

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinischer Verlauf von Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bzw.
Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Opalka, geb. Kaulich

aus Berlin

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

<i>Abstrakt</i>	5
<i>Abstract</i>	6
1 <i>Einleitung</i>	7
1.1 <i>Das Ovarialkarzinom</i>	7
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	7
1.1.2 Ätiologie des Ovarialkarzinoms.....	7
1.1.3 Lokalisation und Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms.....	9
1.1.4 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms.....	10
1.1.5 Histologische Einteilung des Ovarialkarzinoms.....	13
1.1.6 Histologisches Grading des Ovarialkarzinoms.....	13
1.1.7 Symptomatik des Ovarialkarzinoms.....	13
1.1.8 Karnofsky/ ECOG beim Ovarialkarzinom.....	14
1.1.9 Diagnostik des Ovarialkarzinoms.....	14
1.1.10 Therapie des Ovarialkarzinoms.....	15
1.1.10.1 Operative Therapie.....	15
1.1.10.2 Chemotherapie.....	16
1.1.11 Prognose des Ovarialkarzinoms.....	17
1.2 <i>Der Pleuraerguss</i>	18
1.2.1 Der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose.....	19
1.2.2 Pathophysiologie des Pleuraergusses bzw. des malignen Pleuraergusses.....	19
1.2.3 Symptomatik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose.....	20
1.2.4 Karnofsky-Index/ECOG beim malignen Pleuraerguss bzw. der Pleurakarzinose.....	20
1.2.5 Diagnostik des Pleuraergusses bzw. des malignen Pleuraergusses und der Pleurakarzinose.....	21
1.2.6 Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose.....	22
1.2.7 Prognose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose.....	23
1.3 <i>Maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom</i>	23
1.3.1 Epidemiologie und Inzidenz des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom.....	23
1.3.2 Histologischer Subtyp des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom.....	24
1.3.3 Diagnostik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom.....	24
1.3.4 Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom.....	25
1.3.5 Prognose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom.....	26
2 <i>Ziel der Untersuchungen</i>	27
3 <i>Material und Methoden</i>	28
3.1 <i>Materialien</i>	28
3.1.1 Das Patientinnenkollektiv.....	28
3.1.2 Materialienaquise.....	28
3.2 <i>Methoden</i>	29
3.2.1 Festlegung des Datums eines Ereignisses.....	29
3.2.2 Festlegung des Ansprechens des Karzinoms.....	29
3.2.3 Erfassung allgemeiner Daten.....	30
3.2.3.1 Identität.....	30
3.2.3.2 Menopausenstatus.....	30
3.2.3.3 Malignome in der Familienanamnese.....	30
3.2.3.4 Primarius.....	30
3.2.4 Kriterien und Definitionen zum Krankheitsverlauf.....	30
3.2.4.1 Primärerkrankung und Rezidiv.....	30
3.2.4.2 FIGO-Stadium.....	31
3.2.4.3 Fernmetastasen.....	31
3.2.4.4 Karnofsky-Index/ ECOG.....	31

3.2.4.5	Tumormarker Ca-125	32
3.2.4.6	Aszites	32
3.2.4.7	Histopathologischer Subtyp.....	32
3.2.4.8	Histopathologisches Grading.....	32
3.2.4.9	Lymphknotenbefall.....	32
3.2.4.10	Operative Therapie	33
3.2.4.11	Chemotherapie.....	33
3.2.4.12	Platinsensitivität	33
3.2.5	Kriterien und Definitionen zu malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose	33
3.2.5.1	Epidemiologie und Inzidenz von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose	33
3.2.5.2	Lokalisation von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose.....	34
3.2.5.3	Maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose und andere Fernmetastasen	34
3.2.5.4	Symptomatik von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose	34
3.2.5.5	Diagnostik von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose	34
3.2.5.6	Histologische/ Zytologische Sicherung von malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose	34
3.2.5.7	Spezifische Therapien von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose	35
3.2.5.8	Definition der ersten gültigen Maßnahme.....	35
3.2.5.9	Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose.....	35
3.2.6	Prognosekriterien.....	35
3.3	Statistik.....	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Das Patientinnenkollektiv und die Primärsituation des EOC	38
4.2	Die Primärtherapie	39
4.2.1	Die Primäroperation	39
4.2.2	Primäre Chemotherapie.....	42
4.2.3	Ansprechen auf die primäre Therapie	43
4.3	Die Rezidivsituation	44
4.3.1	Rezidivhäufigkeit	44
4.3.2	Das 1. Rezidiv	45
4.3.3	Weitere Rezidivoperationen.....	45
4.3.4	Chemotherapien im Rezidiv.....	46
4.3.4.1	Ansprechen der Chemotherapien im platinresistenten Rezidiv.....	49
4.3.4.2	Ansprechen der Chemotherapien im platinresistenten Rezidiv.....	50
4.4	Der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose beim EOC.....	51
4.4.1	Epidemiologie und Inzidenz.....	51
4.4.2	Diagnosezeitpunkt.....	51
4.4.3	Lokalisation des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose.....	52
4.4.4	Symptomatik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	53
4.4.5	Diagnostik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	54
4.4.5.1	Bildgebung	54
4.4.5.2	Zytologie und Histologie.....	56
4.4.6	Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	57
4.5	Subgruppenanalyse der Patientinnen mit Pleuraerguss bei Erstdiagnose des EOC	57
4.6	Spezifische Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	58
4.6.1	Pleuraergusspunktionen und Pleurodesen	58
4.6.2	Operative Entfernung der Pleurakarzinose.....	59
4.7	Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die Therapie.....	60
4.7.1	Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die multimodale Therapie	60
4.7.1.1	Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Subgruppenanalyse der Patientinnen mit malignem Pleuraergusses bzw. Pleurakarzinose in der Primärsituation.....	60
4.7.1.2	Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Rezidivsituation	61
4.7.2	Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf Pleurapunktionen und Pleurodesen	62
4.7.3	Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die erste gültige Maßnahme.....	63

4.8	Gesamtüberlebenszeitanalysen bei EOC Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose	65
4.8.1	Gesamtüberlebenszeitanalyse nach FIGO Stadien bei Primärdiagnose.....	65
4.8.2	Gesamtüberlebenszeiten der Subgruppenanalyse für Patientinnen mit Pleuraerguss bei Primärdiagnose.....	67
4.8.3	Gesamtüberlebenszeitanalyse und rezidivfreies Überleben in der Subgruppe der Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose bei Primärdiagnose in Abhängigkeit vom Tumorrest bei der Primäroperation.....	68
4.9	Überlebenszeitanalysen ab Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose beim EOC	73
4.9.1	Überlebenszeit ab Erstdiagnose maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose.....	73
4.9.2	Überlebenszeitanalyse nach Symptomen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	75
4.9.3	Überlebenszeitanalyse nach ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	78
4.9.4	Überlebenszeitanalyse nach Tumormarker Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	81
4.9.5	Überlebenszeitanalyse nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	84
4.9.6	Überlebenszeitanalyse nach Platinsensitivität zum Diagnosezeitpunkt des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	87
4.9.7	Überlebenszeitanalyse nach Vorhandensein von Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose.....	91
4.9.8	Regressionsanalyse ab Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose	94
4.10	Überlebenszeitanalysen ab Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose beim EOC in Abhängigkeit von durchgeführten Therapien	95
4.10.1	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von Anzahl an Pleurapunktion bzw. Pleurodesen im Krankheitsverlauf.....	95
4.10.2	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Art der Intervention	98
4.10.3	Überlebenszeit in Abhängigkeit von der ersten gültigen Maßnahme	101
4.10.4	Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieeffektivität der ersten gültigen Maßnahme	104
5	<i>Diskussion</i>	108
5.1	Analysen des Patientinnenkollektivs und der Krankheitsverläufe.....	108
5.2	Analyse der Situation bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose	111
5.3	Analyse der Überlebenszeiten nach Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose	114
5.4	Schlussfolgerungen.....	116
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	118
7	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>.....	125
8	<i>Curriculum vitae</i>	126
9	<i>Danksagung</i>	127

Abstrakt

Einleitung: Das Ovarialkarzinom ist das dritthäufigste Genitalkarzinom der Frau und stellt unter den gynäkologischen Tumoren die häufigste Todesursache dar. Das Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Rahmen eines EOC (epitheliales Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom) ist Ausdruck einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und geht mit einem reduzierten Überleben ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose einher. Dennoch existieren in der Literatur dazu wenige Studien.

Methodik: 141 Patientinnen der Charité mit einem EOC und malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse: Die Inzidenz von malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose beim EOC insgesamt lag in der Charité bei 7,2%, bei den Primärfällen bei 9,4%. 90,7% wiesen eine seröse Histologie auf, der Anteil an G3-Karzinomen lag bei 73%, die Fernmetastasierungsrate bei 51,1% und die Gesamtüberlebenszeit ab Erstdiagnose des EOC bei nur 31,4 Monaten.

82,3% der Patientinnen waren zum Zeitpunkt des ersten Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose symptomatisch. Dies zeigt sich im deutlich schlechteren ECOG unserer Patientinnen zum Zeitpunkt des Auftretens (23% mit ECOG 2-3). In der Subgruppe der Patientinnen mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose bei Primärdiagnose des EOC zeigte sich ein Vorteil für die Patientinnen, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde (25,3 Monate vs. 14 Monate). Die Prognose nach dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose ist äußerst schlecht (9,9 Monate). Unsere Daten zeigen, dass für die Prognose der Zeitpunkt des Auftretens (Primärsituation 21,4 Monate vs. im Rezidiv 7,3 Monate), die Platinsensitivität (im platin-sensiblen Intervall 16,4 Monate, vs. im platin-resistenten Intervall 5,7 Monate) und der ECOG (ECOG 0-1 15,8 Monate vs ECOG 2-3 7,7 Monate) zu diesem Zeitpunkt relevant sind. Ein weiterer Prognoseparameter ist die Effektivität der palliativen Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose. Patientinnen, die nach einer ersten Pleurodese oder Pleurapunktion, 5 Monate keinen Rezidiverguss bekamen, überlebten im Mittel noch 16,4 Monate, respektive 4,5 Monate die Patientinnen, bei denen der Rezidiverguss früher auftrat.

Schlussfolgerung: Insgesamt spricht die vorwiegend schlecht differenzierte seröse Histologie mit hoher Fernmetastasierungsrate und schlechter Gesamtüberlebenszeit für einen aggressiveren zu Grunde liegenden Tumortyp. Des Weiteren haben Platinsensitivität, ein guter Allgemeinzustand und die Effektivität der durchgeführten palliativen Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose einen positiven Einfluss auf die grundsätzlich schlechte Prognose.

Abstract

Introduction: Ovarian cancer is the thirdmost carcinoma of femal genitals and is responsible for the most frequent cause of death in gynecological tumors. The appearance of malignant pleural effusion in epithelial ovarian cancer, carcinoma of the fallopian tube or primary peritoneal carcinoma (EOC) is rare and an expression of advanced disease and goes along with a reduced survival rate when diagnosed. However the literature shows only few studies concerning this topic.

Materials and Methods: 141 Patients with histologically confirmed EOC and malignant pleural effusion admitted to the Charité were analysed retrospectively.

Results: The incidence of malignant pleural effusion in EOC at the Charité was 7,2%, in primary cases 9,4%. 90,7% had a serous histological subtype, 73% a high grade tumor grading, the distant metastasis rate was 51,1% and the overall survival was 31,4 months.

82,3% of the patients were symptomatically when first diagnosed with the malignant pleural effusion. This also showed with a considerably worse ECOG at this point (23% with ECOG 2-3). We saw an advantage for those patients who were tumor-free after surgery (25,3 months vs. 14 months) in our subgroup of patients with malignant pleural effusion at the time of the primary diagnose of the EOC.

The prognosis after the occurrence of the malignant pleural effusion during the EOC is extremely poor (9,9 months).

Our data show that for the prognosis of the patients the time of the occurrence (primary situation 21,4 months vs. recurrence 7,3 months), the platin sensitivity (platin sensible interval 16,4 months vs. 5,7 month platin resistant interval) and the ECOG (ECOG 0-1 15,8 months versus ECOG 2-3 7,7 months) are relevant at that certain time.

Another important prognostic factor is the efficiency of the palliative therapy of the malignant pleural effusion. Patients, who had a recurrent pleural effusion later than 5 months after the first valid therapy, had a survival rate of 16,4 months, respectively 4,5 months for patients, who had their recurrent pleural effusion earlier than that.

Conclusion: The predominant high grade and serous tumortype combined with a high distant metastasis rate and a comparatively worse overall survival rate appears to be the reason for a more aggressive tumortype. Platin sensitivity, a better ECOG status and the efficiency of the palliative therapy of the malignant pleural effusion have a positive influence to a generally poor prognosis.

1 Einleitung

1.1 *Das Ovarialkarzinom*

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist charakterisiert durch eine maligne Entartung des Oberflächenepithels der Ovarien. Es ist mit 7790 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2008 die sechsthäufigste bösartige Erkrankung der Frau (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013). Trotzdem stellt es mit 3,5% aller bösartigen Erkrankungen der Frauen und 5,6% aller Krebssterbefälle nach dem Mammakarzinom die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013). In Deutschland verstarben im Jahr 2010 5599 Frauen an den Folgen der Erkrankung und im Jahr 2014 wurde mit einem Neuaufreten in 7500 Fällen gerechnet (Robert-Koch-Institut 2013). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren, wobei bereits 5-10% der Erkrankungen unter dem fünfundvierzigsten Lebensjahr auftreten. Dabei handelt es sich aber meistens um einen Keimzelltumor (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013, Robert-Koch-Institut 2013). Eine von 68 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem malignen Ovarialtumor, so dass das Lebenszeitrisiko bei 1,5% liegt. Im Allgemeinen nehmen die Erkrankungs- und Sterberaten in Deutschland seit der Jahrtausendwende ab. Die Überlebensaussichten sind aufgrund des häufig erst in einem späten Stadium diagnostizierten Tumors aber weiterhin schlecht. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 42% (Robert-Koch-Institut 2013).

1.1.2 Ätiologie des Ovarialkarzinoms

Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms ist auch noch heute weitgehend unklar. In der Literatur werden verschiedene Entstehungshypothesen diskutiert. Weit verbreitet wird besonders der Fathalla-Hypothese, oder auch Ovulationshypothese genannt, sowie der Gonadotropinhypothese besondere Bedeutung beigemessen. Zusätzlich wird von histopathologischer Seite ein Zusammenhang zwischen bestimmten Subtypen des Ovarialkarzinoms und der Endometriose vermutet. Auch die Entdeckung einer genetischen Prädisposition führte in den letzten Jahren zu zusätzlichen Erklärungsansätzen.

Bei der Fathalla-Hypothese werden die im Leben einer Frau vorkommenden häufigen Ovulationen und den darauf folgenden notwendigen Reparaturprozessen mit der Möglichkeit der malignen Transformation des Ovariepithels in Zusammenhang gebracht (Diedrich 2000,

Smith et al. 2008). Diese These unterstützen die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für das Entstehen eines Ovarialkarzinoms, die mit ununterbrochenen Ovulationen einhergehen. Dazu zählen das Auftreten einer frühen Menarche und einer späten Menopause, Nulliparität sowie eine späte Erstgravidität (Husmann et al. 2010, Landen et al. 2008). Als protektiv gelten eine höhere Anzahl an Schwangerschaften im Leben einer Frau, lange Stillperioden sowie die dauerhafte Einnahme oraler Kontrazeptiva (Landen et al. 2008). Der These entgegen spricht die Möglichkeit der Kontrazeption mittels Gestagenpräparaten, die zu keiner Ovulationshemmung führen und trotzdem eine Risikoreduktion für das Entstehen eines Ovarialkarzinoms aufweisen. Ebenso wenig ist es mittels der Fathalla-Hypothese erklärlich, dass bei Patientinnen mit einem PCO-Syndrom trotz weniger Ovulationen ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom besteht (Landen et al. 2008).

Betrachtet man die Gonadotropinhypothese, welche auf einer stimulierenden Wirkung von FSH und LH sowohl auf die Zellteilung als auf das Zellwachstum am Ovar beruht (Landen et al. 2008), so konnte in vitro eine Mutationsbegünstigung durch LH und FSH gezeigt werden. Unterstützt wird die Gonadotropinhypothese durch die Beobachtung, dass Zustände, die mit erhöhten FSH- und LH-Konzentrationen einhergehen, wie zum Beispiel Infertilität und PCO-Syndrom, mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines Ovarialkarzinoms einhergehen. Jedoch spricht gegen diese Hypothese, dass die im Rahmen der Infertilitätsbehandlung gegebenen Gonadotropine das Risiko für ein Ovarialkarzinom nicht erhöhen (du Bois et al. 2009).

Von histopathologischer Seite wird schon länger ein Zusammenhang zwischen bestimmten Subtypen des Ovarialkarzinoms und der Endometriose vermutet. Bei etwa 1% liegt das geschätzte Risiko der malignen Transformation einer Endometriose. Bei einer Endometriose des Ovars steigt es auf 2,5% an (Benoit et al. 2006). Der Begriff des endometrioseassoziierten Ovarialkarzinoms hat sich seit den 90-iger Jahren als eine eigenständige Entität herausgebildet. Er wird durch ein niedrigeres FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, ein niedrigeres Erkrankungsalter und eine höhere Überlebensrate ausgezeichnet (Erzen et al. 2001, Ulrich et al. 2003).

