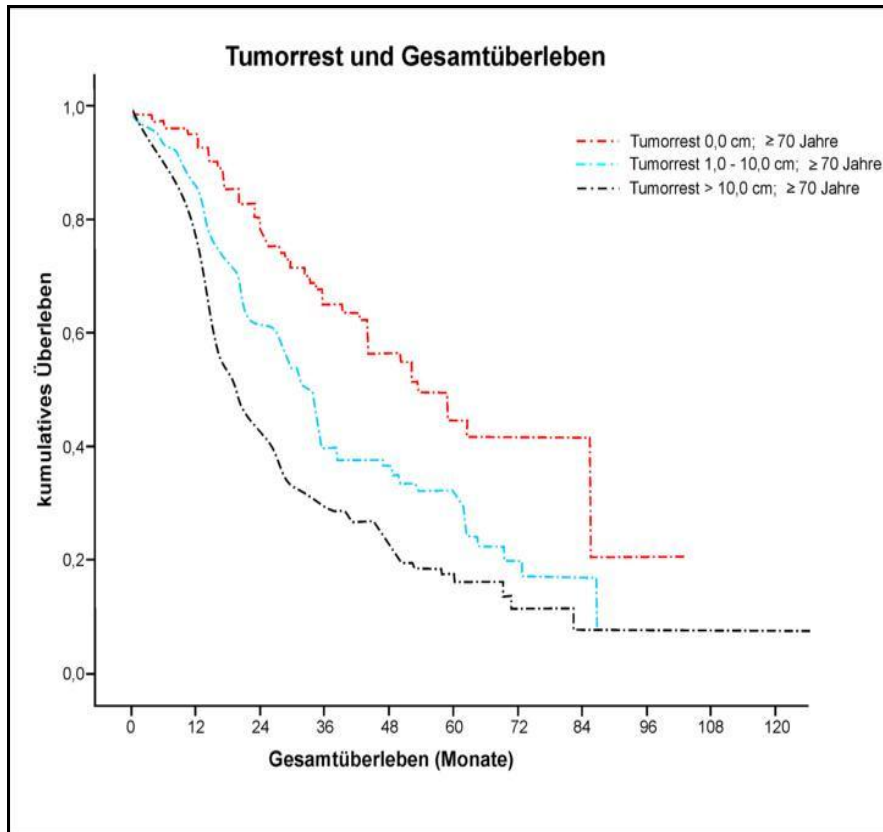
$p \leq 0.001$

Abb. 18: PFS der Patientinnen ≥70 Jahre nach postoperativem Tumorrest adjustiert.

Das mediane PFS der ≥70-Jährigen betrug bei einem TUR von

- 0 mm: 30,2 Monate (95% KI: 25,5 - 34,9 Monate).
- 1-10 mm: 20,0 Monate (95% KI: 17,0 - 23,0 Monate).
- >10 mm: 13,1 Monate (95% KI: 11,8 - 14,4 Monate).

Prognosefaktor Postoperativer Tumorrest (TUR): Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen



$p \leq 0.001$

Abb. 19: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach postoperativem Tumorrest adjustiert.

Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen betrug bei einem TUR von

- 0 mm: 53,4 Monate (95% KI: 42,5 - 64,3 Monate).
- 1-10 mm: 33,8 Monate (95% KI: 29,4 - 38,2 Monate).
- >10 mm: 19,7 Monate (95% KI: 15,3 - 24,1 Monate).

3.5.4.2 Prognosefaktor Zyklusanzahl:

Prognosefaktor Zyklusanzahl: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen

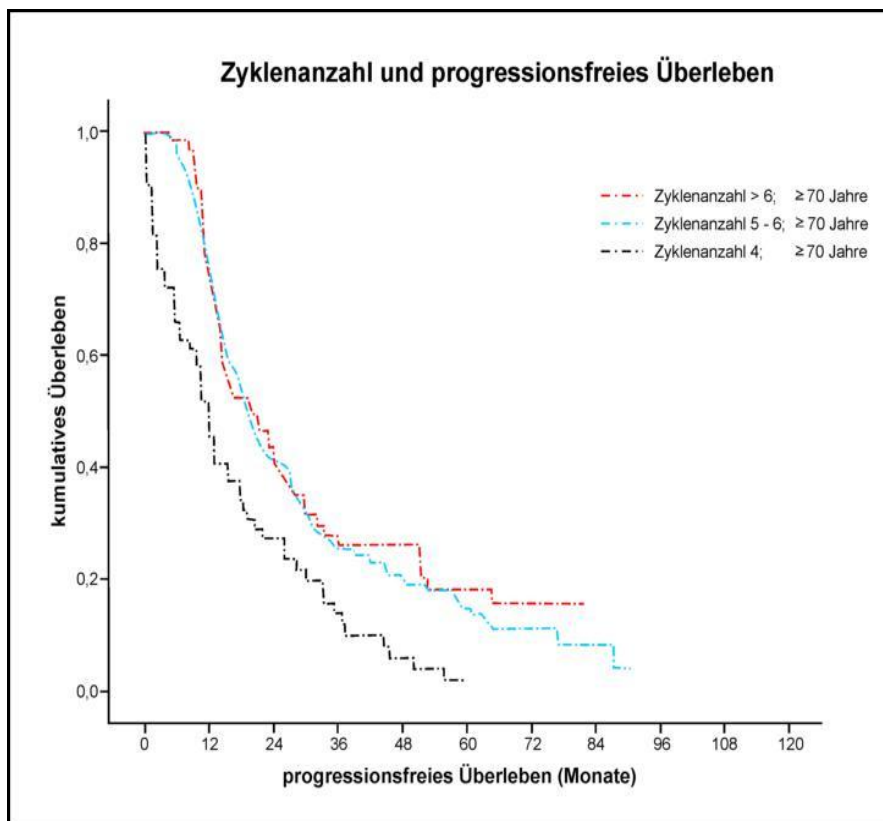
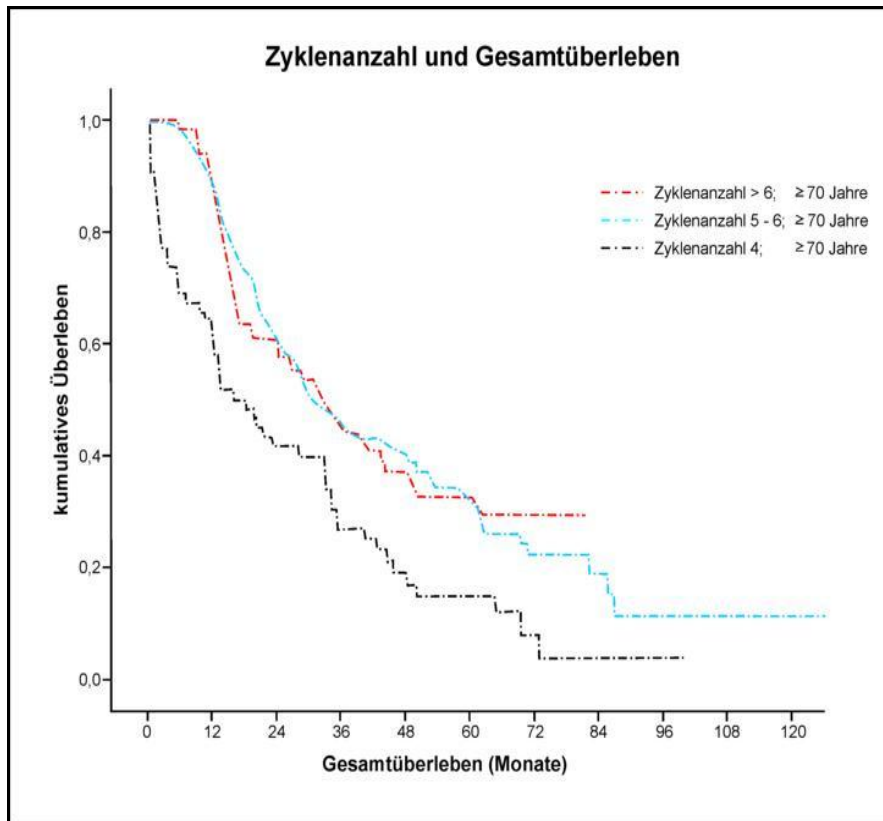


Abb. 20: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach verabreichter Zyklusanzahl adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen mit der jeweiligen Zyklusanzahl betrug:

- ≤ 4 Zyklen: 11,9 Monate (95% KI: 9,4 - 14,3 Monate).
- 5-6 Zyklen: 19,3 Monate (95% KI: 17,1 - 21,5 Monate).
- >6 Zyklen: 19,6 Monate (95% KI: 12,1 - 27,1 Monate).