Mit der Entdeckung genetischer Prädispositionen sind in den letzten Jahren weitere Hypothesen in die Diskussion gelangt, welche im Wesentlichen mit gestörten DNA-Reparaturmechanismen assoziiert sind (du Bois et al. 2009). Auf einer genetischen

Disposition beruhen ca. 10-15% der Ovarialkarzinome (Baker et al. 1994, Simon et al. 2009). Die bekanntesten Genveränderungen BRCA 1 und 2 steigern das Erkrankungsrisiko deutlich. So haben Frauen mit einer BRCA1- Mutation ein Erkrankungsrisiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms von 46-65%, sowie ein bis zu 39%iges Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms bis zum 69. Lebensjahr. Im Gegensatz dazu beträgt das Risiko für BRCA2-Mutationsträgerinnen an einem hereditären Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken 45% bzw. 11-22% ((Holschneider et al. 2000, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013)).

Der zweite Phänotyp des familiären Ovarialkarzinoms entwickelt sich im Rahmen des hereditären nichtpolypösen Kolorektalkarzinom-Syndrom (HNPCC). Das HNPCC, auch Lynch II-Syndrom genannt, wird durch das Auftreten von autosomal dominanten Kolorektalkarzinomen ausgezeichnet und ist mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Gastro-, Intestinal-, Ovarial- oder Endometriumkarzinomen assoziiert (Holschneider et al. 2000). Dabei sind Veränderungen in den Mismatch-Repair-Genen MLH1, MSH2, MLH3, MSH6 und PMS2 assoziiert. Treten bei Frauen Veränderungen im MSH2 oder MLH1- Gen bis zu einem Alter von 40 Jahren auf, so liegt das Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom nur bei 1%. Das Risiko steigt jedoch bis zum 70. Lebensjahr auf 24% bei MSH2 bzw. 20% bei MLH1-Mutationsträgerinnen stark an (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013).

1.1.3 Lokalisation und Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms

Zunächst erfolgt die Ausbreitung der malignen Zellen des Ovarialkarzinoms über eine lange Zeit begrenzt lokal. Nach dem Durchbruch an die Ovaroberfläche breiten sich die malignen Zellen über die Peritonealflüssigkeit intraabdominal aus. Die Implantation dieser Zellen erfolgt dann vor allem in anatomisch günstigen Spalträumen, wie dem Douglas'schen Raum und subdiaphragmal (Lichtenegger et al. 1998, Puls et al. 1996). Auf diese Weise manifestieren sich etwa 85-91% der Ovarialkarzinome im Peritoneum oder Mesenterium des Beckens und Abdomens (Chang et al. 2006, Hess et al. 2006). Das Ovarialkarzinom akzeptiert aufgrund seiner geringen Invasivität lange Zeit die Organgrenzen, so dass meist selbst in fortgeschritteneren Stadien nur die Serosa der intraabdominalen Organe befallen ist.

Eine lymphogene Metastasierung erfolgt über das Ligamentum infundibulopelvicum zu den retroperitonealen (paraaortalen) Lymphknoten entlang der Aorta und Vena cava und über das Ligamentum latum sowie die Parametrien zur Beckenwand mit Befall der iliakalen,

hypogastrischen und obturatorischen (pelvinen) Lymphknoten. Ein Lymphknotenbefall ist insgesamt in 50-79% der Fälle nachzuweisen (Bergman 1966, Dvoretzky et al. 1988, Julian et al. 1974, Rose et al. 1989).

Seltener und als ein Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes zu werten, ist eine hämatogene Metastasierung (Dauplat et al. 1987, Dvoretzky et al. 1988). Am häufigsten ist das Leberparenchym befallen, gefolgt von Pleura und Lunge (Bergman 1966, Cormio et al. 2003, Dauplat et al. 1987, Dvoretzky et al. 1989, Julian et al. 1974, Rose et al. 1989).

1.1.4 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

Maligne Ovarialtumoren lassen sich nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (Scully 1999) und nach der TNM-Klassifikation der UICC (Kaufmann et al. 2006) einteilen. Beide basieren auf klinisch-präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histologischen und zytopathologischen Befunden. Die Stadieneinteilung kann der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: FIGO-Klassifikation

FIGO		Kriterien
I	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
	A	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor auf ein Ovar begrenzt • Kapsel intakt • Kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars • Negative Spülzytologie
	B	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor auf beide Ovarien begrenzt • Ansonsten wie Stadium IA
	C	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor begrenzt auf ein Ovar oder beide Ovarien • Kapseldurchbruch • Tumor auf der Oberfläche oder Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealflüssigkeit
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Gebärmutter und/oder Eileiter
2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
2c	IIC	<ul style="list-style-type: none"> • Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) • Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealflüssigkeit
T3	III	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien • Histologisch nachgewiesene Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
3a	IIIA	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
3b	IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung < 2 cm
3c	IIIC	Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (ausgenommen Peritonealmetastasen)

Zum Juli 2015 gab es eine Neufassung der FIGO-Stadieneinteilung für das Ovarialkarzinom, die der Tabelle 2 entnommen werden kann (Prat et al. 2015).

Tabelle 2: Neue FIGO-Klassifikation

FIGO			Kriterien
I			Tumor auf die Ovarien beschränkt
	A		<ul style="list-style-type: none"> • Auf ein Ovar beschränkt • Kapsel intakt • Ovarialoberfläche tumorfrei • Negative Spülzytologie
	B		<ul style="list-style-type: none"> • Befall beider Ovarien • Ansonsten wie Stadium IA
	C		Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien
		1	Iatrogene Kapselruptur
		2	Präoperative Kapselruptur oder Tumor auf der Ovarialoberfläche
		3	Maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie
II			Tumor auf einem oder beiden Ovarien mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
	A		Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben
	B		Ausweitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
III			Tumor auf einem oder beiden Ovarien mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
	A		Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen und/oder mikroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens
		1	Ausschließlich retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
		i	Metastasen < 10 mm
		ii	Metastasen > 10 mm
		2	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
	B		Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens < 2 cm mit oder ohne

			retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und die Milz ein
	C		Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und die Milz ein
IV			Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
	A		Pleuraerguß mit positiver Zytologie
	B		Parenchymale Metastasen der Leber und/oder Milz, Metastasen zu außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

1.1.5 Histologische Einteilung des Ovarialkarzinoms

Sämtliche Ovarialtumoren werden histologisch entsprechend der WHO-Klassifikation von 1999 in epitheliale Tumore, Keimstrang-Stroma-Tumore und Keimzelltumore unterteilt (Scully 1999). Das Ovarialkarzinom ist ein maligner Tumor epithelialen Ursprungs. Es werden seröse, muzinöse, endometrioid, klarzellige, transitionalzellige, plattenepitheliale, gemischte und undifferenzierte/unklassifizierte Karzinome unterschieden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013, Scully 1999).

1.1.6 Histologisches Grading des Ovarialkarzinoms

Man unterscheidet für das histologische Grading der Ovarialkarzinome verschiedene Graduierungssysteme. Bei der älteren Variante unterschied man ein Grading 1: gut differenziert, von einem Grading 2: mäßig differenziert und einem Grading 3: schlecht bis undifferenziert. In dem neuen Graduierungssystem nach Silverberg wird zunehmend ein zweistufiges Grading mit Unterscheidung in ein low- und ein high-grade favorisiert (Silverberg 2000).

1.1.7 Symptomatik des Ovarialkarzinoms

Frühsymptome des Ovarialkarzinoms sind selten, so dass eine Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms gestellt wird. Gelegentlich berichten Patientinnen über Zyklusanomalien oder postmenopausale Blutungsstörungen. In fortgeschrittenen Tumorstadien sind unklare abdominale Schmerzen sowie eine Zunahme des

Bauchumfangs die am häufigsten beschriebenen Symptome. Ebenfalls typisch sind auch gastrointestinale Beschwerden mit Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation, Völlegefühl, Blähungen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Müdigkeit (Kaufmann et al. 2006). Auch eine Zunahme der Miktionsfrequenz wird gehäuft von Patientinnen vor der Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms angegeben (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013)).

1.1.8 Karnofsky/ ECOG beim Ovarialkarzinom

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom geht häufig mit einem reduzierten Allgemeinzustand einher, welcher in verschiedenen Studien mit der Erhebung des Performancestatus Karnofsky/ ECOG objektiviert wird. In der Studie von Akahira et al, bei der 225 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IV untersucht wurden, wiesen die Patientinnen zu 54,7% zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung in diesem FIGO-Stadium bereits einen schlechten Performancestatus mit einem ECOG-Wert von 2-4 auf. Nur 45,3% der Patientinnen befanden sich in einem ECOG-Stadium 0-1 (Akahira et al. 2001). Im Gegensatz dazu beschreiben Bonnefoi et al in einer Population von 192 Patientinnen ebenfalls im FIGO-Stadium IV des Ovarialkarzinoms bei 76,5% der Patientinnen einen ECOG-Performancestatus von 0-1 (Bonnefoi et al. 1999).

1.1.9 Diagnostik des Ovarialkarzinoms

Für ein generelles Screening oder andere sichere Früherkennungsmethoden des Ovarialkarzinoms gibt es aktuell keine Evidenz (Kaufmann et al. 2006, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013, Sehouli et al. 2003)). Die Spezifität und der prädiktive Wert des Tumormarkers CA-125 sind im Rahmen von Screeninguntersuchungen sehr gering (Buys et al. 2005, Koch 1992, von Schlippe et al. 2000). Er reagiert oft unspezifisch und kann bei Endometriose, entzündlichen Erkrankungen des inneren Genitales, Pankreatitis, Peritonitis, Leberzirrhose, Uterus myomatosus und in der Schwangerschaft ebenfalls erhöht sein (Marechal et al. 1989). Auch ist nur in 50% der frühen Ovarialkarzinome ein CA-125-Anstieg zu beobachten (Marechal et al. 1989). Meist lässt sich im Rahmen von Untersuchungen aufgrund von Beschwerden der Patientinnen im transvaginalen Ultraschall der Verdacht auf ein Ovarialmalignom soweit erhärten, dass eine Operation indiziert wird. In Vorbereitung auf eine Operation im Sinne eines präoperativen Stagings werden ein Röntgen des Thorax und eine Abdomensonographie zum Erkennen von Fernmetastasen empfohlen. Sollte der Verdacht auf eine Metastasierung bestehen, sollte

zusätzlich auch eine Computertomographie des Thorax und/oder des Abdomens durchgeführt werden.

1.1.10 Therapie des Ovarialkarzinoms

1.1.10.1 Operative Therapie

Die operative Therapie in den frühen FIGO-Stadien I-IIA beinhaltet die Längs-Laparotomie, mit Abnahme einer Peritonealspülzytologie, Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, Hysterektomie, Salpingo-Oophorektomie beidseits, mindestens infracolische Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie beidseits bis Höhe der Venae renales, Appendektomie (bei muzinösem oder intraoperativ unklarem Tumortyp), Entnahme von Peritonealbiopsien (Harnblase, Douglas'scher Raum, paracolische Rinne, Zwerchfell) sowie die Entfernung aller makroskopisch auffälligen Areale (Sehouli et al. 2010b, Sehouli et al. 2009a).

Eine komplette Tumorresektion ist das Ziel in den FIGO-Stadien IIB-IV, da der postoperative Tumorrest den entscheidenden Prognosefaktor für die Patientin darstellt (Bristow et al. 2002, Brun et al. 2000, Schmalfeldt et al. 2007). Definiert wird der postoperative Tumorrest als der Diameter des größten in situ verbliebenen Tumorherdes. Zur Erreichung des Ziels der maximalen Tumorreduktion werden die oben genannten operativen Maßnahmen durchgeführt, wobei die infragastrische Omentektomie mit Beurteilung der Bursa omentalis obligat ist. Eine Entfernung des Genitales sollte durch den retroperitonealen Zugang erfolgen. Eine Resektion von tumorbefallenem Blasen- und Douglasperitoneum ist durch diesen Zugangsweg im gleichen Schritt möglich. Um eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, können eine Splenektomie, eine Teilresektionen von Pancreas, Leber und Darm sowie eine Zwerchfeldeperitonealisierung zusätzlich notwendig werden. Werden Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen von gynäko-onkologischen Experten operiert, so kann eine Tumorreduktion <1cm in 50-85% erreicht werden (Bristow et al. 2002, Fotopoulou et al. 2010b). Bei Befall großer Teile der Dünndarmwand oder ausgeprägtem Befall des Mesenteriums sind der Radikalität jedoch Grenzen gesetzt.

Betrachtet man den Stellenwert der Rezidivchirurgie bei einem Ovarialkarzinom, so lässt sich diese nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen. Retrospektive Daten sprechen jedoch für den klinischen Nutzen einer solchen Therapie, insbesondere bei Patientinnen mit langem rezidivfreien Intervall, lokalisiertem Tumor und gutem

Allgemeinzustand, bei denen eine Tumorfreiheit zu erreichen scheint (Harter et al. 2006, Schmalfeldt et al. 2006, Sehouli et al. 2010b).

1.1.10.2 Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie ist für Patientinnen im FIGO-Stadium IA, G1 nicht notwendig (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013). Für das Stadium FIGO IB, G1 ist der Nutzen ebenfalls nicht belegt, es kann aber eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden. Alle Patientinnen bis zum Stadium FIGO IIA benötigen eine platinhaltige Chemotherapie über sechs Zyklen. Hierdurch kann sowohl eine Risikominimierung bezüglich eines Rezidivs wie auch eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate erreicht werden (Covens et al. 2002). In den FIGO-Stadien IIB-IV besteht der weithin akzeptierte Standard aus sechs Zyklen Carboplatin AUC5/Paclitaxel 175mg/qm q21d (Harter et al. 2006). Eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate sollte ebenfalls erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013).

Entscheidend für die Auswahl der Chemotherapie im Falle eines Ovarialkarzinom-Rezidivs ist die Platinsensitivität. Von einem „platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv“ spricht man, wenn zwischen Beendigung der Primärtherapie und Auftreten eines Rezidivs mehr als sechs Monate liegen. Dieses Rezidiv sollte erneut mit einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabine oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx) behandelt werden (Dizon et al. 2002, Pfisterer et al. 2006). Laut Leitlinien ist auch eine Therapiekombination aus Carboplatin, Gemcitabin und Bevacizumab (bei Patientinnen mit einem ersten Rezidiv und ohne vorherige Behandlung mit Bevacizumab) empfehlenswert (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2013).

Im Gegensatz dazu spricht man von „Platinresistenz“ wenn ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer platinhaltigen primären Chemotherapie auftritt. In diesem Falle sollte mit einer nicht platinhaltigen Monochemotherapie behandelt werden. Die höchste Effektivität wurde für Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Gemcitabine und Paclitaxel (bei nicht Taxan-vorbehandelten Patientinnen) nachgewiesen (Gordon et al. 2001, Langmar et al. 2006, Mutch et al. 2007, Sehouli et al. 2009c, Sehouli et al. 2009b, Sessa et al. 2010, Sharma et al. 2009).

Eine weitere Therapieoption bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen in der platinresistenten Situation stellt die endokrine Therapie dar. Trotz niedrigerer Ansprechraten (unter 20%) im Vergleich zur Chemotherapie, ist jedoch das Nebenwirkungsprofil deutlich geringer ausgeprägt (Kristensen et al. 2008), sodass die Patientinnen von einer besseren Lebensqualität in der palliativen Situation profitieren können. Zur Verfügung stehen Tamoxifen, Gestagene, Antiandrogene und GnRH-Analoga (du Bois et al. 2002, Williams 2001).

1.1.11 Prognose des Ovarialkarzinoms

Insgesamt hat das Ovarialkarzinom eine schlechte Prognose. Verantwortlich für die hohe Mortalitätsrate sind die Abwesenheit von Frühsymptomen und der Mangel an spezifischen und sensitiven Screeningverfahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien liegt, trotz einer Verlängerung der durchschnittlichen Überlebenszeit in den letzten Jahren um 12-20 Monate, nur bei 35-49% (Bookman 2005, Ferlay et al. 2007, Heintz et al. 2006). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich bereits mehr als 75% der Frauen im FIGO-Stadium III oder IV (Bookman 2005, Heintz et al. 2006, Lichtenegger et al. 1998, Sehouli et al. 2004, Sehouli et al. 2003). Wird jedoch das Ovarialkarzinom in einem frühen Stadium erkannt, haben die Patientinnen eine hohe Chance auf Kurabilität, und zwar 90% im FIGO-Stadium I und 80% im FIGO-Stadium II (Heintz et al. 2006, Husmann et al. 2010). Wird zum Beispiel das Ovarialkarzinom aber erst im Stadium FIGO III diagnostiziert, so liegt die 5-Jahresüberlebensrate nur bei 40,2% und im Stadium IV sogar nur noch bei 18,6% (Heintz et al. 2006). Eine Differenzierung bezüglich der unterschiedlichen Überlebensraten zwischen den FIGO-Stadien IV a und IV b wird in der Literatur nicht angegeben.

Weitere Prognosefaktoren sind insbesondere vom Stadium der Erkrankung abhängig. Dazu gehören die Größe des postoperativen Tumorrestes, welcher im FIGO-Stadium III-IV der weitaus stärkste unabhängige Prognosefaktor für die progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben darstellt (Bristow et al. 2002, Sehouli et al. 2009a). In den frühen FIGO-Stadien I-II spielt er hingegen eine untergeordnete Rolle, da in aller Regel makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. Bei diesen Patientinnen stellt das histopathologische Grading den stärksten prognostischen Faktor dar (Shimizu et al. 1998).

Ein zusätzlicher prognostischer Faktor ist die Platinsensitivität beziehungsweise Platinresistenz des Ovarialkarzinoms. So ist das platinresistente Karzinom verbunden mit einer ungünstigeren Prognose und hohen Mortalitätsraten (Bookman 2005). Vergleicht man die Ansprechraten der Rezidivtherapie mit dem zeitlichen Auftretens des Rezidivs, so wird

zwischen einem Frührezidiv, welches dem platinresistentem Rezidiv entspricht, mit einer Ansprechrate von lediglich 20% auf die möglichen Therapien und einem darauf folgenden kurzen progressionsfreien Intervall, und einem Spätrezidiv (entspricht dem platinresistenten Rezidiv) unterschieden. Bei dem Spätrezidiv kann von einem progressionsfreien Intervall von 40% bei Rezidiven > 6 Monaten bis 80% progressionsfreien Intervall bei Rezidiven zwei Jahre nach Auftreten der Primärerkrankung ausgegangen werden (Spriggs 2003).

Betrachtet man die Prognose des Ovarialkarzinoms ab dem Auftreten von Fernmetastasen so existieren dazu diverse Studien. Cormio et al beschreiben in einem Patientinnenkollektiv von 162 Patientinnen mit EOC ein Auftreten von Fernmetastasen bei 8% der Patientinnen bereits bei der Erstdiagnose der Erkrankung. 22% der Patientinnen weisen eine Fernmetastasierung zum Zeitpunkt eines Rezidivs der Erkrankung auf. Als mittlere Zeit von der Erstdiagnose des EOC bis zum Auftreten von einer Fernmetastase werden 44 Monate angegeben, wobei die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines malignen Pleuraergusses 53 Monate betrug. Die Überlebenszeit ab der Erstdiagnose einer Fernmetastase wird mit zwölf Monaten angegeben. Als wichtigster prognostischer Faktor wird in dieser Arbeit die Intervallzeit zwischen Erstdiagnose des EOC und Erstdiagnose der Fernmetastase angesehen, das heißt, je länger die Intervallzeit ist, desto länger ist auch das Gesamtüberleben der Patientin (Cormio et al. 2003). Dauplat et al beschreiben einen ähnlichen Zusammenhang. In einem Patientinnenkollektiv von 255 Patientinnen mit EOC, wiesen 38% eine Metastasierung auf. In 24,7% der Fälle war dies ein maligner Pleuraerguss. Ab der Erstdiagnose eines EOC im Stadium IV betrug das mittlere Überleben in diesem Kollektiv 9,1 Monate, ab dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses nur noch 6 Monate. Ab dem Auftreten anderer Fernmetastasen betrug das Überleben sogar nur noch 4 Monate (Dauplat et al. 1987).

1.2 Der Pleuraerguss

Von einem Pleuraerguss spricht man, wenn es zu einer abnormen Flüssigkeitsansammlung von über 20 ml in der Pleurahöhle, genauer gesagt zwischen der Pleura visceralis und der Pleura parietalis kommt. Zu dieser Flüssigkeitsansammlung kann es aufgrund von einer Störung des Gleichgewichtes zwischen der Flüssigkeitsbildung und -resorption kommen. Man unterscheidet dabei zwischen transsudativen und exsudativen Ergüssen. Bei den transsudativen Ergüssen ist die Pleura normal. Ursächlich ist entweder der hydrostatische Druck erhöht, wie zum Beispiel bei einer bestehenden Herzinsuffizienz, oder der kolloidosmotische Druck in Folge eines Eiweißmangels vermindert. Ursache hierfür können

eine Leberzirrhose oder ein nephrotisches Syndrom sein. Im Gegensatz dazu ist bei den exsudativen Ergüssen die Pleura pathologisch verändert. Aufgrund von Entzündungen oder Tumoren kann es einerseits zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität oder andererseits zu einer Resorptionsstörung kommen (Fenton et al. 1995, Starling 1896).

1.2.1 Der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose

Der maligne Pleuraerguss ist durch eine positive Zytologie respektive die Pleurakarzinose durch eine positive Pleurabiopsie gekennzeichnet. Trotzdem werden in der Literatur jedoch negative Zytologien mit einem Auftreten von 30-50% bei bekannter maligner Grunderkrankung und Auftreten eines Pleuraergusses beschrieben (Heffner et al. 2008, Porcel et al. 2012).

Das Vorkommen eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose ist als Zeichen einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung zu werten. Häufig handelt es sich dabei um eine sekundäre Tumorabsiedlung, welche am Häufigsten beim Bronchialkarzinom in 24-44%, gefolgt vom Mammakarzinom in 10-26% oder bei Lymphomen oder Leukämien in 6-25% der Fälle auftritt (Andrews et al. 1994, Sahn 1997). Weniger häufig erfolgt die sekundäre Tumorabsiedlung beim Ovarialkarzinom oder bei Gastrointestinalen Karzinomen (Antony et al. 2001). Bei 5-10% aller malignen Pleuraergüsse oder einer Pleurakarzinose bleibt der Ursprung der malignen Erkrankung unklar (Antony et al. 2001).

Die Inzidenz maligner Pleuraergüsse ist abhängig von der Art des Primärtumors (Sahn 1997), entwickelt sich aber im Durchschnitt bei jedem 3. Krebspatienten.

1.2.2 Pathophysiologie des Pleuraergusses bzw. des malignen Pleuraergusses

Die Pleura besteht aus einer mesothelialen Zellschicht auf einer elastischen, semipermeablen Basalmembran. Es erfolgt ein Flüssigkeitseinstrom in den Pleuraspalt über die Pleurablätter, welcher über diese semipermeable Membran einen passiven Filtrationsprozess für Flüssigkeiten und Proteine darstellt. Abhängig ist der Übertritt von Flüssigkeit aus dem Pleuraraum vom hydrostatischen Druck im pleuralen bzw. interstitiellen Raum um die Kapillaren, sowie vom osmotischen Druck in den Kapillaren und vom osmotischen Druck im pleuralen bzw. interstitiellen Raum um die Kapillaren herum. Zusätzlich ist der Übertritt von Flüssigkeit abhängig von der Permeabilität der Gefäßwände. Basierend auf dem sich einstellenden Gleichgewicht zwischen dem hydrostatischen und osmotischen Druck über der semipermeablen Membran zeigt sich das Ausmaß der Flüssigkeitsfiltration (Starling 1896). Dieses Ausmaß kann anhand der sogenannten Starling-Gleichung quantifiziert werden.

Die Ausbildung eines malignen Pleuraergusses wird durch eine gesteigerte Permeabilität der pleuralen Membranen und Kapillaren mit einer erhöhten Filtrationsrate verursacht. Zusätzlich werden vermehrt Zytokine gebildet, welche ebenfalls Auswirkungen auf die Permeabilität haben. Darüber hinaus kommt es zu einer reduzierten Flüssigkeitsresorption über das lymphatische System. Es kommt dann zu einem Verschluss eines Bronchialastes mit Ausbildung einer Atelektase und damit zur regionalen Senkung des intrapleurales Druckes und zur Steigerung der Filtrationsrate. Zusätzlich begünstigt ein verminderter onkotischer Druck die weitere Entwicklung des malignen Pleuraergusses.

1.2.3 Symptomatik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Die Symptomatik eines Pleuraergusses ist von dessen Ausmaß abhängig. Die Patienten berichten häufig über eine Belastungsdyspnoe und begleitend auftretenden Husten. Das Auftreten und das Ausmaß der Dyspnoe sind vor allem von der Größe des Pleuraergusses und der beim Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens des Pleuraergusses bestehenden Lungenfunktion abhängig.

Da bei Patienten mit dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose bereits eine fortgeschrittene maligne Grunderkrankung vorliegt, weisen viele Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits einen entsprechenden Gewichtsverlust auf und zeichnen sich durch einen reduzierten Allgemeinzustand als Hinweis auf die chronische Erkrankung aus (Sahn 1997). Einige Patienten berichten über Thoraxschmerzen, welche als Ausdruck der Beteiligung der parietalen Pleura, der Rippen oder der Thoraxwand zu werten sind. Trotz alledem sind 25% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose asymptomatisch (Chernow et al. 1977).

1.2.4 Karnofsky-Index/ECOG beim malignen Pleuraerguss bzw. der Pleurakarzinose

Ein maligner Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose im Rahmen von verschiedenen malignen Grunderkrankungen geht mit einem schlechten Karnofsky-Index/ECOG einher. Basso et al untersuchten z.B. eine Population von 48 Patienten mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen und bestehendem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose. Bei diesen Patienten wurde eine videothorakoskopische Talkumpleurodese vorgenommen und der Karnofsky-Index vor und nach dem Eingriff miteinander verglichen. Vor der durchgeführten Pleurodese lag der Karnofsky-Index im Mittel bei 62,1, nach dem Eingriff konnte eine deutliche Verbesserung mit einem Karnofsky-Index im Mittel von 71,3 nachgewiesen werden. Es konnte von den Autoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen

der präoperativen Ergussmenge und dem Karnofsky-Index dargestellt werden (Basso et al. 2012).

1.2.5 Diagnostik des Pleuraergusses bzw. des malignen Pleuraergusses und der Pleurakarzinose

Ein Pleuraerguss wird in der Regel durch die klinische Untersuchung anhand einer perkutorischen Klopferschalldämpfung, einer Verminderung des Atemgeräusches oder einer Einschränkung der Thoraxbeweglichkeit auffällig. An apparativen Untersuchungsmethoden stehen eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Sonographie des Thorax sowie eine Computertomographieuntersuchung des Thorax zur Verfügung. Eine konventionelle Röntgenuntersuchung kann einen Pleuraerguss bereits ab einer Größe von 75 ml darstellen (Stantke 2012). Durch die Computertomographie lassen sich bereits kleinere Pleuraergussmengen von weniger als 10 ml nachweisen (Stantke 2012). Als dritte Untersuchungsmethode kann mittels der Ultraschalluntersuchung neben der Darstellung von kleinen Ergussmengen zusätzlich eine Unterscheidung zwischen flüssigen, organisierten, septierten oder gekammerten Ergussanteilen erfolgen. Es können freie Pleuraergüsse ab 30-50 ml nachgewiesen werden (MLP 2001).

Als weitere diagnostische und dann im weiteren Sinne auch therapeutische Maßnahme dient die Pleuraergusspunktion. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte die Beurteilung des Punktatmaterials und damit differentialdiagnostische Einordnung des Pleuraergusses erfolgen. Zum Beweis eines malignen Pleuraergusses ist eine zytologische Beurteilung des Punktatmaterials zwingend erforderlich, auch wenn diese laut Literaturangaben in 30-50% negative Ergebnisse liefert (Heffner et al. 2008, Porcel et al. 2012).

Der Nachweis einer Pleurakarzinose kann zum einen mit den oben genannten apparativen Untersuchungsmethoden, wie Röntgen-Thorax, CT-Thorax, MRT-Thorax oder Sonographie des Thorax erfolgen, zum anderen kann auch im Rahmen einer Thorakoskopie, die offen chirurgisch oder videothorakoskopisch erfolgen kann, eine Pleurabiopsie entnommen werden, welche dann nach histologischer Aufarbeitung den sicheren Nachweis der Pleurakarzinose liefert. Des Weiteren kann auch im Rahmen einer abdominalen Operation die Pleurahöhle eröffnet werden und im Rahmen dieser Operation ebenfalls eine Pleurabiopsie oder gegebenenfalls eine komplette Entfernung der Pleurakarzinose vorgenommen werden.

1.2.6 Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Grundsätzlich ist die Art der Therapie zum einen durch die zugrunde liegende, ursächliche Erkrankung bestimmt, zum anderen ist sie abhängig von den subjektiven und objektiven Beschwerden der Patienten ((ATS) 2000, Heffner et al. 2008, Sudduth 1992).

Größere symptomatische Pleuraergüsse werden durch Pleurapunktionen entleert. Die Punktion sollte zusätzlich in allen Fällen unklarer Ätiologie des Pleuraergusses vorgenommen werden. Bei sehr ausgedehnten Pleuraergüssen ist die Anlage einer Pleuradrainage mit fraktionierter Entleerung möglich.

Bei malignen Grunderkrankungen ist in erster Linie eine kurative oder palliativ spezifische Malignombehandlung in Erwägung zu ziehen. Dazu gehören zum Beispiel eine systemische Chemotherapie und/ oder eine Bestrahlung. Sollte diese Therapie unzureichend und nicht anhaltend sein oder die genannten Therapieoptionen aufgrund des Allgemeinbefindens des Patienten nicht möglich sein, so muss eine interventionelle Behandlungsmethode in Erwägung gezogen werden. Zu diesen Methoden zählt zum einen die obengenannte diagnostische oder therapeutische Pleuraergusspunktion, zum anderen auch die Möglichkeit der Durchführung einer sogenannten Pleurodese, welche thorakoskopisch oder chemisch durchgeführt werden kann, oder auch die Anlage einer dauerhaften Pleuradrainage. Die Pleurodese stellt ein Verfahren dar, bei dem eine intrapleurale Entzündungsreaktion initiiert werden soll, welche zu einem dauerhaften Verschluss des Pleuraspaltes ohne erneute Bildung eines Ergusses führen soll. Zu diesem Zwecke sind verschiedene Techniken möglich. Es kann z.B. mittels einer chirurgischen Technik mit mechanischer Irritation der Pleura oder, wie in den meisten Fällen, mittels Einbringens eines chemischen Agens in den Pleuraraum thorakoskopisch, unter Zuhilfenahme starrer oder flexibler Geräte, oder mittels transkutan eingelegter Drainage, erfolgen. Die verschiedenen zur Anwendung kommenden Agenzien sind vor allem Talkum und Doxycyclin. Zusätzlich ist die Anwendung verschiedener Zytostatika, wie Cisplatin, Doxorubicin, Bleomycin, Etoposid und Cytarabin möglich.

Bei Vorliegen einer Pleurakarzinose kann diese, neben den bereits angesprochenen Therapiemaßnahmen, wie der kurativen oder palliativen Systemtherapie der Grunderkrankung und der Durchführung einer Pleurodese, mittels einer Thorakoskopie, welche offen chirurgisch oder videothorakoskopisch erfolgen kann, behandelt werden. Eine weitere Option der operativen Therapie einer Pleurakarzinose bietet die Eröffnung der Pleurahöhle und Entfernung von Pleurakarzinoseherden im Rahmen einer abdominalen Operation zum Beispiel im Rahmen der operativen Therapie eines Ovarialkarzinoms.

1.2.7 Prognose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Das Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Rahmen einer malignen Grunderkrankung wird als Ausdruck einer weit fortgeschrittenen Erkrankung gesehen und geht mit einer verminderten Überlebenszeit ab dem Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose einher (Sahn 1997). Heffner et al beschreibt eine 30-Tage-Mortalität eines malignen Pleuraergusses von 29-50% (Heffner et al. 1994). Darüber hinaus wird bei Nachweis eines Pleuraergusses im Rahmen einer malignen Grunderkrankung eine 1- Monatsmortalität von 25-54% und eine 6-Monats-Mortalität von 84% in weiteren Studien angegeben (Chernow et al. 1977, Gravelyn et al. 1987, Heffner et al. 1994).

Laut Sahn et al tendieren Mammakarzinompatientinnen zu einem längeren Überleben nach Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose (mehrere Monate bis hin zu Jahren), als Patienten mit Bronchialkarzinomen, Magen- oder Ovarialkarzinomen, für die nur eine Überlebenszeit von einigen Monaten angegeben wird (Sahn 1997).

1.3 Maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom

Das Thema maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom ist bisher in der Literatur wenig vertreten. Sucht man zum Beispiel Artikel zu diesem Thema bei Pubmed so werden nur wenige Artikel mit den Stichworten „ovarian cancer“ und „pleural effusion“ im Titel angezeigt.

1.3.1 Epidemiologie und Inzidenz des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom

Das Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Rahmen eines EOC ist Ausdruck einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und geht mit einem reduzierten Überleben ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose einher. In der Literatur gibt es divergierenden Angaben bezüglich der Inzidenz eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Rahmen einer Ovarialkarzinomerkkrankung. Cormio et al beschreiben eine Inzidenz von 6,8% (Cormio et al. 2003), wohingegen Dauplat et al eine Inzidenz von 24,7% angeben (Dauplat et al. 1987).

In der Literatur finden sich nur wenige Angaben über den Zeitraum zwischen Erstdiagnose des EOC und dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose. Cormio et al beschreiben in ihrer Studie von 162 Patientinnen mit EOC ein mittleres Auftreten eines malignen Pleuraergusses nach 53 Monaten (Cormio et al. 2003).

1.3.2 Histologischer Subtyp des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom

Zwischen 55 und 76% wird ein seröser histologischer Subtyp als häufigster Subtyp in den Studien zum malignen Pleuraerguss bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom angegeben (Akahira et al. 2001, Bonnefoi et al. 1999, Eitan et al. 2005). Weitere histologische Subtypen, wie endometrioid, muzinös und klarzellige Ovarialkarzinome, kommen deutlich seltener vor.

1.3.3 Diagnostik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom

Die diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion eines malignen Pleuraergusses beim Ovarialkarzinom unterscheiden sich nicht zu den bereits beschriebenen diagnostischen Maßnahmen zur Entdeckung eines malignen Pleuraergusses bei anderen malignen Grunderkrankungen. Es werden jedoch in der Literatur verschiedene Studien zur Diagnostik der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom beschrieben. So untersuchen Cohen-Mouly et al die Umsetzbarkeit einer präoperativen videothorakoskopischen Staging- Untersuchung im Vergleich zur präoperativen CT-Thorax Untersuchung. Dabei wurden Patientinnen im FIGO-Stadium IV mit Nachweis einer Pleurakarzinose präoperativ videothorakoskopisch untersucht und diese Ergebnisse mit denen der zuvor stattgehabten CT-Thorax Untersuchungen verglichen. Sie fanden nur eine Sensitivität von 14% und eine Spezifität von 25% für die CT-Thorax Untersuchung heraus und postulieren, dass die Videothorakoskopie zu einem besseren Nachweis von Pleurakarzinoseanteilen als die herkömmlichen bildmorphologischen Untersuchungen führe und dies das Management der Patientinnen im Stadium IV des Ovarialkarzinoms mit einer Pleurakarzinose verändern könnte (Cohen-Mouly et al. 2009).