Prognosefaktor Zyklusanzahl: Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen



$p \leq 0.001$

Abb. 21: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach verabreichter Zyklusanzahl adjustiert.

Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen mit der jeweiligen Zyklusanzahl betrug:

- ≤ 4 Zyklen: 18,4 Monate (95% KI: 10,4 - 26,5 Monate).
- 5-6 Zyklen: 30,9 Monate (95% KI: 26,5 - 35,3 Monate).
- >6 Zyklen: 32,5 Monate (95% KI: 22,4 - 42,6 Monate).

3.5.4.3 Prognosefaktor Dosisreduktion

Prognosefaktor Dosisreduktion: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen

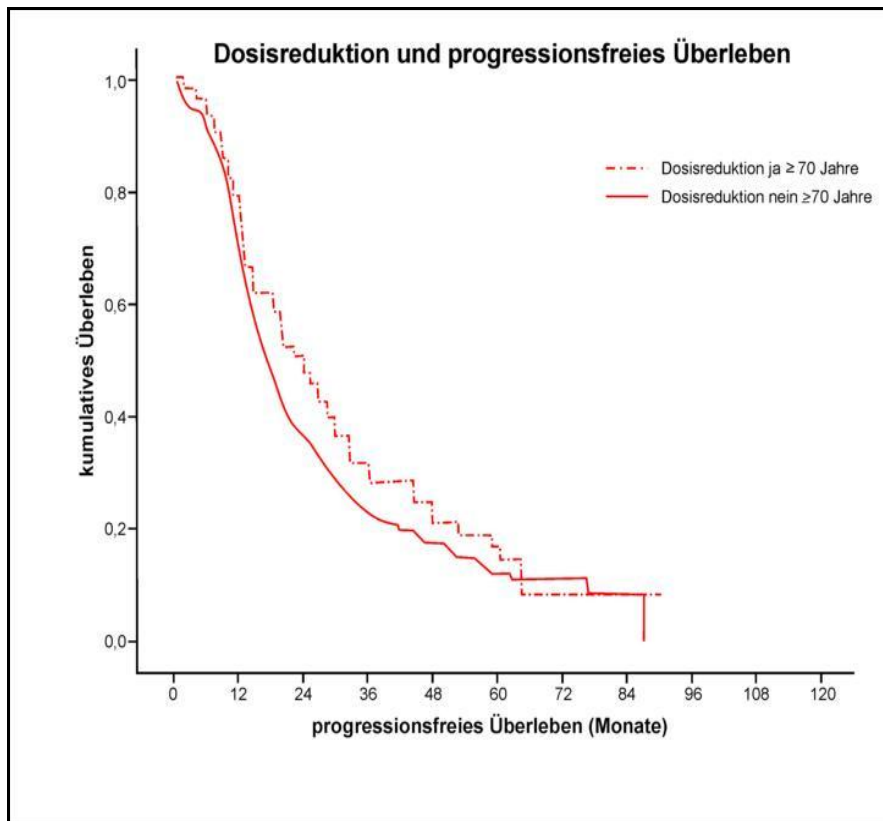


Abb. 22: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Dosisreduktion adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen bei durchgeführter Dosisreduktion betrug 23,9 Monate (95% KI: 15,3 - 19,9 Monate).

Ohne Dosisreduktion betrug das mediane PFS 17,6 Monate (95% KI: 16,4 - 31,4 Monate).

Prognosefaktor Dosisreduktion: Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen

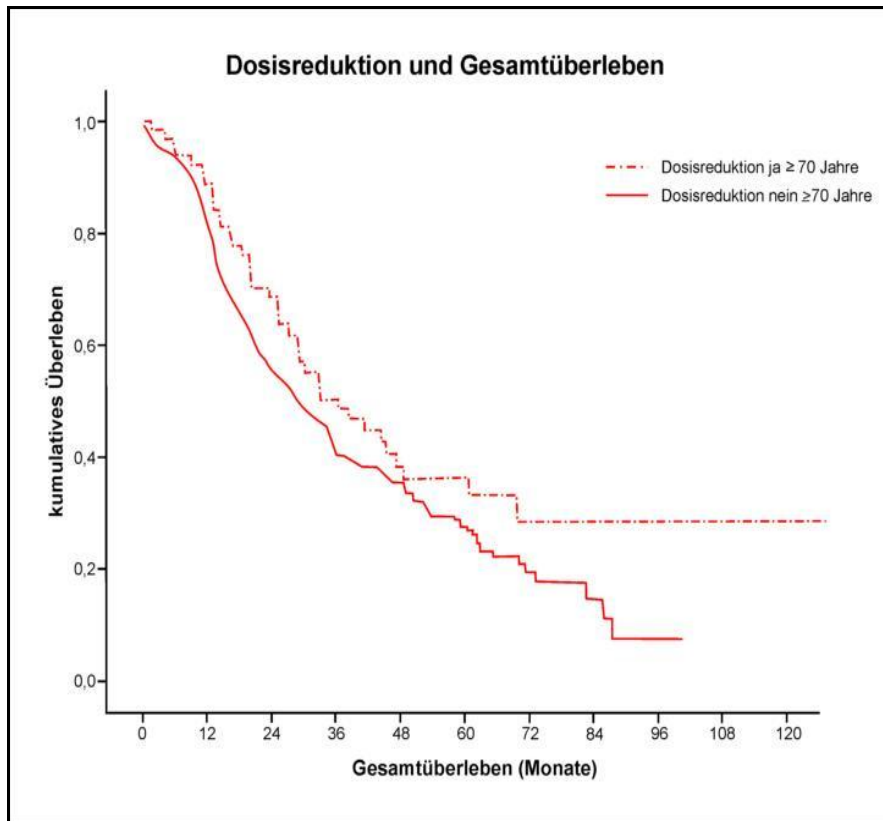


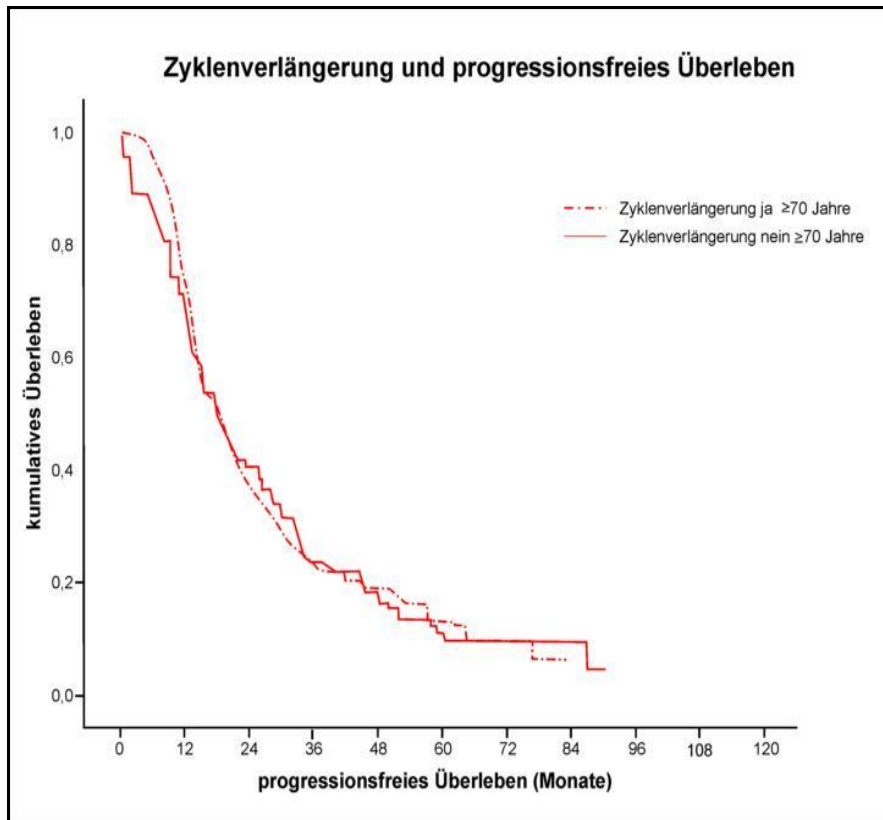
Abb. 23: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Dosisreduktion adjustiert.

Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen bei durchgeführter Dosisreduktion betrug 36,1 Monate (95% KI: 23,0 - 49,2 Monate).

Ohne Dosisreduktion betrug das mediane OAS 29,0 Monate (95% KI: 23,5 - 34,5 Monate).

3.5.4.4 Prognosefaktor Zyklusverlängerung

Prognosefaktor Zyklusverlängerung: Progressionsfreies Überleben der ≥ 70 -Jährigen



$p = 0.786$

Abb. 24: PFS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Zyklusverlängerung adjustiert.