Eine ähnliche Studie führten Diaz et al durch. Dabei wurden 42 Patientinnen mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, ohne vorherige zytoreduktive Operation, untersucht. Elf Patientinnen wiesen eine negative Zytologie auf, wobei bei vier dieser Patientinnen videothorakoskopisch der Nachweis einer Pleurakarzinose gestellt werden konnte. Dreizehn Patientinnen erhielten aufgrund des Nachweises einer Pleurakarzinose in der Videothorakoskopie eine neoadjuvante Chemotherapie, 29 erhielten eine primär zytoreduktive Operation. Die Patientinnen der neoadjuvant therapierten Gruppe hatten anschließend im Vergleich ein 2-Jahres-

progressionsfreies Überleben von nur 22%, im Vergleich zur primär operierten Gruppe, die ein 2-Jahres progressionsfreies Überleben von 42% aufwies (Diaz et al. 2010).

1.3.4 Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom

Die Standardtherapie des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit Nachweis eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose beinhaltet nach den Leitlinien der DGGG die primäre zytoreduktive operative Therapie mit anschließender systemischer Chemotherapie. Eine Alternative bietet die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie. Vergote et al verglichen beide Therapiemöglichkeiten bei 632 Patientinnen mit EOC im Stadium FIGO IIIc und FIGO IV, von denen 17% einen malignen Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose aufwiesen. Sie fanden keinen Unterschied in den Überlebenszeiten der Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-Operation im Vergleich zu den primär operierten Patientinnen (Vergote et al. 2010). Trotz dieser Daten bleibt die neoadjuvante Chemotherapie Patientinnen mit schlechtem Allgemeinzustand und Patientinnen mit ausgedehnten Tumormassen, die auch für einen sehr erfahrenen gynäkologischen Onkologen als inoperabel erscheinen, vorbehalten.

Eine weitere spezielle Therapie bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose stellt die Video-assistierte thorakoskopische Operation (VATS) dar. Ihr liegt die Annahme zu Grunde, dass auch größere Tumormassen im Bereich der Pleura einen negativ prognostischen Wert in der Therapie des Ovarialkarzinoms im Stadium IV haben (Porcel et al. 2012). In der Studie von Diaz et al wurde das Vorgehen der nachfolgenden Therapie aufgrund der Ergebnisse der VATS bei 43% der Patientinnen verändert, so dass zwölf Patientinnen aufgrund der Größe und der Irresektabilität der Pleurakarzinoseherde primär neoadjuvant mit anschließender Intervall-Operation behandelt wurden. Das mediane Überleben der primär operierten Patientinnen lag bei 40 Monaten, das Überleben der Gruppe der neoadjuvanten chemotherapierten Patientinnen lag bei 34 Monaten (Diaz et al. 2010). Zusammenfassend gestattet die VATS eine Selektion von Patientinnen, die von einer auch intrathorakalen Zytoreduktion profitieren können (Porcel et al. 2012).

In der Literatur findet man aktuell keine Arbeit, die sich mit der Therapie eines Ovarialkarzinomrezidivs in Kombination mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose auseinandersetzt.

Ansonsten erfolgt die Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose analog zu den Therapien des malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose anderer maligner Grunderkrankungen als das Ovarialkarzinom. Im Speziellen ist da die Durchführung einer Pleurapunktion, einer Pleurodese, einer dauerhaften Pleuradrainage oder einer operativen Entfernung von Pleurakarzinoseherden zu nennen.

1.3.5 Prognose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom

Die grundsätzliche Prognose nach dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Rahmen eines EOC ist schlecht. In der Literatur werden mittlere Überlebenszeiten nach Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Krankheitsverlauf des EOC von neun Monaten (Cormio et al. 2003) und sechs Monaten (Dauplat et al. 1987) angegeben.

In einer anderen Studie, die Patientinnen im FIGO-Stadium IV betrachtet, die alle eine Standardoperation mit dem Ziel einer maximalen Tumorresektion und eine Standardchemotherapie erhalten haben, hatte die Subgruppe der Patientinnen mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose in der Primärsituation eine mittlere Überlebenszeit von 24 Monaten (Wimberger et al. 2010).

In der Studie von Eitan et al, in der 21 Patientinnen im Stadium IV mit malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose komplett tumorfrei operiert wurden, hatten diese Patientinnen eine kürzere Zeit bis zum Rezidiv von zwölf Monaten und ein kürzeres Gesamtüberleben von 30 Monaten im Vergleich zu 76 tumorfrei operierten Patientinnen im Stadium FIGO III, die eine Rezidivzeit von 21 Monaten und ein Gesamtüberleben von 58 Monaten aufwiesen (Eitan et al. 2005).

Insgesamt kann festgestellt werden, dass bisher in der Literatur wenige Angaben zum malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom gemacht wurden. Insbesondere finden sich keine Angaben zu Alter, Symptomatik, Karnofsky-Index/ ECOG, Aszites oder der Platinsensitivität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose, zu weiteren Fernmetastasen im Krankheitsverlauf, sowie Angaben zu Rezidiven und deren Therapien, zur Therapie des malignen Pleuraergusses

bzw. der Pleuraergusses und deren Effektivität und die Relevanz dieser Faktoren in Bezug auf die Prognose.

2 Ziel der Untersuchungen

Maligne Pleuraergüsse bzw. eine Pleurakarzinose als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung sind bei Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinomen (EOC) selten. Aus diesem Grunde sind Informationen über Patientinnen mit malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose dieser Karzinome bezüglich Häufigkeit, Diagnostik, Symptomatik, Therapieeffektivität und vor allem der prognostischen Relevanz extrem limitiert.

Ziel dieser Arbeit ist es, das bisher größte in der Literatur existierende Kollektiv von Patientinnen mit EOC und malignen Pleuraergüssen bzw. Pleurakarzinose retrospektiv zu analysieren.

Zu diesem Zweck sollen das Patientinnenkollektiv, die Primärsituationen und Rezidivsituationen, pleuraergusspezifische Symptome, erfolgte Therapien, das Ansprechen der Grunderkrankung und der malignen Pleuraergüsse bzw. der Pleurakarzinose beschrieben und mit den Angaben in der allgemeinen Literatur über Ovarialkarzinome verglichen werden.

Die Analyse der Krankheitsverläufe unter besonderer Berücksichtigung der Therapieeffektivität des malignen Pleuraergusses sowie die Analyse des Outcomes des Kollektivs sollen zum Ziel haben, Aussagen zur prognostischen Bedeutung eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose bei Patientinnen mit EOC zu treffen.

Des Weiteren soll diskutiert werden, welche Herausforderungen der maligne Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose an die interdisziplinäre Zusammenarbeit stellt und wie die pleuraergusspezifischen Therapiemöglichkeiten die Prognose beeinflussen kann.

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Das Patientinnenkollektiv

Aus einem Pool von 1972 Patientinnen, welche aufgrund eines Ovarialkarzinoms, eines Tubenkarzinoms oder eines Peritonealkarzinoms in der Frauenklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum vom 01.01.2004 bis 28.02.2011 behandelt wurden, sollten Patientinnen mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose im Laufe ihrer Erkrankung identifiziert werden. Mit Hilfe des Programmes „SAP-ERP Enterprise Resource Planning“ Version 7.1 (Copyright 2010 SAP AG) unter der Eingabe des ICD-10- Codes für das Ovarialkarzinom (C56), Tubenkarzinom (C57.0) oder Peritonealkarzinom (C57.8) und maligner Pleuraerguss, sekundär bösartige Neubildung der Pleura und Pleurakarzinose (C78.20, C78.21 und C38.4) konnten die Patientinnen detektiert werden. Es wurden 388 Patientinnen mit dieser Diagnosekombination gesichert. Bei 141 Patientinnen konnte nach Akteneinsicht die Diagnosesicherung eines Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms oder Peritonealkarzinoms in Kombination mit einem malignen Pleuraerguss oder einer Pleurakarzinose verifiziert werden. Da nicht bei allen Patientinnen eine zytologische oder histologische Sicherung des malignen Pleuraergusses respektive der Pleurakarzinose erfolgte, wurde auch die Sicherung der Diagnose durch bildgebende Verfahren in der Konstellation mit der zu Grunde liegenden malignen Erkrankung zugelassen. Die Patientinnen wurden bis zum 12.07.2016 nachbeobachtet.

3.1.2 Materialienaquise

Arztbriefe, Operationsberichte, histopathologische Befunde, radiologische Befunde sowie Laborparameter wurden über die verschiedenen Datenbanken, wie „SAP-ERP Enterprise Resource Planning“ Version 7.1 (Copyright 2010 SAP AG), „OpDIS OP- und Anästhesiemanagement“ Version 9.0.1.0. (Copyright 1992-2009 c.a.r.u.s. Hamburgische Medizinsysteme GmbH), „MedVision II Version 3.44 (Copyright 1992-2008 Universitätsklinikum Charité, Berlin MedVision AG Unna) und DOCconcept Version 10.4 (Copyright 2010 DOCexpert) der Charité Universitätsmedizin Berlin eingesehen. Zusätzlich wurden zur Datengewinnung Unterlagen des Krankenhausarchivs und des Archivs der Chemotherapieambulanz des Virchow-Klinikums herangezogen. Wenn möglich wurden zusätzlich fehlende Angaben von den entsprechenden ambulanten Arztpraxen angefordert.

Aus dem PubMed-Datenbestand von 1949 bis 2015 wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und diese Daten im Zusammenhang mit den bisher veröffentlichten Studienergebnissen ausgewertet. Die wichtigsten Stichwörter waren hierbei: „ovarian cancer“, „pleural effusions“ und „pleural metastases“. Zusätzlich wurden aus den Literaturverzeichnissen der gesichteten Studien entsprechende relevante Veröffentlichungen mit einbezogen. Da sich nur wenige Veröffentlichungen mit dem Thema der malignen Pleuraergüsse bzw. der Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom beschäftigen, wurden zusätzlich Studien einbezogen, welche sich entweder mit Fernmetastasen des Ovarialkarzinoms befassen oder sich auf maligne Pleuraergüsse bzw. einer Pleurakarzinose unterschiedlicher Primärtumoren beziehen.

3.2 Methoden

3.2.1 Festlegung des Datums eines Ereignisses

Berücksichtigt wurden der Tag, der Monat und das Jahr eines Ereignisses. Falls sich keine genauen Angaben in Form von Tag und Monat bezüglich eines Ereignisses gewinnen ließen, wurde in Kenntnis des Monats das Datum auf den 01. Tag des entsprechenden Monats festgelegt. War lediglich das Jahr eines Ereignisses bekannt, so wurde als Datum der 01. Januar des entsprechenden Jahres definiert.

3.2.2 Festlegung des Ansprechens des Karzinoms

Um das Ansprechen einer durchgeführten Therapie, zum Beispiel einer Chemotherapie bei einem intraabdominalen Rezidiv objektiv beschreiben zu können, wurden die „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST-Kriterien) angewandt (Eisenhauer et al. 2009, Therasse et al. 2000). Das vollständige Verschwinden aller Läsionen sowie eine Normalisierung des Tumormarkers wird als „Complete Response“ (CR) bezeichnet. Reduzieren sich alle Tumorherde um mindestens 30%, verschwinden jedoch nicht komplett, so bezeichnet man dies als „Partial Response“ (PR). Als „Stable Disease“ (SD) werden Befunde beschrieben, die nach Abschluss einer Therapie größenkonstant geblieben sind und keine neuen Läsionen aufgetreten sind. Im Gegensatz dazu spricht man von einem „Progressive Disease“ (PD), wenn unter der durchgeführten Therapie die Tumorherde an Größe und/ oder Zahl zunehmen.

In Anlehnung an diese Klassifikation, auch wenn dies in den RECIST-Kriterien nicht vorgesehen ist, wandten wir diese Kriterien ebenfalls zur Beurteilung des Ansprechens der Therapien auf einen malignen Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose an.

3.2.3 Erfassung allgemeiner Daten

3.2.3.1 Identität

Im Rahmen der Aufarbeitung der Daten wurden der jeweilige Vor- und Nachname der Patientin, sowie deren Telefonnummer, Geburts- und Sterbedatum erfasst. In der statistischen Aufarbeitung der Daten wurden die Angaben anonymisiert.

3.2.3.2 Menopausenstatus

Der Menopausenstatus wurde den Akteneinträgen entnommen. In den Fällen, in denen der Menopausenstatus nicht dokumentiert wurde, erfolgte die Zuordnung prämenopausal bei Patientinnen mit einem Alter unter 50 Jahren und postmenopausal mit einem Alter über 50 Jahren.

3.2.3.3 Malignome in der Familienanamnese

Jede Angabe bezüglich Malignomen in der Familienanamnese wurde abhängig vom Verwandtschaftsgrad der Patientin erfasst.

3.2.3.4 Primarius

In dieser Arbeit wurde bei der Datenerfassung zwischen einem Ovarialkarzinom, einem Tubenkarzinom und einem Peritonealkarzinom unterschieden. Zur besseren statistischen Auswertung und zur Veranschaulichung der histologischen Homogenität der Gruppe wurden die Primärdiagnosen „Ovarialkarzinom“, „Tubenkarzinom“ und „Peritonealkarzinom“ unter dem Begriff „Epithelial Ovarian Cancer“, (EOC) zusammengefasst.

3.2.4 Kriterien und Definitionen zum Krankheitsverlauf

3.2.4.1 Primärerkrankung und Rezidiv

Unterteilt wurde der Krankheitsverlauf der Patientinnen in Primärerkrankung sowie Rezidive. Als Primärerkrankung wurde die Zeit vom Datum der Erstdiagnose der Erkrankung bis zum Ende der Primärtherapie definiert. Ab dem Auftreten neuer Tumorabsiedlungen intraabdominal bzw. einem Progress der vorhandenen Herde, oder neu aufgetretener Fernmetastasen in der Bildgebung, spricht man von einem Rezidiv. Bei fehlenden Daten wurde der Beginn eines Rezidivs mit dem Beginn einer erneuten Chemotherapie gleichgesetzt. Das Ende eines Rezidivs wurde mit dem Beginn eines neuen Rezidivs oder dem Ende einer entsprechenden Therapie, meist einer Chemotherapie, festgelegt.

3.2.4.2 FIGO-Stadium

In den meisten Fällen dieser Arbeit konnte die Stadieneinteilung anhand des histopathologischen Befundes sowie des OP-Berichtes festgelegt werden. In einigen Fällen konnte nur auf die entsprechenden Arztbriefe zurückgegriffen werden. Daher wurde die Stadieneinteilung der Erkrankung im Sinne der Einteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) für alle Patientinnen vorgenommen. (Scully 1999).

In unserer Studie unterteilten wir das FIGO-Stadium IV, auch wenn es nach den älteren Kriterien der FIGO nicht so vorgesehen ist, noch einmal in ein FIGO-Stadium IV a und b. Das Stadium FIGO IV a beinhaltet alle Patientinnen, die bei der Erstdiagnose eine Pleurabeteiligung, wie einen malignen Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose aufwiesen. Für uns war ein zytologischer oder histologischer Nachweis nicht zwingend erforderlich. Das Stadium IV b beinhaltet diejenigen Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Fernmetastasierung jeglicher anderer Lokalität aufwiesen. Die neuere FIGO-Stadieneinteilung von 2015 konnte aufgrund der retrospektiv ermittelten Daten für diese Studie noch nicht genutzt werden.

3.2.4.3 Fernmetastasen

Im Rahmen der Datenerhebung der einzelnen Patientinnen wurden Fernmetastasen jeglicher Lokalisation dokumentiert, wobei darauf geachtet wurde, dass nur sicher parenchymatöse Läsionen und nicht Herde der Leberkapsel oder andere Kapselmetastasen als Fernmetastasen gewertet wurden. Zur Diagnosesicherung wurde eine eindeutige Bildgebung mittels Röntgen, CT, MRT oder Sonographie herangezogen. Beurteilt wurden das Datum der Erstdiagnose der Fernmetastasierung, der Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, die Platinsensitivität zu diesem Zeitpunkt sowie das Ansprechen auf die entsprechende Therapie.

3.2.4.4 Karnofsky-Index/ ECOG

Die Angaben zum Karnofsky-Index wurden, soweit vorhanden, den Angaben in den Patientinnenakten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose entnommen. Eine Umrechnung zum besseren Literaturvergleich in den Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) erfolgte bei der Auswertung der Daten. Dabei entsprach ein ECOG 0 einem Karnofsky-Index von 90-100%, ein ECOG 1 einem Karnofsky-Index von 70-80%, ECOG 2 50-60%, ECOG 3 30-40% und ECOG 4 einem Karnofsky-Index von 10-20%.

3.2.4.5 *Tumormarker Ca-125*

Soweit Angaben dazu gemacht wurden, wurde der Tumormarker zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC, nach Ende der Primärtherapie, zum Zeitpunkt eines neu aufgetretenen Rezidivs, nach Ende der jeweiligen Rezidivtherapie und zum Zeitpunkt des ersten Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose dokumentiert. Dabei galt ein Wert >35 U/ml als pathologisch (Bhosale et al. 2010).

3.2.4.6 *Aszites*

Das Auftreten von Aszites zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, zum Zeitpunkt des jeweiligen Rezidives und zum Zeitpunkt des ersten Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose wurde anhand von radiologischen Befunden, wie CT, MRT und Sonographie oder mittels Angaben aus den entsprechenden Operationsberichten erfasst. Es erfolgte ausschließlich eine qualitative Aussage, die jeweiligen Aszitesmengen wurden mangels ausreichender Dokumentation in den Akten nicht getrennt aufgeführt.

3.2.4.7 *Histopathologischer Subtyp*

Nach den Richtlinien der World Health Organisation (WHO) erfolgte die histologische Einteilung der Tumore in serös-papillär, muzinös, klarzellig und endometrioid (Scully 1999).

3.2.4.8 *Histopathologisches Grading*

Nach Angaben aus den histopathologischen Befunden oder den entsprechenden Arztbriefen wurde das Grading des Tumors entnommen. Eine Einteilung in low- und high-grade-Karzinome war zum Behandlungszeitraum der Patientinnen noch nicht klinischer Standard. Es gilt G1 als hoch differenzierter Tumor, G2 als mäßig differenziert und G3 als schlecht differenziert.

3.2.4.9 *Lymphknotenbefall*

In dieser Arbeit wurde, sofern Angaben dazu gemacht wurden, die Anzahl der entfernten und befallenen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten getrennt voneinander dokumentiert. Sofern spezifische Angaben vorlagen, wurden zu den pelvinen Lymphknoten die Nodi lymphatici (Nll.) iliaci communes, Nll. iliaci externi et interni und die Lymphknoten der Fossa obturatoria gezählt. Zu den paraaortalen Lymphknoten wurden die Nll. paraaortales, Nll. interaortocavales, Nll. bifurcatio aortae, Nll. paracavales und Nll. infrarenales zusammengefasst. Wurden keine getrennten Angaben zum Ort der Lymphonodektomie

gemacht, so wurde der Lymphknotenstatus mit Anzahl der entfernten und befallenen Lymphknoten ohne Angabe zur Lokalisation dokumentiert.

3.2.4.10 Operative Therapie

Nach Angaben aus den Operationsberichten, Arztbriefen und histopathologischen Befunden wurden der Primäreingriff und die jeweiligen Rezidiveingriffe mit den einzelnen Operationsschritten dokumentiert. Als Primäreingriff wurden alle operativen Eingriffe, die im Rahmen der Erstdiagnose des EOC erfolgten, bezeichnet. Respektive galten alle operativen Eingriffe, die im jeweiligen Rezidiv durchgeführt wurden, als Rezidiveingriffe.

Zur Einschätzung des postoperativen Tumorrestes wurden bevorzugt die Operationsberichte bzw. die Arztbriefe herangezogen. Dabei wurde zwischen makroskopisch tumorfrei und einem Tumorrest unterschieden.

3.2.4.11 Chemotherapie

Erfasst wurden die primäre Chemotherapie sowie die jeweiligen Rezidivchemotherapien mit Angaben zu den jeweiligen Substanzkombinationen, Zyklenanzahl sowie Therapiebeginn und –ende. Falls keine konkreten Angaben zum Ansprechen der Chemotherapie gemacht wurden, erfolgte retrospektiv die Beurteilung der Ansprechraten der jeweiligen Therapie mittels der unter 3.2.2 beschriebenen RECIST-Kriterien. Dabei wurden posttherapeutische bildgebende Verfahren sowie abschließende Arztbriefe nach Ende der jeweiligen Therapie zur Beurteilung herangezogen.

3.2.4.12 Platinsensitivität

Ein Rezidiv wurde als „platinsensibel“ eingestuft, sofern zwischen dem Abschluss der vorangegangenen platinhaltigen Therapie und dem Neuauftreten von intraabdominalen Herdbefunden oder einer Fernmetastasierung ein Zeitraum von mehr als sechs Monaten lag. Lag dieser Zeitraum bei weniger als sechs Monaten so wurde das Rezidiv als „platinresistent“ eingestuft.

3.2.5 Kriterien und Definitionen zu malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose

3.2.5.1 Epidemiologie und Inzidenz von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose

Der Zeitpunkt des Auftretens von malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose wurde anhand des Datums erfasst. Zusätzlich erfolgte eine Dokumentation bezüglich des ersten Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Rahmen der

Erkrankung. Dabei wurde berücksichtigt, ob ein maligner Pleuraerguss z.B. schon im Rahmen der Primärerkrankung oder erst in einem Rezidiv und in welcher Rezidivlinie auftrat.

3.2.5.2 Lokalisation von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose

Anhand bildgebender Verfahren, wie Röntgen, CT, MRT oder Sonographie, erfolgten die jeweiligen Angaben zur Lokalisation eines aufgetretenen malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose. Dabei wurden Aussagen zur jeweiligen Seite- rechts, links oder beidseits- getroffen und diese dokumentiert. Zusätzliche Angaben wurden im Rahmen von OP-Berichten mit ebenfalls Angabe der entsprechenden Seite des Auftretens eines malignen Pleuraergusses oder einer Pleurakarzinose gemacht.

3.2.5.3 Maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose und andere Fernmetastasen

In dieser Arbeit wurde das Auftreten von einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose und von weiteren Fernmetastasen deskriptiv dokumentiert. Zusätzlich erfolgte eine Analyse unter prognostischen Kriterien.

3.2.5.4 Symptomatik von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose

Alle in der Krankenakte dokumentierten Beschwerden, die im Zusammenhang mit dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses oder einer Pleurakarzinose standen, wurden dokumentiert. Zusätzlich wurden jegliche dokumentierte Ergusspunktionen bzw. Pleurodesen erfasst und einzeln aufgenommen.

3.2.5.5 Diagnostik von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose

Maligne Pleuraergüsse bzw. eine Pleurakarzinose wurden mittels verschiedener bildgebender Verfahren, wie einer konventionellen Röntgenuntersuchung, Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder einem Ultraschall der Pleura nachgewiesen. Die Angaben der jeweiligen Untersuchungen wurden im Rahmen der Studie dokumentiert. Bei einigen Patientinnen wurde im Rahmen einer Operation das Zwerchfell eröffnet, so dass eine Pleurakarzinose zusätzlich auf diesem Wege diagnostiziert werden konnte. Als weitere Möglichkeit zur Diagnostik einer Pleurakarzinose wurden Thorakoskopien durchgeführt, die ebenfalls mittels Angabe eines Datums erfasst wurden.

3.2.5.6 Histologische/ Zytologische Sicherung von malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose

Alle vorhandenen Angaben zur zytologischen Sicherung eines malignen Pleuraergusses wurden dokumentiert. Dabei wurde besonders das erste Auftreten eines zytologisch

gesicherten malignen Pleuraergusses mittels eines Datums festgehalten. Ebenfalls wurde, falls eine histologische Sicherung einer Pleurakarzinose erfolgte, z.B. im Rahmen einer Operation mit Eröffnung des Zwerchfells oder im Rahmen einer Thorakoskopie, diese mit Datum dokumentiert.

3.2.5.7 Spezifische Therapien von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose

Jegliche Angaben zu Pleurapunktionen und Pleurodesen wurden mit Angabe eines Datums zum Zeitpunkt der Durchführung und der jeweiligen Seitenangabe dokumentiert. Dabei wird zwischen einer thorakoskopischen Pleurodese und einer chemischen Pleurodese unterschieden. Die chemischen Pleurodesen wurden, soweit es in den Krankenakten vermerkt war, mit Talkum durchgeführt.

Die Angabe „mehrfache Punktionen erfolgt“ wurde in dieser Arbeit im Rahmen der statistischen Auswertung als zwei Punktionen definiert.

3.2.5.8 Definition der ersten gültigen Maßnahme

Die erste gültige Maßnahme wird definiert als diejenige Maßnahme, unabhängig ob Pleurapunktion oder Pleurodese, die als erstes, verglichen mit ggf. kurz zuvor durchgeführten Maßnahmen (max. 14 Tage), erfolgreich durchgeführt wurde. Auf diese Weise wurden Maßnahmen die nach wenigen Tagen von einer weiteren definitiven Maßnahme gefolgt wurden nicht berücksichtigt.

3.2.5.9 Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Das Ansprechen der malignen Pleuraergüsse bzw. der Pleurakarzinose wurde anhand der jeweils durchgeführten Therapie, wobei hierbei die spezifische Therapie mittels Pleurapunktion und Pleurodese sowie eine durchgeführte Chemotherapie berücksichtigt wurden, beurteilt. Es wurden ebenfalls die RECIST-Kriterien, welche bereits unter 3.2.2 erläutert wurden, angewandt. Entscheidend für die Beurteilung waren posttherapeutisch durchgeführte bildgebende Kontrollen.

3.2.6 Prognosekriterien

Die Zeit zwischen dem Tag der Erstdiagnose des EOC und dem Todestag der Patientin in Tagen wird als mittleres Gesamtüberleben oder Gesamtüberlebenszeit berechnet. Für die Umrechnung in Monate wurde dieser Wert durch 30 dividiert, für die Umrechnung in Jahre durch 365.

Mittlere Überlebenszeiten sind Zeiten, die zwischen einem bestimmten Ereignis und dem Todesdatum einer Patientin liegen. Analog zum Gesamtüberleben wurden diese Zeiten zunächst in Tagen und dann in Monate oder Jahre umgerechnet.

Die Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht verstorben waren, wurden bei den Berechnungen zum Gesamtüberleben und zu mittleren Überlebenszeiten nicht berücksichtigt.

Um eine Aussage über den prognostischen Wert eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose bei einem EOC zu erhalten, wurde das mittlere Gesamtüberleben ab Erstdiagnose des EOC sowie die mittleren Überlebenszeiten bei verschiedenen Konstellationen berechnet. Besonderen Wert wurde auf den Vergleich der mittleren Überlebenszeit beim frühen Auftreten eines malignen Pleuraergusses oder einer Pleurakarzinose mit dem späten Auftreten im Krankheitsverlauf gelegt.

3.3 Statistik

Die Erfassung der Patientendaten und die Erstellung von Grafiken und Tabellen erfolgte mit Microsoft Office Excel Version 2003 (Copyright 1985-2003 Microsoft Corporation) und Microsoft Office Excel Version 2013. Zur statistischen Auswertung der Daten wurde darüber hinaus die Statistiksoftware „Statistical Package for the Social Science“ (SPSS) Version 18.0.0 2009 (Copyright 1993-2007 Polar Engineering and Consulting) eingesetzt. Nach dem Import in das Programm SPSS wurden die Daten zunächst auf inhaltliche Konsistenz geprüft. Insbesondere galt es dabei auf eine korrekte Codierung und die Vergabe eindeutiger Wertelabels zu achten.

Die Auswertung der Daten erfolgte in drei Schritten. Zunächst wurden mittels univariater deskriptiver Verfahren Häufigkeiten dargestellt sowie Mediane und Mittelwerte berechnet. Zudem wurden mittels Kreuztabellen statistische Zusammenhänge zwischen maximal zwei Variablen untersucht.

In einem zweiten Schritt wurde unter Verwendung entsprechender Testverfahren überprüft, ob sich insbesondere hinsichtlich der Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Merkmalsausprägungen statistisch signifikante Unterschiede nachweisen ließen. Da einige parametrische Testverfahren voraussetzen, dass die untersuchten Daten in der Grundgesamtheit normalverteilt sind, wurde zunächst der Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest genutzt, um zu prüfen, ob diese Annahme beibehalten werden kann. Dies war

für alle abhängigen Untersuchungsvariablen der Fall. Daher konnte anschließend mittels T-Test für zwei unabhängige Stichproben überprüft werden, ob sich signifikante Mittelwertsunterschiede nachweisen ließen. Im Fall einer unabhängigen Variabel mit drei Ausprägungen wurden die Mittelwertspaare durch einen Scheffé-Test (im Anschluss an eine einfaktorielle Varianzanalyse) verglichen. Waren beide Merkmale nominalskaliert wurde die stochastische Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ($p=0,01-0,05$) für signifikante und bei 1% ($p\leq 0,01$) für hoch signifikante Ergebnisse festgelegt.

Schließlich wurde als spezielle Methode die Überlebensanalyse oder Überlebenszeitanalyse verwendet. Hierbei wird die Zeit bis zur Mortalität zwischen zwei oder mehr Gruppen verglichen, um die Auswirkung bestimmter Gruppenmerkmale auf den Verlauf zu untersuchen. Um die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Zeitverlauf darzustellen wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Das Patientinnenkollektiv und die Primärsituation des EOC

In dieser Arbeit wurden 141 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom bzw. einem Tuben- oder Peritonealkarzinom (EOC) und zusätzlich einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose betrachtet. Die erhobenen Daten zum Patientinnenkollektiv und der Primärsituation der EOC Erkrankung sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Patientinnenkollektiv in der Primärsituation

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Alter bei ED	57,1 Jahre (range 22-81)		
Menopausenstatus bei ED	postmenopausal	106	75,2
	prämenopausal	35	24,8
Primarius	Ovarialkarzinom	126	89,4
	Peritonealkarzinom	13	9,2
	Tubenkarzinom	2	1,4
Fernmetastasen im Krankheitsverlauf	ja	72	51,1
	nein	69	48,9
Fernmetastasen bei ED	Keine	125	88,7
	Milz	4	2,8
	Leber	6	4,2
	Lunge	3	2,1
	Subkutanes Fettgewebe	3	2,1
	Lymphknotenmetastasen supraabdominal	4	2,8
	Blase	1	0,7
FIGO	I und II	8	5,9
	III	68	50,0
	IVa	41	30,1
	IVb	19	14,0
Grading	G1	3	2,5
	G2	30	24,6
	G3	89	73,0
Histologie	endometrioid	3	2,5
	Müllerscher Mischtumor	3	2,5

	muzinös	4	3,4
	serös	107	90,7
	transitionalzell	1	0,8
Ca-125	kleiner 100 kU/l	9	11,4
	100-1000 kU/l	40	50,6
	größer 1000 kU/l	30	38,0
Aszites	ja	73	79,3
	nein	19	20,7
ECOG	0	11	28,2
	1	22	56,4
	2	6	15,4
Lymphknotenbefall bei ED	N0	24	26,1
	N1	68	73,9

4.2 Die Primärtherapie

4.2.1 Die Primäroperation

Einhundertsechundsunddreißig Patientinnen unseres Studienkollektives (96,5%) wurden primär operiert. Die erhobenen Daten dazu können der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Die Primäroperation

		Häufigkeit	Gültige Prozepte
Primäroperation	Zweizeitiges Vorgehen	31	22,0
	Primäre Laparotomie	105	74,5
	keine	5	3,5
Zwerchfelleingriff bei Primäroperation	Zwerchfeldeperitonealisierung	27	47,3
	Zwerchfellteilresektion	21	38,2
	Infrarotkoagulation	7	14,5
Pleurabeurteilung bei Zwerchfellteilresektion	Nachweis Pleurakarzinose	14	87,5
	Unauffällige Pleura	2	12,5
Tumorrest nach Primär-Operation	Keine OP erfolgt	5	4,7
	Tumorfrei	51	48,1
	Tumorrest < 1 cm	31	29,2
	Tumorrest < 2 cm	6	5,7
	Tumorrest > 2 cm	13	12,3
Tumorrest nach Zwerchfellteilresektion und PK-Nachweis	Tumorfrei	10	71,4
	Tumorrest	4	28,6
Postoperative Pleuraergüsse	ja	55	40,4
	nein	81	59,6
Postoperative Pleuraergüsse nach Zwerchfelleingriff	ja	45	81,8
	nein	10	18,2

Schlüsselt man die Angaben zur Tumorfreiheit nach den FIGO-Stadien auf, so konnte in den FIGO-Stadien I-II viermal Tumorfreiheit erreicht werden, einmal verblieb ein Tumorrest > 2 cm. Im FIGO-Stadium III wurde 23 Mal tumorfrei operiert und 25 Mal ein makroskopischer Tumorrest angegeben, wobei dieser Tumorrest nur bei einer Patientin am Zwerchfell lag.

Im Stadium FIGO-IV a konnte eine Tumorfreiheit bei 16 Patientinnen erreicht werden, ein Tumorrest wurde bei 16 Patientinnen dokumentiert. Bei zwei Patientinnen war bei Erstdiagnose des EOC keine Operation durchgeführt worden.

Ebenfalls tumorfrei operiert wurden im Stadium FIGO-IV b sieben Patientinnen, acht wiesen einen Tumorrest auf. Zwei weitere Patientinnen wurden nicht operiert.

Im besonderen Fall der 14 Patientinnen mit Zwerchfellteilresektion und Nachweis einer Pleurakarzinose bzw. eines Tumordurchbruches des Zwerchfells in die Pleurahöhle wies nur eine Patientin postoperativ einen Tumorrest am Zwerchfell auf und drei Patientinnen

postoperativ weiterhin eine Pleurakarzinose, die anderen wurden jeweils tumorfrei im Bereich der Pleura und des Zwerchfells operiert.