Das mediane PFS der ≥ 70 -Jährigen bei Verabreichung von mehr als der vorgesehenen 6 Zyklen betrug 18,3 Monate (95% KI: 15,9 - 20,8 Monate), ohne Zyklusverlängerung 17,9 Monate (95% KI: 13,6 - 22,1 Monate).

Prognosefaktor Zyklusverlängerung: Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen

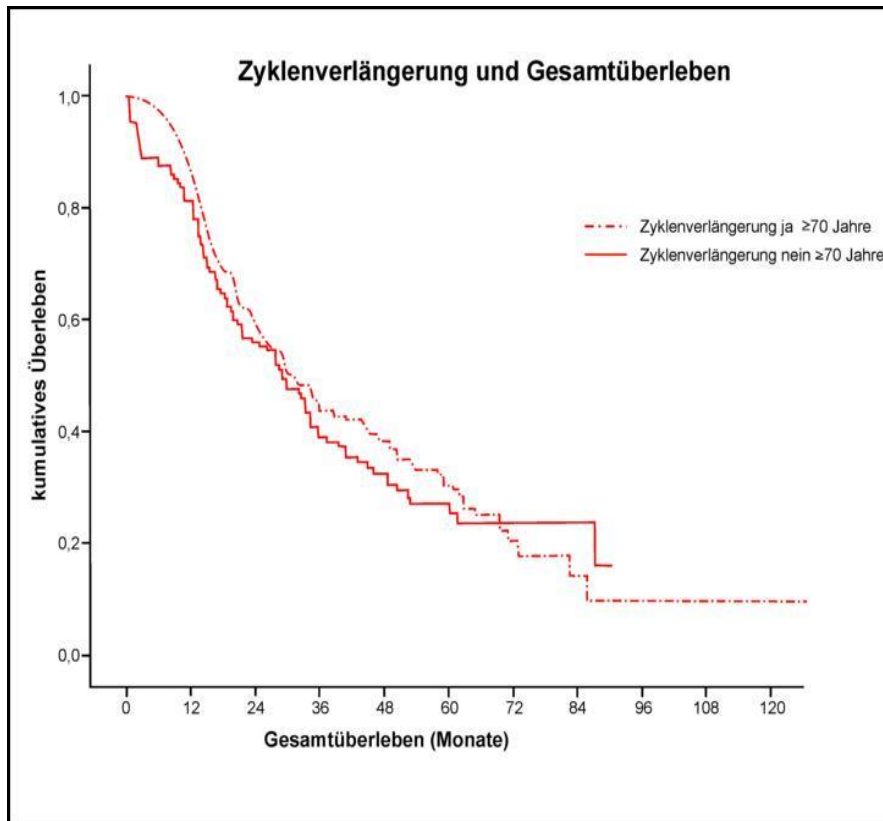


Abb. 25: OAS der Patientinnen ≥ 70 Jahre nach erfolgter Zyklusverlängerung adjustiert.

Das mediane OAS der ≥ 70 -Jährigen bei Verabreichung von mehr als der vorgesehenen 6 Zyklen betrug 30,2 Monate (95% KI: 25,0 - 35,4 Monate), ohne Zyklusverlängerung 29,0 Monate (95% KI: 21,6 - 36,3 Monate).

3.5.5 Zusammenfassung der univariaten Analyse der einzelnen Prognosefaktoren

Bei der Betrachtung der einzelnen Prognosefaktoren zeigte sich hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das mediane Progressionsfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben der ≥ 70 -Jährigen bei den Patientinneneigenschaften BMI und ECOG Performance Status kein signifikanter Zusammenhang zwischen betrachteten Parameter und dem Überleben der Patientinnen (BMI: PFS $p=0,123$; OAS $p=0,189$ und ECOG: PFS $p=0,863$; OAS $p=0,755$).

≥ 70 -jährige Patientinnen mit einem FIGO Stadium IIB-IIIB hatten ein medianes PFS von 25,9 Monaten und ein medianes OAS von 53,1 Monaten; $p \leq 0.001$. Ältere Patientinnen mit einem FIGO Stadium IIIC-IV überlebten im medianen Schnitt 16,6 Monate progressionsfrei und 26,6 Monate insgesamt; $p \leq 0.001$.

Hinsichtlich der Tumorbilogie wies nur der histologische Befund einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen auf, der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes hingegen nicht (Grading: PFS $p=0,368$; OAS $p=0,565$). Bei den histologischen Subtypen zeigten der endometrioiden Histologietyp ein medianes PFS von 14,6 Monaten und OAS von 29,6 Monaten. Für den serös/papillären Histologietyp ergab sich ein PFS von 18,4 Monaten und OAS von 29,8 Monaten, die muzinösen Histologietypen wiesen ein PFS von nur 8,3 Monaten und OAS von 9,3 Monaten auf, die undifferenzierten, gemischten und anderen histologischen Subtypen ein PFS von 21,0 Monaten und OAS von 40,4 Monaten; $p \leq 0.001$.

Bei den Parametern der Therapiedurchführung zeigte der postoperative Tumorrest zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem medianen PFS und OAS der ≥ 70 -jährigen Patientinnen. Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest hatten ein medianes PFS von 30,2 Monaten und OAS von 53,4 Monaten. Bei einem Tumorrest von 1-10mm betrug das mediane PFS 20 Monate, das OAS 33,8 Monate. Lag ein postoperativer Tumorrest >10 mm vor, erreichten die Patientinnen ein medianes PFS von 13,1 Monaten und ein medianes OAS von 19,7 Monaten; $p \leq 0.001$.

Auch die Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen hatte einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben der ≥ 70 -Jährigen, bei Patientinnen mit ≤ 4 Zyklen betrug das mediane PFS 11,9 Monaten und das OAS 18,4 Monaten. Bei 5-6 verabreichten Zyklen lag das mediane PFS bei 19,3 Monaten, das OAS bei 30,9 Monaten. Patientinnen, die mit mehr

als 6 Zyklen behandelt worden waren, überlebten im medianen Schnitt 19,6 Monate progressionsfrei und 32,5 Monate insgesamt.

Dosisreduktionen und Verlängerungen der Therapiezyklen hatten keine signifikante prognostische Wirkung (Dosisreduktion: PFS $p=0,218$; OAS $p=0,112$ und Zyklusverlängerung PFS $p=0,786$; OAS $p=0,386$). Hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten Therapiezyklen zeigten der ≥ 70 -jährige Patientinnen mit ≤ 4 Zyklen ein medianes PFS von 11,9 Monaten und OAS von 18,4 Monaten. Bei 5-6 verabreichten Zyklen lag das mediane PFS bei 19,3 Monaten, das OAS bei 30,9 Monaten. Patientinnen, die mit mehr als 6 Zyklen behandelt worden waren, überlebten im medianen Schnitt 19,6 Monate progressionsfrei und 32,5 Monate insgesamt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das FIGO Stadium, die Tumorhistologie und die Anzahl der durchgeführten Therapiezyklen einen signifikanten Einfluss auf das mediane progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben der Patientinnen haben.

3.6 Multivariate Regressionsanalyse des PFS der ≥ 70 -Jährigen

In der multivariaten Regressionsanalyse konnten folgende unabhängige Prognosefaktoren für das progressionsfreie Überleben der ≥ 70 -Jährigen ermittelt werden: das FIGO Stadium ($p=0,002$), das vollständige operative Entfernen des Tumors ($p=0,003$) und der muzinöse histologische Subtyp ($p \leq 0,001$). Der ECOG Performance Status, der BMI der Patientinnen, der Differenzierungsgrad des Tumors und die Größe des Tumorrests zeigten ebenso wenig eine unabhängige prognostische Bedeutung wie die nicht-muzinösen histologischen Subtypen.

Die Therapiedurchführung mit ≤ 4 Zyklen ($p \leq 0,001$) erwies sich als unabhängiger negativer Prognosefaktor. Dosisreduktionen und Zyklusverlängerungen hingegen zeigten keinen unabhängigen prognostischen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben der Patientinnen.

Parameter	Ausprägung	HR	95% KI	p-Wert
ECOG	0-1 vs. 2	0.781	0.543 – 1.123	0.182
BMI	19-24 vs. <19	1.309	0.819 – 2.093	0.26
	19-24 vs. >24	0.8	0.608 – 1.053	0.112
FIGO	IIB-IIIB vs. IIIC-IV	1.731	1.271- 2.462	0.002
Grading	1 vs. 2-4	1.288	0.682 – 2.398	0.425
TUR	0mm vs.1-10 mm	0.578	0.401 – 0.832	0.003
	>10 mm vs.1-10 mm	1.28	0.955 – 1.717	0.099
Histologie	Endomet. vs. Serös	1.504	0.922 – 2.454	0.102
	Serös vs. Muzinös	3.304	1.920 – 5.686	≤ 0.001
Zyklusanzahl	≤ 4 vs. 5-6	2.257	1.556 – 3.274	≤ 0.001
	>6 vs. 5-6	0.79	0.570 – 1.093	0.154
Dosisreduktion	Nein vs. Ja	0.82	0.585 – 1.147	0.246
Zyklusverlängerung	Nein vs. Ja	1.286	0.964 – 1.715	0.87

Tabelle 6: Multivariate Regressionsanalyse der Prognosefaktoren für das PFS (Pat. ≥ 70 J.)

3.7 Multivariate Regressionsanalyse des OAS der ≥70-Jährigen

Unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben der ≥70-Jährigen hinsichtlich der Patientinneneigenschaften, Krankheitsmerkmale und Tumorbiologie waren Untergewicht ($p=0,041$), das FIGO Stadium ($p\leq 0,001$) und die Größe des Tumorrestes ($p=0,0014$ bzw. $p=0,032$). Bei der Betrachtung der prognostischen Wirkung des Tumorrestes auf das OAS der Patientinnen war, im Gegensatz zum PFS, nicht nur das generelle Vorhandensein ($p=0,014$) von entscheidender Bedeutung, sondern auch die Größe des postoperativen Tumorrestes ($0,032$). Der muzinöse Histologietyp hatte, wie auch beim PFS, beim OAS einen unabhängigen prognostischen Einfluss aufs Überleben ($p \leq 0,001$). Der ECOG Performance Status, sowie Normal- und Übergewicht bei den Patientinnen zeigten ebenso wenig prognostische Wirkung wie das Grading und die nicht-muzinösen Histologietypen. Auch auf das OAS hatte eine Reduktion der Anzahl der Behandlungszyklen auf ≤ 4 einen negativen prognostischen Einfluss. Dosisreduktionen und Zyklusverlängerungen zeigten sich, wie auch zuvor beim PFS, nicht als unabhängige Prognosefaktoren.

Parameter	Ausprägung	HR	95% KI	P-Wert
ECOG	0-1 vs. 2	0.799	0.532 – 1.2	0.279
BMI	19-24 vs. < 19	1.671	1.021 – 2.735	0.041
	19-24 vs. > 24	0.983	0.726 – 1.332	0.983
FIGO	IIB-IIIB vs. IIIC-IV	1.978	1.345 – 2.907	≤ 0.001
Grading	1 vs. 2-4	1.289	0.637 – 2.608	0.480
TUR	0 mm vs. 1-10 mm	0.597	0.395 – 0.901	0.014
	>10 mm vs. 1-10 mm	1.405	1.030 – 1.917	0.032
Histo	Endomet. vs. Serös	1.412	0.843 – 2.366	0.190
	Serös vs. Muzinös	5.435	3.115 – 9.484	≤ 0.001
Zyklusanzahl	≤ 4 vs. 5-6	2.078	1.402 – 3.082	≤ 0.001
	>6 vs. 5-6	0.975	0.681 - 1.395	0.889
Dosisreduktion	Nein vs. Ja	0.741	0.504 - 1,090	0.128
Zyklusverlängerung	Nein vs. Ja	1.080	0.797 – 1.463	0.620

Tabelle 7: Multivariate Regressionsanalyse der Prognosefaktoren für das OAS (Pat. ≥ 70 J.)

4 DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es anhand eines großen Kollektivs von Patientinnen, die unter kontrollierten Bedingungen klinischer Phase III-Studien therapiert wurden, altersspezifische Unterschiede bei der Durchführung und Effektivität einer platin-/taxanhaltigen Chemotherapie und deren prognostische Relevanz zu untersuchen.

Ältere sind aufgrund der Altersverteilung beim Ovarialkarzinom überproportional häufig betroffen und stellen aufgrund der demographischen Entwicklung das am stärksten wachsende Patientenkollektiv dar. Bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 63 gehören nach konventioneller Einteilung nahezu 50% der Betroffenen zu den Älteren [2,3].

Fortgeschrittenes Lebensalter stellt einen der wichtigsten negativen Prognosefaktoren für das Überleben von Ovarialkarzinompatientinnen dar [37-39,44]. Die Ursachen dafür sind vielschichtig und sicherlich hat auch eine mehr oder weniger gerechtfertigte Zurückhaltung in der Anwendung etablierter Therapien einen Einfluss auf das insgesamt schlechtere Outcome der älteren Patientinnen. Aber auch verspätete Diagnostik und ein daraus resultierendes fortgeschrittenes Erkrankungsstadium zum Diagnosezeitpunkt und ein höheres Sterberisiko durch Komorbiditäten werden als Ursachen diskutiert [35,42].

Andere zuvor durchgeführte Studien zur Analyse alterspezifischer Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms waren oftmals limitiert durch kleine Fallzahlen und/oder heterogene Behandlungsstrategien. Die vorliegende Analyse hingegen basiert auf einem Metadatensatz von drei prospektiv randomisierten Phase III Studien zur platin-/taxanhaltigen 1st-line Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, welche von der Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) im Zeitraum zwischen 1995 und 2002 durchgeführt wurden [25-27]. Sicherlich ist kritisch zu bemerken, dass die retrospektive Analyse von nicht in den Studienprotokollen vordefinierten Fragestellungen nur eingeschränkte Aussagekraft und jede statistische Analyse nur einen explorativen Charakter haben kann. Zudem wurden drei separate interventionelle Phase III-Studien mit zum Teil unterschiedlichen Therapiearmen für diese Analyse in einem Metadatensatz mit mehr > 3300 Patientinnen und 21 416 Zyklen zusammengefasst. Trotz dieser Limitierungen ist aber festzustellen, dass alle Studien nahezu gleiche Ein- bzw. Ausschlusskriterien aufwiesen, in allen Studien keine altersspezifischen Limitierungen vorlagen und alle verwendeten Therapiearme zumindest platin-/taxanbasiert waren. Zudem wurden hinsichtlich der Effektivität für das progressi-

onsfreie und Gesamtüberleben in keiner der Studien signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Therapiearmen beobachtet.

Insofern konnten wir unsere Analyse an einem bislang einmalig großen, bezüglich Einschlusskriterien und Therapiemuster weitgehend homogenen Patientinnenkollektiv von insgesamt 3333 Patientinnen durchführen. Das mittlere Alter der Patientinnen in dieser Analyse betrug 58 Jahre und lag damit deutlich unter dem von der SEER geschätzten mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren [2]. Lediglich 359 (10,8%) der 3333 untersuchten Patientinnen waren ≥ 70 Jahre alt. Damit sind offensichtlich Ältere in diesen Phase III Studien erheblich unterrepräsentiert. Ein Dilemma, denn die Ergebnisse von Phase III-Studien können direkten Einfluss auf therapeutische Standards haben. Die OVAR 3-Studie, deren Daten mit in den zugrunde gelegten Metadatensatz geflossen sind, kann hier exemplarisch genannt werden, denn sie hat zusammen mit anderen Phase III-Studien einen wesentlichen Beitrag zur Etablierung von Carboplatin/Paclitaxel als 1st-line Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom gehabt [25, 60, 61]. In Anbetracht der Unterrepräsentation Älterer kann man provokant schlussfolgern, dass so therapeutische Standards an einem Großteil des betroffenen Patientinnenkollektivs vorbei definiert werden, zumal nur wenige spezielle Studien für Ältere beim Ovarialkarzinom vorliegen, und diese selten prospektiv und als Phase III Studie aufgelegt wurden [62].

Die Unterrepräsentation von älteren Patienten in klinischen Studien ist ein Problem, welches auch andere Tumorentitäten betrifft und wurde in der aktuellen Literatur bereits ausführlich diskutiert [47-49]. Die genauen Gründe für die geringe Studienbeteiligung der älteren Patientinnen bleiben in unserer Analyse unklar, allerdings können anhand publizierter Daten Rückschlüsse gezogen werden: HARTER ET AL. haben parallel zur OVAR 7 Studie, deren Daten ebenfalls Bestandteil des in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Metadatensatzes sind, Gründe für die Nicht-Teilnahme an klinischen Ovarialkarzinom-Studien in 16 AGO-Studienleitzentren analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass Nicht-Studienteilnehmer signifikant älter als Studienteilnehmer sind (66,7 LJ vs. 57,2 LJ; $p < 0,001$) und dies insbesondere aufgrund von Ausschlusskriterien, die häufiger im hohen Alter relevant sind (z.B. eingeschränkte Nierenfunktion, Zweitmalignom in der Vorgeschichte, eingeschränkter Allgemeinzustand u.a.m.). Zudem waren reine Prüfarztentscheidungen gegen eine Studienteilnahme relevant, und hier vor allem aufgrund des numerischen Alters der Patientinnen und deren Komorbiditäten, welche nicht unter den Ausschlusskriterien aufgeführt wurden [52].