Tabelle 5: Tumorrest bei der Primäroperation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Tumorrest	50	35,5	49,5	49,5
	Tumorfrei	51	36,2	50,5	100,0
	Gesamt	101	71,6	100,0	

Tabelle 6: Postoperativer Tumorrest nach FIGO-Stadien

Kreuztabelle								
			FIGO Klassen					Gesamt
			I und II	III	IVa	IVb	n.d.	
Gesamt	tumorfrei	Anzahl	4	23	16	7	1	51
		% von Prim-OP Tumorrest	80,0%	47,9%	50,0%	46,7%	100,0%	50,5%
	Tumorrest < 1 cm	Anzahl	0	13	12	6	0	31
		% von Prim-OP Tumorrest	0,0%	27,1%	37,5%	40,0%	0,0%	30,7%
	Tumorrest < 2 cm	Anzahl	0	4	1	1	0	6
		% von Prim-OP Tumorrest	0,0%	8,3%	3,1%	6,7%	0,0%	5,9%
	Tumorrest > 2 cm	Anzahl	1	8	3	1	0	13
		% von Prim-OP Tumorrest	20,0%	16,7%	9,4%	6,7%	0,0%	12,9%
Gesamt	Anzahl		5	48	32	15	1	101
	% von Prim-OP Tumorrest		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Die mittlere Krankenhausverweildauer bei Erstdiagnose und Ersttherapie des EOC lag bei Patientinnen unter 40 Jahren bei 12,33 Tagen, bei Patientinnen zwischen 40-60 Jahren bei 25,81 Tagen und bei Patientinnen über 60 Jahren bei 25,24 Tagen.

Untersucht man die mittlere Krankenhausverweildauer in Bezug auf die FIGO-Stadien, so findet sich im Stadium FIGO III eine mittlere Verweildauer von 21,32 Tagen, im Stadium FIGO IV a von 27,89 Tagen und im Stadium IV b von 24,73 Tagen.

Für unsere Patientinnen mit einem durchgeführten Zwerchfelleingriff betrug die mittlere Krankenhausverweildauer 25,83 Tage, Patientinnen ohne einen Zwerchfelleingriff verblieben im Mittel 21,5 Tage im Krankenhaus.

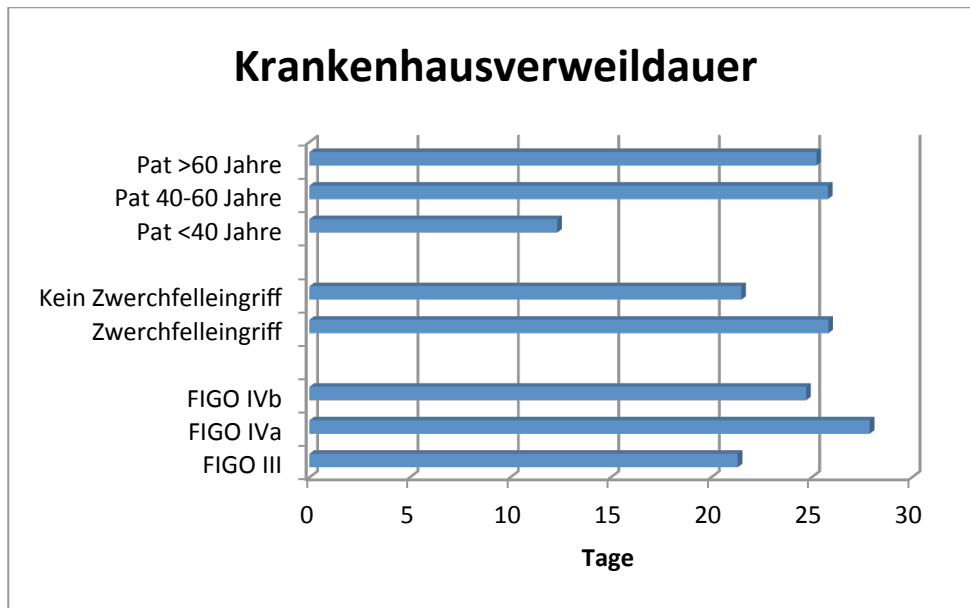


Abbildung 1: Mittlere Krankenhausverweildauer nach Alter/Zwerchfelleingriff/FIGO

4.2.2 Primäre Chemotherapie

Insgesamt haben in unserem Patientinnenkollektiv 136 Patientinnen im Rahmen der Erstdiagnose des EOC eine Chemotherapie erhalten.

Tabelle 7: Chemotherapie bei Erstdiagnose des EOC

		Häufigkeit	Gültige Prozepte
Chemotherapie bei ED	adjuvant	124	89,2
	neoadjuvant	7	5,0
	primär	5	3,6
	keine	3	2,2

Alle adjuvant und neoadjuvant durchgeführten Chemotherapien waren platinhaltig. Sechs der Patientinnen erhielten im Anschluss an ihre Operation eine zusätzliche postoperative Chemotherapie, die in fünf Fällen mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt wurde. Bei einer Patientin wurde postoperativ Topotecan in Kombination mit Gemcitabine verabreicht. Eine weitere Patientin erhielt keine postoperative Chemotherapie, da der Allgemeinzustand stark reduziert war.

Fünf Patientinnen unseres Studienkollektives wurden primär chemotherapeutisch behandelt, davon erhielten alle eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel.

Insgesamt haben drei Patientinnen trotz bestehender Indikation postoperativ keine Chemotherapie erhalten. Eine Patientin davon lehnte die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ab, eine Patientin davon verstarb im postoperativen Verlauf.

Zusammengenommen wurden 97,9% unserer Patientinnen nach den Kriterien des Qualitätssicherungsprogramm der AGO von 2005 (du Bois 2005) adjuvant leitliniengerecht behandelt.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden insgesamt 13 Patientinnen in der Primärsituation behandelt.

4.2.3 Ansprechen auf die primäre Therapie

Bei 58 der insgesamt 141 untersuchten Patientinnen unseres Kollektivs konnte eine Komplettremission verzeichnet werden. Ein partielles Ansprechen war in 15 Fällen nachweisbar, sowie eine stabile Erkrankungssituation bei sieben Patientinnen.

Progredient verlief die Erkrankung nach Durchführung der Primärtherapie bei 18 Frauen. In der Tabelle 8 ist das Ansprechen auf die Primärtherapie bezogen auf die Tumorstadien dargestellt.

Tabelle 8: Ansprechen nach RECIST der Primärtherapie nach FIGO-Stadien

Kreuztabelle								
			FIGO Klassen					Gesamt
			I und II	III	IVa	IVb	n.d.	
Ansprechen primäre Therapie	Komplettremission	Anzahl	3	28	16	7	2	56
		% von Prim Th Ansprechen	75,0%	70,0%	50,0%	43,8%	66,7%	58,9%
	Partial response	Anzahl	0	3	4	7	0	14
		% von Prim Th Ansprechen	0,0%	7,5%	12,5%	43,8%	0,0%	14,7%
	Progressive Disease	Anzahl	1	8	6	2	1	18
		% von Prim Th Ansprechen	25,0%	20,0%	18,8%	12,5%	33,3%	18,9%
	Stable Disease	Anzahl	0	1	6	0	0	7
		% von Prim Th Ansprechen	0,0%	2,5%	18,8%	0,0%	0,0%	7,4%
Gesamt	Anzahl	4	40	32	16	3	95	
	% von Prim Th Ansprechen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Unterteilt man nun das Ansprechverhalten der Patientinnen auf die Primärtherapie noch einmal in die einzelnen FIGO-Stadien und die Angaben über die Tumorfreiheit nach der Primäroperation, so ergeben sich für das Stadium FIGO I-II, tumorfrei operiert, eine Komplettremissionsrate von 100%. Im Stadium III, tumorfrei operiert, hatten 13 Patientinnen

eine Komplettremission (54,2%), wobei bei den Patientinnen dieses Tumorstadiums mit Tumorrest ebenfalls 13 Patientinnen (54,2%) eine Komplettremission erreichten.

Im Tumorstadium IVa, tumorfrei operiert, wiesen elf Patientinnen eine Komplettremission auf (73,3%), bei den Patientinnen mit Tumorrest hatten noch drei Frauen (18,8%) eine Komplettremission.

Im Stadium IV b, tumorfrei operiert, wiesen drei Patientinnen eine Komplettremission auf (42,9%), bei bestehendem Tumorrest hatten ebenfalls drei Patientinnen eine Komplettremission (37,5%).

Tabelle 9: Ansprechen nach RECIST der Primärtherapie nach FIGO und postoperativem Tumorrest

FIGO-Stadium	Anzahl der Patientinnen	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease	Keine Angaben
I-II, tumorfrei operiert	4	4	0	0	0	0
I-II, Tumorrest	1	0	0	0	1	0
III, tumorfrei operiert	24	13	3	1	4	3
III, Tumorrest	24	13	0	0	2	9
IV a, tumorfrei operiert	15	11	1	2	1	0
IV a, Tumorrest	16	3	3	2	4	4
IV b, tumorfrei operiert	7	3	2	0	1	1
IV b, Tumorrest	8	3	5	0	0	0

4.3 Die Rezidivsituation

4.3.1 Rezidivhäufigkeit

Insgesamt gab es bei 135 Patientinnen (95,7%) ein Wiederauftreten der Erkrankung, wobei sechs Patientinnen bereits im Rahmen der Primärsituation verstarben (4,3%). Im Patientinnenkollektiv wurden maximal sieben Rezidive im Verlauf beobachtet, wobei 36 Patientinnen (26,7%) nur ein Rezidiv aufwiesen, 33 Patientinnen zwei Rezidive (24,4%), 25 Patientinnen (18,5%) drei Rezidive, elf (8,1%) vier Rezidive, jeweils zwölf (8,9%) Patientinnen fünf bzw. sechs Rezidive und sechs Patientinnen (4,4%) sieben Rezidive.

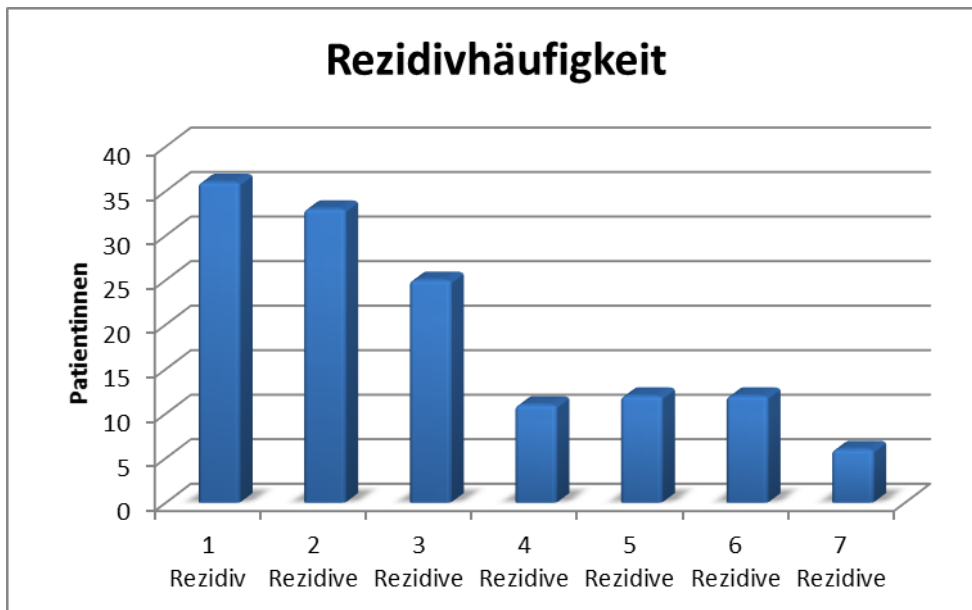


Abbildung 2: Verteilung der Rezidive

4.3.2 Das 1. Rezidiv

In der Tabelle 10 sind die Daten zum 1. Rezidiv der Patientinnen aufgeführt.

Tabelle 10: Zusammenfassung 1. Rezidiv

		Häufigkeit	Gültige Prozepte
1. Rezidiv Platinsensibilität	ja	91	67,4
	nein	44	32,6
ECOG 1. Rezidiv	0	6	20,7
	1	15	51,7
	2	8	27,6
Aszites 1. Rezidiv	ja	46	59
	nein	32	51
Tumorrest 1. Rezidiv nach Rezidivoperation	tumorfrei	15	51,7
	Tumorrest < 1 cm	3	10,3
	Tumorrest < 2 cm	1	3,4
	Tumorrest > 2 cm	10	34,5

4.3.3 Weitere Rezidivoperationen

Weiterhin wurden 18 Rezidivoperationen aufgrund eines erneuten Auftretens von Tumorgewebe im 2. Rezidiv vorgenommen. Siebzehn davon als Laparotomien, eine vaginale Scheidenstumpfmetastasenentfernung. Tumorfrei konnte in sechs Fällen operiert werden. Ein

Tumorrest musste bei sieben Patientinnen postoperativ belassen werden. Bei fünf Patientinnen gab es keine Angaben zum Tumorrest. Das Auftreten dieser operationsnotwendigen Rezidive war bei elf Patientinnen in einem platinsensiblen Intervall, respektive waren sieben Patientinnen platinresistent.

Im 3. Rezidiv waren noch 13 palliative Rezidivoperationen notwendig, wovon elf abdominale Operationen, eine Probebiopsie und Kontaktkoagulation einer Scheidenmetastase und eine Hirnmetastasenentfernung durchgeführt wurden. Bei allen 13 Patientinnen musste ein Tumorrest belassen werden. Nur vier der operierten Patientinnen befanden sich im platinsensiblen Intervall, neun waren platinresistent.

Ebenfalls elf palliative Operationen, von denen acht abdominal durchgeführt wurden, waren im 4. Rezidiv notwendig. Zusätzlich wurden eine Tumorexstirpation im Bereich der Mamma und der Thoraxwand/Bauchwand, eine Scheidenstumpfmetastasenentfernung und eine partielle Kolpektomie vorgenommen. In allen operierten Fällen wurde ein Tumorrest belassen. In sieben Fällen lag eine Platinresistenz vor, viermal eine Platinsensibilität.

Im 5. Rezidiv wurden nur noch sechs Operationen vorgenommen, darunter eine partielle Kolpektomie, eine Tumorexstirpation der Scheide mittels Laser und vier Laparotomien. Auch in dieser Rezidivsituation wurden alle Operationen unter palliativen Gesichtspunkten durchgeführt. Eine Tumorfreiheit konnte nicht erreicht werden. Jeweils drei Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Rezidivoperation im platinsensiblen bzw. platinresistenten Intervall.

Drei Palliativoperationen sind im 6. Rezidiv durchgeführt worden. Diese waren jeweils abdominal und in zwei Fällen im platinresistenten Stadium. Eine Tumorfreiheit konnte jeweils nicht erreicht werden. Im 7. Rezidiv fand keine Palliativoperation mehr statt.

4.3.4 Chemotherapien im Rezidiv

Bei insgesamt sieben Rezidivlinien in unserem Studienkollektiv wurden insgesamt 349 Rezidivchemotherapien durchgeführt. Durchschnittlich hat eine Patientin im Verlauf ihrer Erkrankung 2,5 Rezidivchemotherapien erhalten. Pegyliertes liposomales Doxorubicin und Topotecan wurden mit 66 (18,9%) bzw. 64 Mal (18,3%) am Häufigsten verwendet. Es folgt mit 36 Mal (10,3%) Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel, ebenfalls 36 Mal Carboplatin in Kombination mit Gemcitabine (10,3%) sowie Treosulfan mit 33 Mal (9,5%). Weitere häufig

verwendete Chemotherapeutika waren Gemcitabine mono (6,6%), Carboplatin in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (5,4%) und Paclitaxel mono (4,9%). Die weiterhin verwendeten Rezidivchemotherapeutika können der Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11: Chemotherapien im Rezidiv nach Rezidivlinie

Sustanz	1.Rezidiv	2.Rezidiv	3.Rezidiv	4.Rezidiv	5.Rezidiv	6.Rezidiv	7.Rezidiv
Carboplatin mono	1	0	2	0	2	3	0
Carboplatin/ Gemcitabine	20	10	3	2	1	0	0
Carboplatin/ Paclitaxel	19	6	6	1	2	2	0
Carboplatin/ Pemetrexed	3	2	0	0	0	0	0
Carboplatin/ pegyliertes liposomales Doxorubicin	11	7	1	0	0	0	0
Carboplatin/ Topotecan	6	3	0	0	0	0	0
Carboplatin/ Cyclophosphamid	0	0	1	0	1	0	0
Carboplatin/ Treosulfan	0	0	1	0	0	0	0
Cisplatin	0	0	0	0	0	1	0
Cisplatin/ Paclitaxel	0	0	1	0	0	0	0
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	12	31	14	5	4	0	0
Pegyliertes liposomales Doxorubicin/ Treosulfan	0	1	0	0	0	0	0
Pegyliertes liposomales Doxorubicin/ Trabectedin	0	0	3	0	1	0	1
Paclitaxel	1	3	1	4	5	2	1
Cyclophosphamid	1	0	0	1	0	0	0
Topotecan	24	17	12	6	1	2	2
Topotecan/ Pegyliertes liposomales Doxorubicin	1	3	0	0	0	0	0
Topotecan/ Etoposid	2	0	0	0	0	0	0
Topotecan/ Gemcitabine	2	0	0	0	0	0	0
Gemcitabine/ Docetaxel	0	1	0	0	0	0	0
Gemcitabine	0	1	8	10	3	1	0
Gemcitabine/ pegyliertes liposomales Doxorubicin	0	0	1	0	0	0	0
Gemcitabine/ Treosulfan	0	0	0	0	0	1	0
Capecitabin	1	0	0	0	0	0	0
Treosulfan	1	6	10	8	5	2	1
Pemetrexed	0	1	0	0	0	0	0
Epirubicin	0	1	0	0	0	0	0
Vinorelbin	0	0	0	0	1	1	0
Etoposid	0	0	0	1	1	0	0
AESZ	1	1	0	0	0	0	0
Gesamt	106	94	64	38	27	15	5

Die 349 durchgeführten Chemotherapien waren in 159 Fällen im platinresistenten Intervall vorgenommen worden (45,6%), respektive wurden 190 Therapien im platinresistenten Intervall durchgeführt (54,4%). Eine Aufteilung der jeweiligen Chemotherapeutika und deren

Durchführung im platinsensiblen bzw. platinresistenten Intervall ist der Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Verwendete Chemotherapeutika im Rezidiv mit Zuordnung zu Platinsensibilität/Platinresistenz

Sustanz	Anzahl gesamt	Platinsensibel	Platinresistent
Carboplatin mono	8	4	4
Carboplatin/ Gemcitabine	36	30	6
Carboplatin/ Paclitaxel	36	24	12
Carboplatin/ Pemetrexed	5	3	2
Carboplatin/ pegyliertes liposomales Doxorubicin	19	15	4
Carboplatin/ Topotecan	9	8	1
Carboplatin/ Cyclophosphamid	2	0	2
Carboplatin/ Treosulfan	1	0	1
Cisplatin	1	0	1
Cisplatin/ Paclitaxel	1	0	1
Pegylisiertes liposomales Doxorubicin	66	24	42
Pegyliertes liposomales Doxorubicin/ Treosulfan	1	0	1
Pegyliertes liposomales Doxorubicin/ Trabectedin	5	2	3
Paclitaxel	17	4	13
Cyclophosphamid	2	2	0
Topotecan	64	18	46
Topotecan/ pegyliertes liposomales Doxorubicin	4	1	3
Topotecan/ Etoposid	2	2	0
Topotecan/ Gemcitabine	2	1	1
Gemcitabine/ Docetaxel	1	0	1
Gemcitabine	23	8	15
Gemcitabine/ pegyliertes liposomales Doxorubicin	1	0	1
Gemcitabine/ Treosulfan	1	1	0
Capecitabin	1	0	1
Treosulfan	33	9	24
Pemetrexed	1	0	1
Epirubicin	1	1	0
Vinorelbin	2	1	1
Etoposid	2	0	2
AESZ	2	1	1
Gesamt	349	159	190

4.3.4.1 Ansprechen der Chemotherapien im platinsensiblen Rezidiv

Bei den im platinsensiblen Rezidiv durchgeführten Rezidivchemotherapien wurde in 20 Fällen eine Komplettremission (12,6%) erreicht. In der Mehrzahl der Fälle wurde jedoch eine progrediente Erkrankung (n=59, 37,1%) unter oder am Ende der Therapie beschrieben. In 38 Fällen (23,9%) konnte eine stabile Erkrankungssituation erreicht werden und in acht Fällen (5,0%) gab es ein partielles Ansprechen auf die durchgeführte Therapie.

Tabelle 13: Ansprechen der Erkrankung nach RECIST auf die Chemotherapien im platinsensiblen Rezidiv

Anzahl Chemotherapien	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease	Keine Angaben
159	20	8	38	59	34

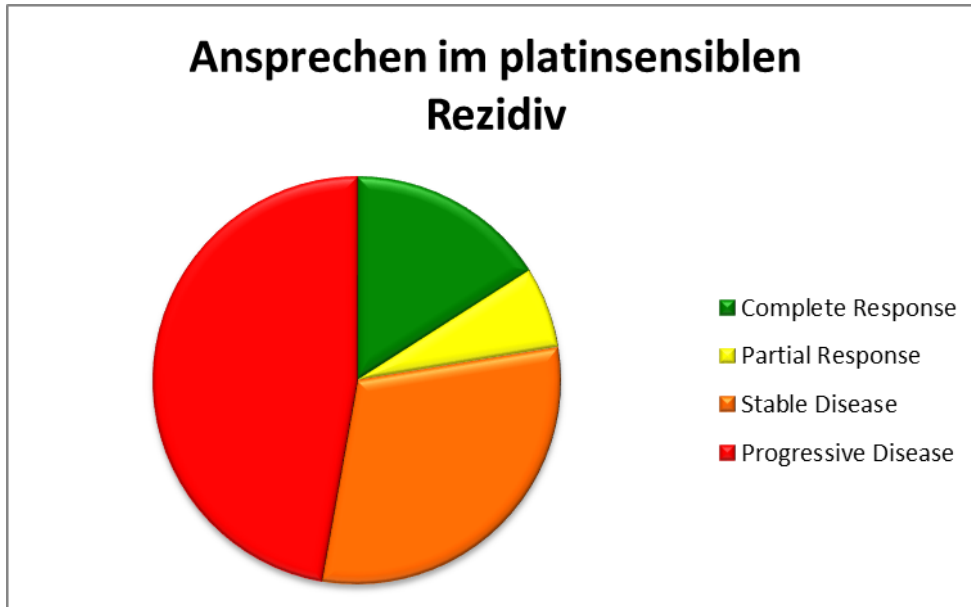


Abbildung 3: Ansprechen der Erkrankung nach RECIST im platinsensiblen Rezidiv

4.3.4.2 Ansprechen der Chemotherapien im platinresistenten Rezidiv

Im platinresistenten Rezidiv konnte nur noch in zwei Fällen (1,1%) eine Komplettremission erreicht werden. Auch hier lag der Hauptanteil der Ansprechraten im Bereich der progredienten Erkrankung mit 125 Fällen (65,8%). Einunddreißig Mal (16,3%) wurde eine stabile Erkrankungssituation und sieben Mal (3,7%) ein partielles Ansprechen beschrieben.

Tabelle 14: Ansprechen der Erkrankung nach RECIST auf die Chemotherapien im platinresistenten Rezidiv

Anzahl Chemotherapien	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease	Keine Angaben
190	2	7	31	125	25

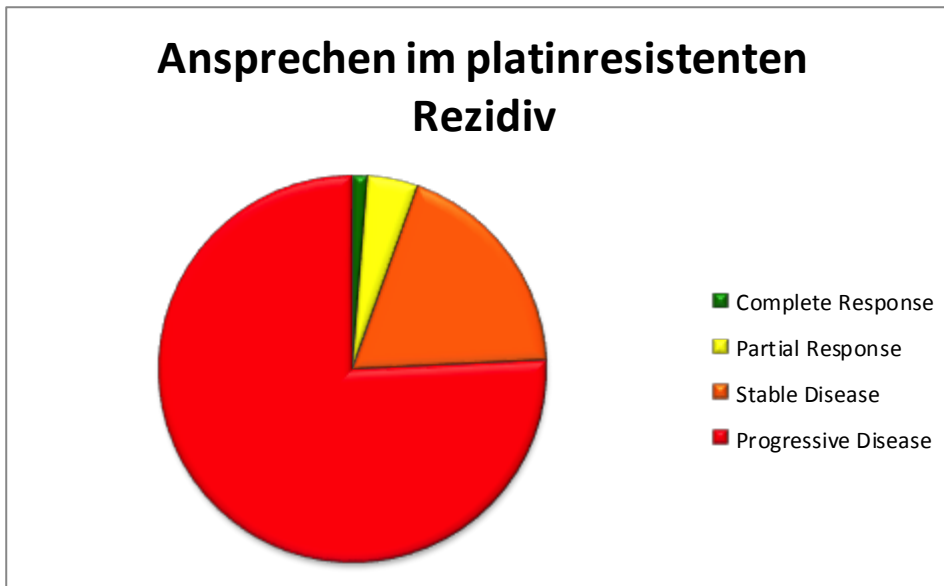


Abbildung 4: Ansprechen der Erkrankung nach RECIST im platinresistenten Rezidiv

30 Chemotherapien wurden im Verlauf des rezidivierenden EOC bei unseren Patientinnen im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt.

4.4 *Der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose beim EOC*

4.4.1 **Epidemiologie und Inzidenz**

In unserer Untersuchung wurden aus 1972 Patientinnen mit EOC der Frauenklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, von Januar 2004 bis 28.02.2011, 141 Patientinnen identifiziert, die entweder bei Erstdiagnose des EOC oder im Verlauf ihrer Erkrankung einen malignen Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose entwickelten. Die Inzidenz für ein Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose liegt bei Ovarialkarzinompatientinnen somit bei 7,2%. In diesem Zeitraum wurden in der Frauenklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum 529 Primärfälle mit einem EOC behandelt. Davon hatten nach unseren Untersuchungen 50 Patientinnen einen malignen Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose, so dass die Inzidenz für die Diagnose eines Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose bei der Erstdiagnose der EOC-Erkrankung in unserem Haus bei 9,4% liegt.

4.4.2 **Diagnosezeitpunkt**

Wie beschrieben wurden bereits 50 Frauen (35,5%) bei der Erstdiagnose des EOC mit einer Pleurabeteiligung auffällig. Im 1. Rezidiv entwickelten weitere 25 Patientinnen (17,7%), im 2. Rezidiv 22 Frauen (15,6%) und im 3. Rezidiv 19 (13,5%) einen malignen Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose. Im 4. Rezidiv fielen weitere zwölf (8,5%), im 5. und 6. Rezidiv jeweils

fünf (3,5%) und im 7. Rezidiv noch drei Frauen (2,1%) mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose auf.

Tabelle 15: Diagnosezeitpunkt des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

		ED P Zeitpunkt			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1. Rezidiv	25	17,7	17,7	17,7
	2. Rezidiv	22	15,6	15,6	33,3
	3. Rezidiv	19	13,5	13,5	46,8
	4. Rezidiv	12	8,5	8,5	55,3
	5. Rezidiv	5	3,5	3,5	58,9
	6. Rezidiv	5	3,5	3,5	62,4
	7. Rezidiv	3	2,1	2,1	64,5
	ED	50	35,5	35,5	100,0
Gesamt		141	100,0	100,0	

Betrachtet man den durchschnittlichen Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des EOC und dem ersten Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose, so liegt der Mittelwert bei unserem Patientinnenkollektiv bei 25 Monaten.

Tabelle 16: Monate zwischen Erstdiagnose des EOC und Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Zeit Erstdiagnose EOC- Erstdiagnose Pleuraerguss	141	0	167,73	24,98
Gültige Werte (Listenweise)	141			

4.4.3 Lokalisation des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Einen malignen Pleuraerguss allein wiesen 80 Patientinnen auf. Im Vergleich dazu konnte bei fünf Patientinnen nur eine Pleurakarzinose losgelöst von einem malignen Pleuraerguss nachgewiesen werden. Sechsfundfünfzig Patientinnen wiesen eine Kombination aus malignem Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose in ihrem Krankheitsverlauf auf.

Tabelle 17: Verteilung der Art der Pleurabeteiligung

		Pleurabeteiligung			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Maligner Erguß + Pleurakarzinose	56	39,7	39,7	39,7
	Maligner Erguß	80	56,7	56,7	96,5
	Pleurakarzinose	5	3,5	3,5	100,0
	Gesamt	141	100,0	100,0	

Der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose trat bei 32 Patientinnen im gesamten Krankheitsverlauf nur links auf, bei 38 Patientinnen nur rechts und bei 68 Patientinnen beidseits auf.

Tabelle 18: Seitenverteilung des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

		Seite Erguß/PK			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bds	68	49,3	49,3	49,3
	li	32	23,2	23,2	72,5
	re	38	27,5	27,5	100,0
	Gesamt	138	100,0	100,0	

Auch beim ersten Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose trat der maligne Erguss bzw. die Pleurakarzinose rechts zuerst bei 42 Patientinnen, links zuerst bei 37 Patientinnen und gleich beidseits bei 58 Patientinnen auf.

4.4.4 Symptomatik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

116 unserer Patientinnen waren bezüglich ihres malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose symptomatisch.

Tabelle 19: Allgemeine Symptome des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

		Symp P			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ja	116	82,3	82,3	82,3
	nein	25	17,7	17,7	100,0
	Gesamt	141	100,0	100,0	

In unserem Patientinnenkollektiv beschrieben 114 Patientinnen (80,9%) mit malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose eine Dyspnoe, 9 Patientinnen (6,4%) berichteten über Husten und 21 Patientinnen (14,9%) hatten eine Allgemeinzustandsverschlechterung. Keine Symptome hatten 25 Patientinnen.

Tabelle 20: Dyspnoe bei malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose

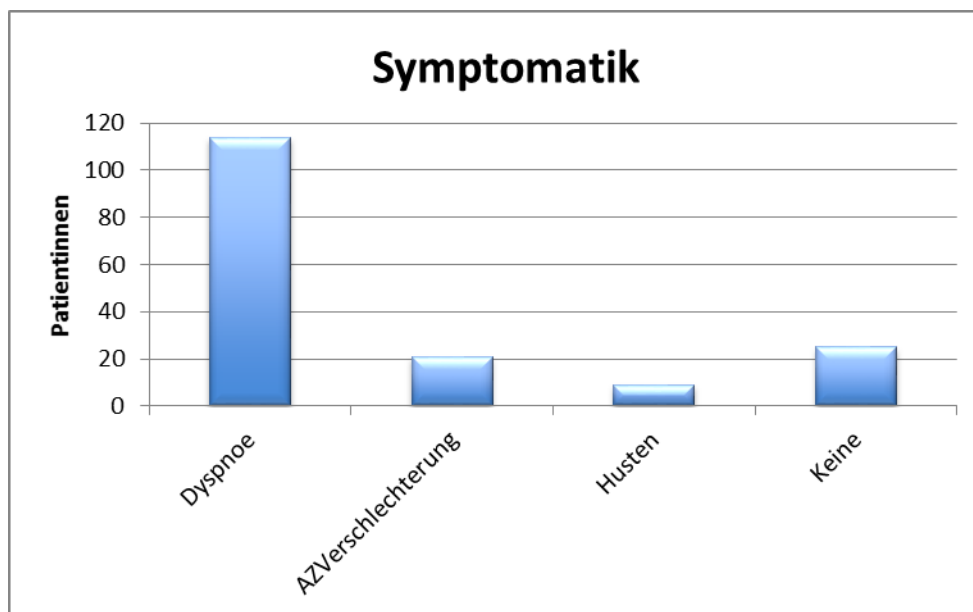
		Dyspnoe			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ja	114	80,9	80,9	80,9
	nein	27	19,1	19,1	100,0
	Gesamt	141	100,0	100,0	

Tabelle 21: Husten bei malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose

		Husten			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ja	9	6,4	6,4	6,4
	nein	132	93,6	93,6	100,0
	Gesamt	141	100,0	100,0	

Tabelle 22: Allgemeinzustandsverschlechterung bei malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose

		AZ Verschlechterung			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ja	21	14,9	14,9	14,9
	nein	120	85,1	85,1	100,0
	Gesamt	141	100,0	100,0	

**Abbildung 5: Symptomatik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose**

4.4.5 Diagnostik des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

4.4.5.1 Bildgebung

Einhundertsechunddreißig Patientinnen hatten im Verlauf ihrer Erkrankung einen malignen Pleuraerguss. Dieser wurde am Häufigsten (46,2%, n=55) bei der Erstdiagnose des Ergusses mittels einer Röntgen-Thorax-Untersuchung festgestellt. Weitere Nachweise des malignen Ergusses erfolgten mittels eines CT-Thorax-Untersuchung (28,6%, n=34), einer Sonographie (15,1%, n=18) und einer MRT-Untersuchung (4,2%, n=5). Eine kombinierte Röntgen-Thorax-Untersuchung mit einem CT-Thorax diente in drei Fällen zur Diagnosestellung, eine Kombination von Röntgen-Thorax und MRT sowie Röntgen-Thorax und Sonographie in jeweils zwei Fällen.

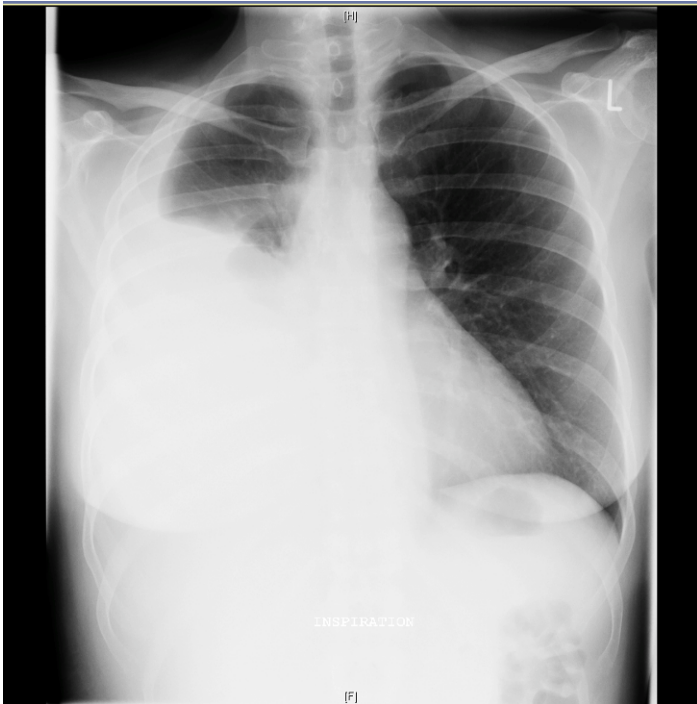


Abbildung 6: Maligner Pleuraerguss rechts bei einer Patientin unseres Kollektivs in der Röntgen-Thorax-Aufnahme

61 Patientinnen hatten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Pleurakarzinose. Bei 26 Patientinnen wurde die Erstdiagnose einer Pleurakarzinose mittels einer CT-Thorax-Untersuchung gestellt. Während einer Längslaparotomie mit Eröffnung des Zwerchfells wurde die Pleurakarzinose erstmalig in 14 Fällen gesichert. Eine thorakoskopische Sicherung erfolgte in zwei Fällen. Weitere Nachweismethoden der Pleurakarzinose waren in drei Fällen eine Pleurasonographie, in drei Fällen eine MRT-Untersuchung und in zwei Fällen eine kombinierte CT/PET-Untersuchung.