Folglich ist die hier vorgestellte Analyse älterer Patientinnen ≥ 70 LJ unweigerlich durch einen Studienteilnahme-Bias limitiert: dies sind vor allem „fitte“ alte Patientinnen, die die Hürde der Ein-/Ausschlusskriterien genommen und deren Prüfarzte eine Studienteilnahme befürwortet haben. Dies zeigt sich auch in der Altersverteilung innerhalb dieser Gruppe: hier stellen die nach Yancik „jungen Alten“ im Altersbereich zwischen 70 und 75 Jahre den größten Anteil (77%) der ≥ 70 -Jährigen [41] (s. Abb. 1). Andererseits zeigten sich signifikante Unterschiede der Patientinnencharakteristika in den Altersgruppen $<$ und ≥ 70 LJ hinsichtlich Allgemeinzustand, Tumorstadium, operativem Outcome und Body-Mass-Index, was eben doch auf altersspezifische Unterschiede innerhalb dieses Studienkollektivs hinweist und Unterschiede in der Therapieführung vermuten lässt. Die tumorbiologischen Charakteristika waren hingegen nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Altersgruppen.

Das Patientinnenalter konnte als unabhängiger und statistisch signifikanter Prognosefaktor für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bestätigt werden: Der PFS-Vorteil betrug dabei zugunsten der Jüngeren (< 70 LJ) 5,4 Monate, der OAS-Vorteil 16,3 Monate (PFS: $p \leq 0.001$; OAS: $p \leq 0.001$) (s. Abb. 2 und 3). Dies steht im Einklang mit anderen Untersuchungen die das Alter als unabhängigen Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom identifiziert haben. Die Aufschlüsselung der Todesursachen in den beiden Altersgruppen zeigte zudem, dass unabhängig vom Alter vor allem krankheitsbedingte Todesursachen vorlagen und nicht wie vielleicht angenommen eine höhere Rate an therapiebedingten oder anders begründeten Todesursachen bei Älteren ausschlaggebend waren.

Um herauszufinden, welche Gründe für diese deutlichen altersspezifischen Überlebensunterschiede verantwortlich sind, wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen zu den anhand des Metadatensatzes zugänglichen Prognosefaktoren durchgeführt. Dieses waren Patientinneneigenschaften (BMI, ECOG), das FIGO-Stadium, tumorbiologische Eigenschaften (Histologie, Grading) und Merkmale der Therapiedurchführung (postoperativer Tumorrest, Zyklenanzahl, Dosisreduktion, Zyklusverlängerung).

Innerhalb der Gruppe der Älteren waren für das progressionsfreie Überleben das FIGO-Stadium, die Histologie, der postoperative Tumorrest und die Zyklenanzahl, und für das Gesamtüberleben zusätzlich der Body-Mass-Index unabhängige Prognosefaktoren.

Die Beobachtung einer unabhängigen prognostischen Relevanz von FIGO-Stadium, postoperativen Tumorrest und Histologie steht im Einklang mit zahlreichen vorangegangenen Untersuchungen beim Ovarialkarzinom [20,37,40,45,52,53,55].

Die zuvor beschriebene signifikante Bedeutung des Allgemeinzustands als unabhängigen Prognosefaktor konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden [37,38,45]. Allerdings wiesen in unserem Patientinnenkollektiv nur wenige Patientinnen (n=53, 14,8%) einen ECOG Performance Status von über 1 auf, so dass die Validität der Aussage hinsichtlich dieses Prognosefaktors aufgrund der geringen Fallzahl limitiert sein könnte. Unabhängig von diesem Bias wird die Aussage des ECOG Performance Scores in Hinblick auf das Kollektiv der älteren Krebspatienten ohnehin diskutiert und die allgemeine Tendenz geht zunehmend in Richtung des sogenannten Comprehensive geriatric assessment. Dabei werden in einer multidimensionalen Evaluation neben den funktionellen Parametern, die der ECOG Performance Score erfasst, auch klinische, mentale, nutritive und soziale Aspekte der älteren Patienten ausgewertet, um so individuelle, dem physiologischen Alter der Patienten angepasste Therapien zu ermöglichen und den bestmöglichen Therapieerfolg zu sichern [58,59].

Mit Ausnahme des postoperativen Tumorrests sind alle in dieser Analyse aufgezeigten unabhängigen Prognosefaktoren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose gesetzt und entziehen sich jeder Beeinflussung durch ärztliches Handeln. Aus diesem Grund war es von besonderem Interesse, ob neben der Operation auch die medikamentöse Therapiedurchführung prognostisch relevant ist. Für die Überlebensfunktionen wurde daher zunächst analysiert ob und inwiefern eine „optimale“ Therapie bei Älteren einen Einfluss auf die Überlebensprognose hat. Als optimale Therapie wurde dabei eine Operation mit makroskopischer Komplettresektion mit nachfolgender Chemotherapie über mindestens 5 Zyklen definiert.

Es zeigte sich insgesamt ein Überlebensvorteil der optimaltherapierten Patientinnen mit einem mehr als verdoppelten progressionsfreien Überleben (52,67 respektive 23,05 Monate) und einem ebenfalls nahezu verdoppelten Gesamtüberleben (85,61 respektive 44,12 Monate). Der altersspezifische Unterschied blieb dabei allerdings unverändert signifikant (PFS: $p=0,002$ und OAS: $p\leq 0,001$). Das Alter der Patientinnen blieb demzufolge auch unter optimaler Therapie als prognostischer Einflussfaktor bestehen (s. Abb. 4 und 5).

Der positive Einfluss einer „optimalen“ Therapie blieb allerdings auch bei den Älteren bestehen: das mediane progressionsfreie Überleben wurde so um 18,4 Monate und das mediane Gesamtüberleben um 33,8 Monate (beides $p\leq 0,001$) verbessert. Die Therapiequalität scheint demnach auch bei älteren Patientinnen einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose zu haben und dies nicht nur wie bereits vielfach beschrieben in der operativen, sondern auch in der medikamentösen Therapieführung.

Dies bestätigt die Aussagen von WIMBERGER ET AL. und FOTOPOULOU ET AL., die hinsichtlich der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms bei älteren Patientinnen einen signifikanten Zusammenhang zwischen optimaler, in diesem Falle radikaler operativer Intervention, und einem prolongiertem Überleben der Patientin aufzeigen konnten [20, 40].

Wir konnten nun ergänzend zur operativen die signifikante Bedeutung der medikamentösen Therapieführung in Form einer hohen Anzahl durchgeführter Therapiezyklen nachweisen, womit sich ein weiterer Ansatzpunkt zur Prognoseverbesserung bei älteren Patientinnen ergibt.

Bei unserer Analyse der Therapiedurchführung fiel auf, dass es bei einem Viertel der älteren Patientinnen und damit signifikant häufiger als bei den jüngeren zum vorzeitigen Therapieabbruch kam und dieses Kriterium ebenso wie auch die Anzahl der Zyklen prognostische Bedeutung hatte. Der häufigere vorzeitige Therapieabbruch unter älteren Patientinnen wurde zuvor auch von anderen Studiengruppen beobachtet, ebenso wie die daraus resultierende erhöhte Mortalität der älteren Patientinnen [54]. In unserer Analyse wurden als Hauptursachen für die vorzeitige Beendigung der Therapie bei den ≥ 70 Jährigen Toxizität, gefolgt von Wunsch der Patientinnen und Krankheitsprogress ermittelt. HILPERT ET AL. hatten allerdings zuvor, zumindest unter Studienbedingungen, eine altersspezifisch vergleichbare Verträglichkeit und Lebensqualität einer platin-taxanhaltigen Chemotherapie nachweisen können [42]. Auch THIGPEN ET AL. zeigten, dass Alter keinesfalls eine Barriere für die Durchführung einer aggressiven chemotherapeutischen Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms darstellt [38]. HILPERT ET AL. haben in Ihrer Untersuchung die Vermutung angestellt, dass die hohe toxizitätsbedingte vorzeitige Abbruchrate bei Älteren auf eine besondere Bewertung von Seiten der Prüfärzte zurückzuführen sein könnte, und weniger wirklich das klinische Bild der Toxizitäten als vielmehr die Absicht zur Vermeidung schwererer Toxizitäten ausschlaggebend ist [42].

Die höhere Rate an vorzeitigen Abbrüchen der Studientherapie auf Wunsch der älteren Patientinnen kann zudem in einer größeren Skepsis gegenüber klinischen Studien begründet sein. Über die genauen Gründe für die signifikant höhere Abbruchrate bei Älteren in diesem Kollektiv kann aber letztlich nur spekuliert werden. Die prognostischen Auswirkung eines vorzeitigen Therapieabbruch lässt sich eindrucksvoll an der Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Zahl applizierter Zyklen erkennen, sowohl hinsichtlich des Progressionsfreien als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein signifikanter Einfluss der durchge-

fürten Therapiezyklen auf die Überlebensfunktion der älteren Patientinnen (s. Abb. 20 und 21).

Bei der Betrachtung der wichtigsten Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch bei Älteren, nämlich Patientinnenwunsch, Prüfarztentscheidung und Toxizitäten, ist es bemerkenswert, dass protokolldefinierte Instrumente wie Zyklusverlängerungen und Dosisreduktionen bei Älteren nicht häufiger, sondern numerisch eher seltener zur Anwendung kamen. Rein hypothetisch könnte man schlussfolgern, dass bei Älteren nicht alle Instrumente zur Fortführung der Therapie genutzt werden. Diese Zurückhaltung hat fatale Folgen für die Patientinnen, da sich die Anzahl der durchgeführten Zyklen positiv in deren Überleben widerspiegelt und Patientinnen mit ≤ 4 verabreichten Zyklen in unserer Untersuchung eine signifikant schlechtere Überlebensprognose hatten. Zyklusverlängerungen und Dosisreduktionen hatten hingegen keinen signifikanten prognostischen Einfluss.

Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass eine defensivere und zeitlich flexibler gestaltete Therapie, auch im Rahmen von Studienprotokollen, durchaus möglich ist. Die Betrachtung des Gesamtüberleben nach durchgeführter Dosisreduktion unterstützt diese These: dort zeigte sich keine signifikante Überlebensverlängerung durch die erfolgte Dosisreduktion. Dennoch schien die zurückhaltendere Therapieführung einen positiven Einfluss auf das mediane Überleben der Patientinnen zu haben (s. Abb. 22 und 23).

Ein defensiveres Therapieregime, in Form von Dosisreduktionen und Zyklusverlängerungen, bei den älteren Patientinnen scheint demnach möglich und angebracht. Dies birgt das Potential einer Therapieanpassung und somit individualisierten Therapieführungen, die nach vorangehendem Comprehensive geriatric assessment, optimaler Weise nicht nur dem chronologischen sondern auch dem physiologischen Alter der Patientin entsprechen und somit in einem Rückgang der vorzeitigen Therapieabbrüche resultieren und damit die Überlebensprognose der älteren Patientinnen verbessern könnten.

5 AUSBLICK

Die vorliegende Analyse zeigt den signifikanten Einfluss einer optimalen Therapieführung sowohl im operativen als auch im medikamentösen Bereich bei älteren Patientinnen, die an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erkrankt sind. Hieraus ergibt sich einen effektiver Ansatzpunkt für eine Therapieoptimierung in diesem Patientenkollektiv.

Vor dem Hintergrund, dass der therapeutische Fortschritt in der Behandlung des Ovarialkarzinoms bislang weitestgehend an den älteren Patientinnen vorbeigegangen ist und das Ovarialkarzinom in den letzten Jahren unter allen Krebserkrankungen den am stärksten zunehmendem Altersgradienten zeigt, gewinnt eine altersangepasste Therapie zunehmend an Bedeutung [57].

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass dies durchaus auch im Rahmen von Studienprotokollen möglich ist, so dass die im Rahmen der Studienprotokolle möglichen Therapiemodifikationen z.B. in Form von Dosisreduktionen und/oder Zyklusverlängerungen besser ausgenutzt werden sollten. Insbesondere bei den „guten Alten“, deren körperlich funktionelle und mentale Voraussetzungen eventuell sogar über denen ihres chronologischen Alters liegen, sollten die im Rahmen der Studienprotokolle möglichen Therapiemodifikationen besser ausgenutzt werden. In unserer Analyse zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen einer hohen Anzahl von Therapieabbrüchen und einer deutlich geringeren Anzahl der Dosisreduktionen und Zyklusverlängerungen. In diesem Bereich ist folglich ein deutlicher Spielraum zu vermuten, so dass über eine defensivere Therapieführung eine Reduzierung der vorzeitigen Therapieabbrüche zu erzielen wäre.

Außerdem sollten explizite „Elderly Studies“ erwogen werden mit altersangepasste Studiendesigns, deren Ein- und Ausschlusskriterien z.B. an Parameter des Comprehensive geriatric Assessment angelehnt sind, so dass die Studienkollektive idealerweise die den klinischen Alltag dominierenden Patientinnenkollektiven stärker repräsentieren. So könnten vermehrt älteren Patientinnen eingeschlossen werden, die von ihren körperlichen, mentalen und sozialen Voraussetzungen eher als vulnerabel einzustufen sind. Spezielle Elderly Studien wie sie derzeit auch schon in Form einer internationalen prospektiven Phase III Studie bei vulnerablen älteren Ovarialkarzinom-Patientinnen in einer Kollaboration der AGO Studiengruppe und der GCIG initiiert worden ist, könnte diesem in Zukunft stetig wachsenden Patientinnenkollektiv eine optimalere Therapie ermöglichen und gleichzeitig die Evidenz bezüglich dieses besonderen Kollektivs steigern [60] .

Es gilt also in Zukunft zum einen gerade bezüglich der älteren Patientinnen die Möglichkeiten der Studienprotokolle besser auszunutzen und zum anderen in weiteren prospektiven Studien mit altersangepassten Ein- und Ausschlusskriterien, die Gesamtheit der älteren Patientinnen besser zu repräsentieren. Dies bietet die Perspektive mehr ältere Patientinnen innerhalb von klinischen Studien zu behandeln und sie somit am therapeutischen Fortschritt teilhaben zu lassen und führt gleichzeitig zu einer besseren Generalisierbarkeit und Anwendbarkeit von Studienaussagen für das Kollektiv der älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Alter per se ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom. Dies bekommt eine besondere Brisanz vor dem Hintergrund der Epidemiologie, der Klinik und der Therapie der Erkrankung: Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei 65 Jahren und angesichts der demografischen Entwicklung sind die sogenannten „Elderly Patients“ die derzeit am stärksten wachsende Patientinnengruppe. Mangels suffizienter Screeningmethoden finden sich zum Zeitpunkt der Diagnose meist fortgeschrittene Stadien, die dann eine aggressive operative und medikamentöse Therapie erfordern. Derzeitiger Status quo ist dabei allerdings eine mehr oder weniger gerechtfertigte therapeutische Zurückhaltung gerade bei den älteren Patientinnen.

Ziel unserer explorativen Analyse war daher die altersspezifische Evaluation von Studienpatientinnen und die Identifizierung von Prognosefaktoren für das Überleben insbesondere der älteren Patientinnen. Als Grundlage diente ein Metadatensatz dreier prospektiv randomisierter Studien (AGO OVAR 3,5,7), die zwischen 1995 und 2002 platin-taxanhaltige Chemotherapien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIb-IV) untersucht hatten. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung über 70 Jahre alt waren und mindestens einen Zyklus der vorgesehenen Chemotherapie erhalten hatten, wurden hinsichtlich ihres Progressionsfreien und ihres Gesamtüberlebes mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert und Prognosefaktoren anhand einer Cox-Regressions-Analyse untersucht.

Von insgesamt 3333 randomisierten Patientinnen waren 359 (10,8%) über 70 Jahre alt und entsprachen den Einschlusskriterien. Alter konnte als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben der Patientinnen gezeigt werden. Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 23,8 und 18,4 Monate ($p \leq 0,001$) in der Altersgruppe der $<$ vs. der \geq 70-Jährigen und das mediane Gesamtüberleben (OAS) 45,9 respektive 29,6 Monate ($p \leq 0,001$). In der Subgruppenanalyse der optimaltherapierten älteren Patientinnen, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden und anschließend ≥ 5 Zyklen Chemotherapie erhalten hatten, zeigten sich ebenfalls signifikante Überlebensvorteile. Das mediane PFS wurde um 18,4 Monate und das OAS um 33,8 Monate gesteigert (beide $p \leq 0,001$). Unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben waren das FIGO- Stadium, der postoperative Tumorrest, die Zyklenanzahl, eine muzinöse Histologie und der Body-Mass-Index. Für den ECOG Performance Status, Dosisreduktionen und Zyklusverlängerungen konnte hingegen kein prognostischer Einfluss nachgewiesen werden.

Eine optimale Therapie scheint demzufolge zumindest unter Studienbedingungen einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben der älteren Patientinnen zu haben. Da die Zyklenzahl, nicht aber Zyklusverlängerungen und Dosisreduktionen einen prognostischen Einfluss zeigten, scheinen altersangepasste Therapiemodifikationen im Rahmen von Studienprotokollen möglich und könnten die Durchführung der medikamentösen Therapie und damit schlussendlich das Outcome der Älteren verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., & et al. (2008). Cancer Statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (58), S. 71-96.
2. (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>), Stand Mai 2011
3. Olaitan, A., Mocroft, A., & Jacobs, I. (2000). Patterns in the incidence of age-related ovarian cancer in South East England 1967-1996. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (107), S. 1094-1096.
4. Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2007) Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren, 1.Auflage, N. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering/München (ISBN 978-3-88603-914-2)
aktualisierte Webversion (Stand August 2010) auf der Homepage der DGGG
http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/1-2-5-ovarialkarzinom-stat-2010.pdf (abgerufen Mai 2011)
5. Hogg, R., & Friedlander, M. (2004). Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *Journal of Clinical Oncology* (22), S. 1315-1327.
6. Bell, R., Peticrew, M., & Sheldon, T. (1998). Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technology Assessment* (2 (2)), S. 1-84.
7. Bell, R., Peticrew, M., & Sheldon, T. (November 1998). The performance of screening tests for ovarian cancer: Results of a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (105 (11)), S. 1136-47.
8. Eisinger, F., Alby, N., Bremond, A., & et al. (1998). Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: The French National Ad Hoc Committee. *Annals of Oncology* (9), S. 939-50.
9. Janavicius, R., Andrekute, K., Mickys, U., & et al. (2011). Apparently "BRCA-related" Breast and Ovarian Cancer Patient with Germline TP53 Mutation. *Breast Journal*, (17(4), S. 409-415.

10. Shen, J., Medico, L., & Zhao, H. (2011). Allelic imbalance in BRCA 1 und BRCA 2 gene expression and familiar ovarian cancer. *Cancer Epidemiologic Biomarkers Preview* (20 (1)), S. 50-56.
11. DePriest, P., Gallion, H., Pavlik, E., & et al. (1997). Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* (65 (3)), S. 408-414.
12. Van Calster, B., Timmerman, D., Bourne, T., & et al. (2007). Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist examination versus serum CA 125. *Journal of National Cancer Institution* (99 (22)), S. 1706-1714.
13. Varras M. (2004). Benefits and limitations of ultrasonographic evaluation of uterine adnexal lesions in early detection of ovarian cancer. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* (31 (2)), S. 85-98.
14. Hakama, M., Stenman, U., Knekt, P., & et al. (1996). CA 125 as a screening test for ovarian cancer. *Journal of Medical Screening* (3 (1)), S. 40-42.
15. Bast, R. (2003). Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *Journal of Clinical Oncology* (21 (10)), S. 200-205.
16. Scully PE. (1999). *World Health Organization International Histological Classification of tumors- histological typing of ovarian tumors*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
17. Tavassoli, F., & Devilee, P. (2003). *World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press.
18. Benedet, J., Bender, H., Jones, H., & et al. (2000). FIGO Staging Classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (70 (2)), S. 209-262.
19. Wittekind C./ Meyer H.J. (2005). *TNM Klassifikation maligner Tumoren* (6. Korrigierter Nachdruck Ausg.). (B. F., Hrsg.) Springer.

20. Wimberger, P., Lehmann, N., Kimmig, R., & et al. (2005). Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecologic Oncology* (100), S. 300-307.
21. Bristow, R., Tomacruz, R., Armstrong, D., & et al. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* (20 (5)), S. 1248-1259.
22. van der Burg, M. (2001). Advanced ovarian cancer. *Current Treatment Options Oncol.*(2 (2)), S. 109-118.
23. Bristow, R., Montz, F., Lagasse, L., & et al. (March 1999). Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* (72 (2)), S. 278-187.
24. Colombo, P., Mourregot, A., Fabbro, M., & et al. (2009). Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *European Journal of Surgical Oncology* (35 (2)), S. 135-43.
25. du Bois, A., Lück, H., Meier, W., & et al. (2003). A randomized clinical trial of Cisplatin/Paclitaxel versus Carboplatin/Paclitaxel as First-line Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of National Cancer Institute* (95 (17)), S. 1320-1329.
26. du Bois, A., Weber, B., Rochon, J., & et al. (2006). Addition of Epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology* (24 (7)), S. 1127-1135.
27. Pfisterer, J., Weber, B., & Reuss, A. (2006). Randomized Phase III Trial of Topotecan following Carboplatin and Paclitaxel in First-line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *Journal of National Cancer Institute* (98 (15)), S. 1036-1044.
28. McGuire, W., Hoskins, W., Brady, M., & et al. (1996). Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* (334), S. 1-6.

29. Piccart, M. (2000). Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer three-year result. *Journal of National Cancer Institution* (92 (9)), S. 699-708.
30. Covens, A., Carey, M., Bryson, P., & et al. (2002). Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* (85 (1)), S. 71-80.
31. Ozols, R., Bundy, B., Greer, B., & et al. (2003). Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* (21 (17)), S. 3194-3200.
32. Neijt , J., Engelholm, S., Tuxen, M., & et al. (2000). Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* (17), S. 3084-3092.
33. Hershman, D., Jacobson, J., Mc Bride, R., & et al. (2004). Effectiveness of platinum based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* (94 (2)), S. 540-549.
34. Bruchim, I., Altaras, M., & Fishman, A. (2001). Age contrasts in Clinical Characteristics and Pattern of Care in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology* (86), S. 274-278.
35. Ries LA et al. (1993). Ovarian cancer: Survival and treatment differences by age. *Cancer* (71), S. 524-529.
36. Balducci, L., & Extermann, M. (1997). Cancer chemotherapy in the older patient: what the oncologist needs to know. *Cancer* (80), S. 1317-1322.
37. Alberts, D., Dahlberg, s., Green, S., & et al. (1993). Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stage III and IV ovarian cancer. *Cancer* (71), S. 618-627.
38. Thigpen, T., Brady, M., Omura , G., & et al. (1993). Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma: the gynecologic oncology group experience. *Cancer* (71), S. 606-614.

39. Maas, H., Kruitwagen, R., Lemmens, V., & et al. (2005). The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecologic Oncology* (97), S. 104-109.
40. Fotopoulou, C., Savvatis, K., Steinhagen-Thiessen, E., & et al. (2010). Primary Radical Surgery in Elderly Patients with Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of Surgical Outcome and Long-Term Survival. *International Journal of Gynecologic Cancer* (20), S. 34-40.
41. Yancik, R., Ries, L., & Yates, J. (1986). Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results program data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (154 (3)), S. 639-647.
42. Hilpert, F., du Bois, A., Greimel, E., & et al. (2007). Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged >70 years with advanced ovarian cancer- a study by the AGO OVAR Germany. *Annals of Oncology* (18 (2)), S. 282-287.
43. Higgins, R., Naumann, R., Gardner, J., & Hall, J. (1999). Is age a barrier to the aggressive treatment of ovarian cancer with paclitaxel and carboplatin? *Gynecologic Oncology* (75), S. 464-467.
44. Petignat, P., Fioretta, G., Verkooijen, H., & et al. (2004). Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population- based study. *Surgical Oncology* (13), S. 181-186.
47. Winter, W., Maxwell, G., Tian, C., & et al. (2007). Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology study group. *Journal of Clinical Oncology* (25), S. 3621-3627.
48. Polverino, G., Parazzini, F., Stellato, G., & et al. (2005). Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after carboplatin-paclitaxel chemotherapy. *Gynecologic Oncology* (99), S. 343-347.
49. Talarico, L., Chen G., & Pazdur, R. (2004). Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *Journal of Clinical Oncology*(22 (22)), S. 4626-4631.
50. Lewis, J., Kilgore, M., Goldman, D., & et al. (2003). Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* (21), S. 1383-1389.

51. Hutchins, L., Unger, J., Crowley, J., & et al. (1999). Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *New England Journal of Medicine* (341), S. 2061-2067.
52. Harter, P., du Bois, A., Schade-Brittinger, C., & et al. (2005). Non-enrolment of ovarian cancer patients in clinical trials: reasons and background. *Annals of Oncology* (16), S. 1801-1805.
53. Yancik, R., & Ries, L. (1994). Cancer in older persons- Magnitude of the problem--how do we apply what we know? *Cancer* (74), S. 1995-2003.
54. Tingulstad, S., Skjeldestad, F., Halvorsen, T., & Hagen, B. (2003). Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* (101), S. 885-891.
55. du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., & et al. (2009). Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*, S. 1234-1244.
56. Wright, J., Doan, T., Mc Bride, R., & et al. (2008). Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *British Journal of Cancer* (98), S. 1197-1203.
57. Gondos, A., Holleczeck, B., Arndt, V., & et al. (2007). Trends in population-based cancer survival in Germany: to what extent does progress reach older patients? *Annals of Oncology* (18), S. 1253-1259.
58. Wieland D & Hirth V.(2003). Comprehensive Geriatric Assessment. *Cancer Control* (10 (6)), S. 454-462.
59. Balducci L., Colloca G., & et al. (2010). Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surgical Oncology* (19), S.117-123.60. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, & et al. (2003) Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* (21), S. 3194-3200.
61. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, & et al. (2000) Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* (18) S. 3084-3092.62. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A, et al. (2011)

Ovarian cancer in elderly patients: carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) CALYPSO sub-study. *Ann Oncol* (22 (11)) S. 2417-23.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen herzlichen Dank aussprechen, die diese Arbeit möglich gemacht und mich darin unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Walter Jonat, Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am UK-SH, Campus Kiel, für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Felix Hilpert, leitender Oberarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am UK-SH, Campus Kiel, für die Überlassung des Promotionsthemas und die Unterstützung bei Erstellung dieser Arbeit. Gerade vor dem Hintergrund durchaus spezieller Umstände stand er mir nach Möglichkeit immer mit seiner professionellen Hilfe zur Seite. Seine konstruktiven Ideen und Vorschläge haben mich oft motiviert und weiter gebracht. Außerdem hat er mir über diese Arbeit hinaus einen Einblick in die Gynäkologie verschafft und meine Begeisterung für dieses Fachgebiet so verstärkt, dass er einen nicht unerheblichen Beitrag dazu geleistet hat, dass ich heute mit meiner Berufswahl sehr zufrieden bin und auch weiterem wissenschaftlichem Arbeiten mit Neugier und Vorfreude entgegenblicke.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Dipl.- Inform. Jürgen Hedderich für die Hilfe bei der Erstellung der Statistik. Sein fundiertes Wissen und Können war bei der Auswertung von elementarer Bedeutung. Außerdem wurde er nicht müde, mir alles geduldig zu erklären und weiterführende Analysen zu diskutieren. Vielen Dank für Ihr Engagement und Ihre Geduld!

Für seine unendliche Geduld und sein einmaliges Engagement möchte ich meinem Vater danken, der viele Stunden mit mir und dieser Arbeit verbracht hat, und mir bei der Erstellung der Grafiken und Formatierungsarbeiten mit beispielloser Geduld zur Seite stand. Vielen lieben Dank dafür, ich weiß nicht, was ich ohne dich getan hätte.

Mein herzlicher Dank gilt auch meiner lieben Freundin Lara, die mir durch ihre Denkanstöße und unsere anregenden Diskussionen den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten sehr erleichtert hat. Und auch darüber hinaus hat sie mich und diese Arbeit durch alle Höhen und

Tiefen begleitet und damit einen großen Anteil zu der Fertigstellung beigetragen. Danke, dass du immer da bist.

Immer bei mir ist auch meine Familie und ohne sie wäre ich heute nicht da, wo ich heute stehe. Dafür bin ich von ganzem Herzen dankbar und möchte Euch für die tolle, geduldige und liebevolle Unterstützung danken!

Curriculum vitae / Publikationen

Name	Antje Marie Hempel
Adresse	Gneisenaustraße 9, 24105 Kiel
Geburtsdatum /-ort	20.09.1985, Eckernförde
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1992 - 1996	Grundschule Suchsdorf
1996 - 2005	Hebbelschule Kiel, Abitur
2003	Clifton College, Bristol

Hochschulstudium

2005 - 2011	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
August 2007	Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
Seit 2009	Beginn der Promotionsarbeit in der Universitätsfrauenklinik am UK-SH, Campus Kiel
August 2010-Juli 2011	Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none"> 1. Terial Gynäkologie UK-SH, Campus Kiel 2. Terial Chirurgie, Tygerberg Hospital, Kapstadt 3. Terial Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus, Kiel
November 2011	Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
Januar 2012	Beginn der ärztlichen Tätigkeit als Assistenzärztin an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am UKSH, Campus Kiel

Publikationen

Hempel AM, Harter P, Strauss A, Hedderich J, Pujade-Lauraine E, du Bois A, Pfisterer J, Hilpert F (2012) Efficacy of platinum/taxane-based chemotherapy in elderly with advanced ovarian cancer: explorative analysis of three phase III trials from the AGO Study Group. J Cancer Res Clin 138 (Suppl 1): 80 (0287)

Hempel AM, Harter P, Strauss A, Hedderich J, Pujade-Lauraine E, du Bois A, Pfisterer J, Hilpert F (2012) Efficacy of platinum/taxane-based chemotherapy in elderly with advanced ovarian cancer: explorative analysis of three phase III trials from the AGO Study Group. Archives of Gynecology and Obstetrics 286 (Suppl 1): 18 (FV-Onko 01.04)

Hilpert F, Hempel AM, Hedderich J, Junge O, Harter P, du Bois A, Pfisterer J (2011) Age-specific prognostic factors for survival in patients with advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum/taxane-based primary chemotherapy: A combined explorative analysis of three prospective phase III trials from the AGO study group. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 5057)

Hilpert F, Harter P, Hempel AM, Strauss A, Hedderich J, Pujade-Lauraine E, du Bois A, Pfisterer J (2011) Efficacy of platinum/taxane-based chemotherapy in elderly with advanced ovarian cancer: explorative analysis of three phase III trials from the AGO-Study-Group. Int J Gynecol Cancer 21 (suppl. 3)

Vorträge

Jeweils Präsentation der Promotionsarbeit in Form einer Posterpräsentation bzw. als freier Vortrag

22.02.2012	Posterpräsentation Deutscher Krebskongress (DKK) 2012, Berlin
10.05.2012	Posterpräsentation 128. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (NGGG), Kiel
09.10.2012	Freier Vortrag auf dem 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), München Session Gynäkologische Onkologie

Anhang: Detaillierte Darstellung der Prognosefaktoren

1. Patientinnenbezogene Merkmale

○ **ECOG**

Nur Patientinnen mit einem ECOG von max. 2 wurden in die Analyse eingeschlossen.

- **ECOG=0:** keine Beschwerden, keine Anzeichen von Erkrankung, fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
- **ECOG=1:** normale Aktivität oder Arbeit gar nicht/mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome, Selbstversorgung
- **ECOG=2:** einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen, Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen

BMI (Body Mass Index)

- **BMI <19:** Untergewicht
- **BMI 19 - 24:** Normalgewicht
- **BMI >24:** Übergewicht & Adipositas

2. FIGO Stadium

Nur Patientinnen mit einem FIGO Stadium IIB-IV wurden in die vorliegende Analyse eingeschlossen

- **FIGO IIB:** Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
- **FIGO IIC:** Tumorausbreitung im Becken, Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealflüssigkeit
- **FIGO III:** Tumor befällt ein oder beide Ovarien + histologisch nachgewiesene Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder Lymphknotenmetastasen
- **FIGO IIIA:** mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
- **FIGO IIIB:** makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung $\leq 2\text{cm}$
- **FIGO IIIC:** Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung $> 2\text{cm}$ und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
- **FIGO IV:** Tumor hat Fernmetastasen gebildet

3. Tumorbiologie

Histologie

In folgender Unterteilung

- Serös
- Endometrioid
- Muzinös
- Undifferenziert
- Andere

Grading

Die UICC teilt Krebszellen in Grad 1, 2, 3, manchmal auch 4 ein:

- **G1**: gut differenziertes bösartiges Gewebe ("low-grade"), hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe
- **G2**: mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
- **G3**: schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe
- **G4**: nicht differenziertes bösartiges Gewebe (undifferenziert bzw. anaplastisch) "high-grade". Der Tumor kann manchmal nicht mehr oder nur aufgrund immun-histochemischer Untersuchungen einem bestimmten Ausgangsgewebe zugeordnet werden.

4. Therapiedurchführung

Postoperativer Tumorrest

In folgender Unterteilung:

- 0 mm
- 1-10 mm
- >10 mm

Bildgebende Verfahren (Ultraschall, Röntgen, Computertomografie, Magnetresonanztomografie) wurden zur Bestimmung der Tumorgröße vor Eintritt der Patientinnen in die Studie und nach Behandlungsende genutzt.

Zyklenanzahl

Die Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen wurde wie folgend zusammenfassend analysiert:

- ≤ 4 Zyklen
- 5 – 6 Zyklen
- ≥ 6 Zyklen

Dosisreduktionen

Wurden wie folgend dokumentiert und analysiert:

- Ja
- Nein

Zyklusverlängerungen

Wurden wie folgend dokumentiert und analysiert:

- Ja
- Nein