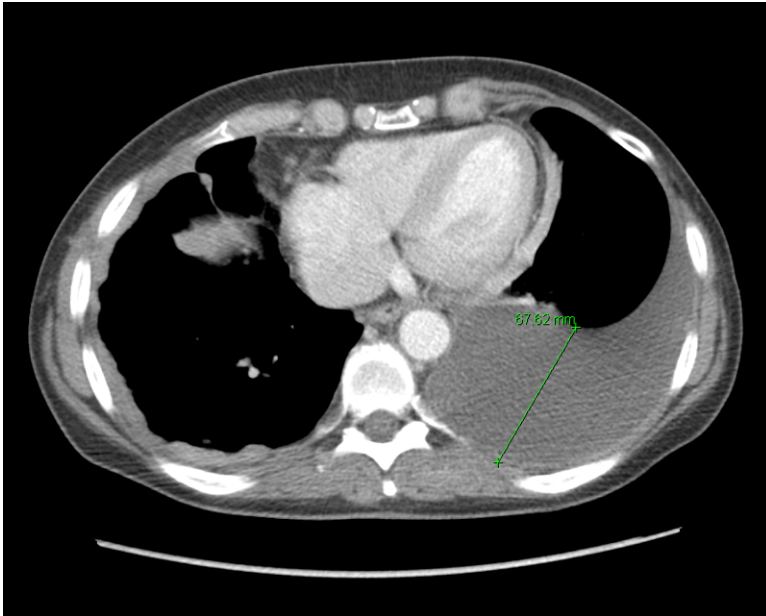


Abbildung 7: Maligner Pleuraerguss links und Pleurakarzinose rechts bei einer Patientin unseres Kollektivs in der CT-Thorax-Aufnahme

4.4.5.2 Zytologie und Histologie

Bei den 124 Patientinnen, bei denen eine Pleurapunktion vorgenommen wurde, konnte bei 82 Frauen der Nachweis von malignen Zellen im Pleurapunktat erbracht werden. In 42 Fällen wurden keine malignen Zellen nachgewiesen.

Tabelle 23: Nachweis maligner Zellen

		Nachweis maligne Zellen			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ja	82	66,1	66,1	66,1
	nein	42	33,9	33,9	100,0
	Gesamt	124	100,0	100,0	

Im Falle der 61 Pleurakarzinosepatientinnen wurde nur in 15 Fällen (24,6%) ein histologischer Nachweis für das Vorhandensein dieser Pleurakarzinose gemacht.

4.4.6 Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose wurden folgende Daten erhoben (Tabelle 24).

Tabelle 24: Patientinnenkollektiv bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Aszites ED Erguß/ PK	ja	93	75,0
	nein	31	25,0
Fernmetastasen ED Erguß/ PK	ja	51	36,2
	nein	90	63,8
ECOG ED Erguß/ PK	0	15	20,3
	1	42	56,8
	2	15	20,3
	3	2	2,7
Ca-125 ED Erguß/PK	kleiner 100 kU/l	8	6,8
	100-1000 kU/l	60	50,8
	größer 1000 kU/l	50	42,4

4.5 Subgruppenanalyse der Patientinnen mit Pleuraerguss bei Erstdiagnose des EOC

Für die Subgruppenanalyse der Patientinnen, die schon primär einen malignen Pleuraerguss aufwiesen (Figo IVa und Figo IVb), wurden folgende Daten erhoben.

Tabelle 25: Subgruppenanalyse der Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bei Erstdiagnose des EOC

		IV A (n=41)		IV B (n=9)		IV A + IV B	
		n	%	n	%	n	%
Alter bei Erstdiagnose		62,5 Jahre		58,6 Jahre			
Primarius	Ovarialkarzinom	35	85,4	9	100,0	44	88,0
	Peritonealkarzinom	5	12,2			5	10,0
	Tubenkarzinom	1	2,4			1	2,0
Fernmetastasen im Krankheits- verlauf	Ja	16	39,0	9	100,0	25	50,0
	Nein	25	61,0			25	50,0
Grading	G1	1	2,6			1	2,2
	G2	8	21,1			8	17,8
	G3	29	76,3	7	100,0	36	80,0
Histologie	endometrioid						
	Müllerscher Misch tumor	3	7,9			3	6,5
	muzinös	1	2,6			1	2,2
	serös	33	86,8	8	100,0	41	91,1

	Transitionalzell	1	2,6			1	2,2
Ca-125	kleiner 100 kU/l	1	3,1			1	2,7
	100-1000 kU/l	17	53,1			17	45,9
	größer 1000 kU/l	14	43,8	5	100,0	19	51,4
Aszites	Ja	29	82,9	6	100,0	35	85,4
	Nein	6	17,1			6	14,6
ECOG	0	9	40,9			9	34,6
	1	10	45,5	2	50,0	12	46,2
	2	3	13,6	2	50,0	5	19,2
Lymphknotenbefall bei ED	N0	2	7,4			2	6,3
	N1	25	92,6	5	100,0	30	93,7
Zwerchfell-eingriff bei Primär-Operation	Deperitonealisierung	11	42,3	3	50,0	14	43,7
	Zwerchfellteilresektion	12	46,2	3	50,0	15	46,9
	Infrarotkoagulation	3	11,5			3	9,4
Pleura-beurteilung bei Zwerchfellteilresektion	Nachweis PK	11	100,0	3	100,0	14	100,0
	Unauffällige Pleura						
Primär-OP Tumorrest	Keine Operation	2	5,9	1	12,5	3	7,1
	Tumorfrei	16	47,1	3	37,5	19	45,2
	Tumorrest < 1cm	12	35,3	3	37,5	15	35,7
	Tumorrest < 2cm	1	2,9			1	2,5
	Tumorrest > 2cm	3	8,8	1	12,5	4	9,5
Chemotherapie bei ED	adjuvant	35	85,4	8	88,9	43	86,0
	Keine	1	2,4			1	2,0
	Neoadjuvant	3	7,3			3	6,0
	Primär	2	4,9	1	11,1	3	6,0
Ansprechen Primärtherapie Insgesamt	Komplettremission	16	48,5	3	37,5	19	46,3
	Partial Response	4	12,1	3	37,5	7	17,1
	Progressive Disease	7	21,2	2	25,0	9	22,0
	Stable Disease	6	18,2			6	14,6

4.6 Spezifische Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

4.6.1 Pleuraergusspunktionen und Pleurodesen

Bei unseren 141 Patientinnen, bei denen im Verlauf der Erkrankung eines EOC ein maligner Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose auftrat, wurden insgesamt bei 124 Patientinnen 300 Pleurapunktionen bzw. Pleurodesen unterschiedlicher Form vorgenommen (Range 0-6 bzw. 0-4). Insgesamt waren dies 187 Pleurapunktionen an 101 Patientinnen und 113 Pleurodesen unterschiedlicher Form bei 83 Patientinnen. Im Durchschnitt erhielt eine Patientin mit malignem Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose im Verlauf ihrer Erkrankung 1,3 Mal eine Pleurapunktion bzw. 0,8 Pleurodesen.

Insgesamt waren dies bei 44 Patientinnen eine einmalige Punktion, bei 39 Patientinnen zwei Punktionen, bei 12 Patientinnen drei Punktionen, bei drei Patientinnen vier Punktionen, bei einer Patientin fünf Punktionen und bei zwei Patientinnen sechs Punktionen.

Darüber hinaus wurden bei 59 Patientinnen eine einmalige Pleurodese, bei neunzehn Patientinnen zwei Pleurodesen durchgeführt. Drei Patientinnen erhielten drei und zwei Patientinnen vier Pleurodesen. An diesen Patientinnen mit durchgeführten Pleurodesen wurden zwölfmal thorakoskopische Pleurodesen durchgeführt, sowie 101 andere Pleurodesen, zum Beispiel mit Talkum.

Tabelle 26: Anzahl der Pleurodesen und Pleurapunktionen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1. Thorakoskopische Pleurodese	10	3,3	3,3	3,3
2. Thorakoskopische Pleurodese	2	0,7	0,7	4
1. andere Pleurodese	74	24,7	24,7	28,7
2. andere Pleurodese	21	7	7	35,7
3. andere Pleurodese	4	1,3	1,3	37
4. andere Pleurodese	2	0,7	0,7	37,7
1. Punktion	101	33,7	33,7	71,3
2. Punktion	57	19	19	90,3
3. Punktion	18	6	6	96,3
4. Punktion	6	2	2	98,3
5. Punktion	3	1	1	99,3
6. Punktion	2	0,7	0,7	100,0
Gesamt	300	100,0	100,0	

4.6.2 Operative Entfernung der Pleurakarzinose

In 14 Fällen unserer Patientinnengruppe wurde im Rahmen der Primäroperation eine Zwerchfellteilresektion mit Eröffnung der Pleurahöhle und Nachweis einer Pleurakarzinose bzw. eines Tumordurchbruches durch das Zwerchfell durchgeführt. Bei elf dieser Patientinnen konnte der Pleurakarzinoseherd im Rahmen dieser Operation entfernt werden, was postoperativ zu einer Tumorfreiheit führte. In drei Fällen war eine disseminierte, feinknotige Pleurakarzinose intraoperativ gesichtet worden, so dass eine vollständige Entfernung nicht möglich war.

In zwei Fällen wurde in der Rezidivsituation Tumorgewebe von der Pleura entfernt. Einmal geschah dies mittels einer Thorakoskopie, ein anderes Mal im Rahmen einer Zwerchfellteilresektion. Angaben zum jeweiligen postoperativen Tumorrest wurden in diesen Fällen nicht gemacht.

4.7 Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die Therapie

4.7.1 Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die multimodale Therapie

4.7.1.1 Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Subgruppenanalyse der Patientinnen mit malignem Pleuraergusses bzw. Pleurakarzinose in der Primärsituation

Betrachtet man die Patientinnen mit einer Pleurabeteiligung, wie ein maligner Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose, bei der Erstdiagnose der Erkrankung und das Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die allgemein durchgeführten Therapien, wie Pleuraergusspunktionen, Pleurodesen, Chemotherapien und operative Entfernung von Pleurakarzinoseanteilen, so ergibt sich bei 24 Patientinnen eine Komplettremission. Eine Patientin wies ein partielles Ansprechen auf, acht Patientinnen eine stabile Erkrankungssituation und bei sieben Patientinnen kam es zu einer progredienten Pleurabeteiligung.

Tabelle 27: Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Primärsituation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Komplettremission	24	48,0	60,0	60,0
	Partial Response	1	2,0	2,5	62,5
	Progressive Disease	7	14,0	17,5	80,0
	Stable Disease	8	16,0	20,0	100,0
	Gesamt	40	80,0	100,0	
Fehlend	nicht dokumentiert	10	20,0		
Gesamt		50	100,0		

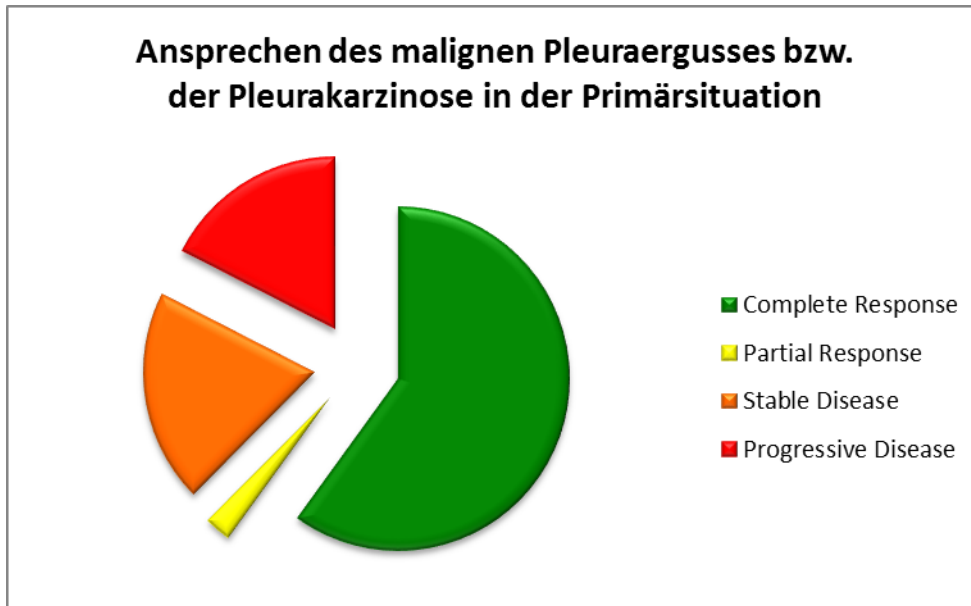


Abbildung 8: Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Primärsituation

4.7.1.2 Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Rezidivsituation

Betrachtet man nun die Rezidivsituation und das allgemeine Ansprechen der malignen Pleuraergüsse bzw. der Pleurakarzinose auf die durchgeführten Therapien, wie Pleurapunktionen, Pleurodesen und Chemotherapien, so wurde in 111 Rezidivsituationen (68,5%) eine progrediente Ergussproblematik bzw. Pleurakarzinose beschrieben. In 46 Rezidivsituationen (28,4%) konnte noch eine stabile Ergussproblematik bzw. Pleurakarzinose erreicht werden, aber nur insgesamt viermal (2,5%) eine Komplettremission. Genaue Angaben zu den einzelnen Rezidiven können der Tabelle 28 entnommen werden.

Tabelle 28: Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Rezidivsituation

Rezidiv- anzahl	Anzahl Rezidivsituationen mit Pleuraerguss/ Pleurakarzinose	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease	Keine Angaben
1. Rezidiv	56	2	0	16	23	15
2. Rezidiv	47	1	0	10	27	9
3. Rezidiv	36	1	1	7	23	4
4. Rezidiv	24	0	0	7	15	2
5. Rezidiv	18	0	0	4	12	2
6. Rezidiv	12	0	0	2	7	3
7. Rezidiv	5	0	0	0	4	1
Gesamt	198	4	1	46	111	36

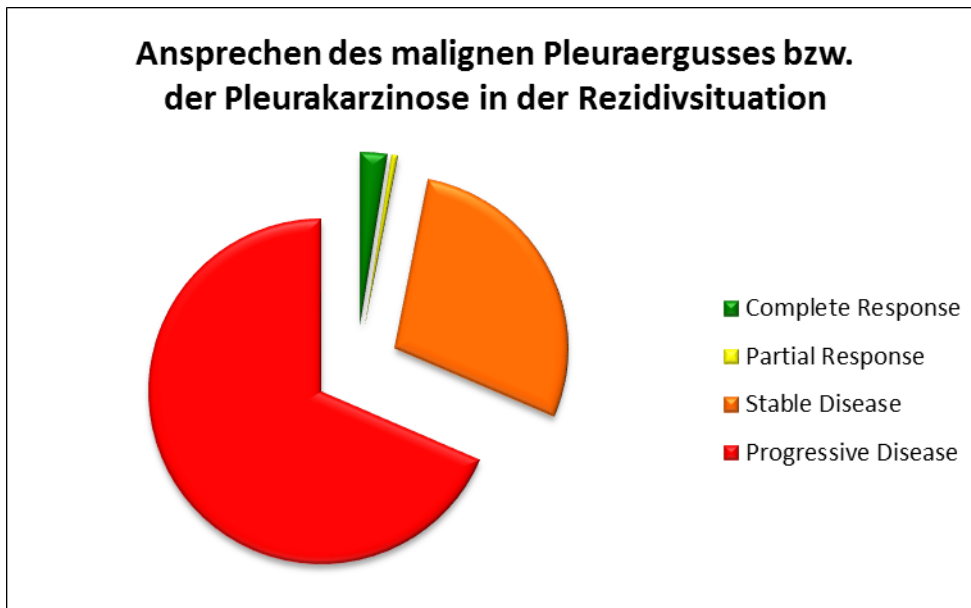


Abbildung 9: Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in der Rezidivsituation

4.7.2 Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf Pleurapunktionen und Pleurodesen

Insgesamt wurden in unserem Patientinnenkollektiv bei 124 Patientinnen 300 Pleurodesen und Pleurapunktionen durchgeführt. In 146 Fällen kam es zum Auftreten eines Rezidivergusses und in 154 Fällen hielt der Erfolg der durchgeführten Maßnahme bis zum Tode der Patientin oder zum Ende des Untersuchungszeitraumes unserer Studie an.

Betrachtet man allgemein die Zeit nach Durchführung einer Pleurodese bzw. einer Pleurapunktion bis zum Auftreten eines Rezidivs des malignen Ergusses oder der Pleurakarzinose, so tritt dieses im Mittel nach 1,9 Monaten auf.

Insgesamt wurden in unserem Patientinnenkollektiv 113 Pleurodesen an 83 Patientinnen durchgeführt, bei 54 Pleurodesen kam es zu einem Rezidiverguss, dies betraf 41 Patientinnen. Nach einer Pleurodese lag die rezidivfreie Zeit im Mittel bei 3 Monaten.

Im Vergleich dazu kommt es bereits 1,4 Monate nach einer Pleurapunktion zu einem Rezidiv des malignen Ergusses bzw. der Pleurakarzinose. Insgesamt wurden 187 Pleurapunktionen an 101 Patientinnen durchgeführt. Ein Rezidiverguss trat nach 88 Pleurapunktionen auf, dies betraf 55 Patientinnen.

Tabelle 29: Anzahl der Pleurodesen und Punktionen

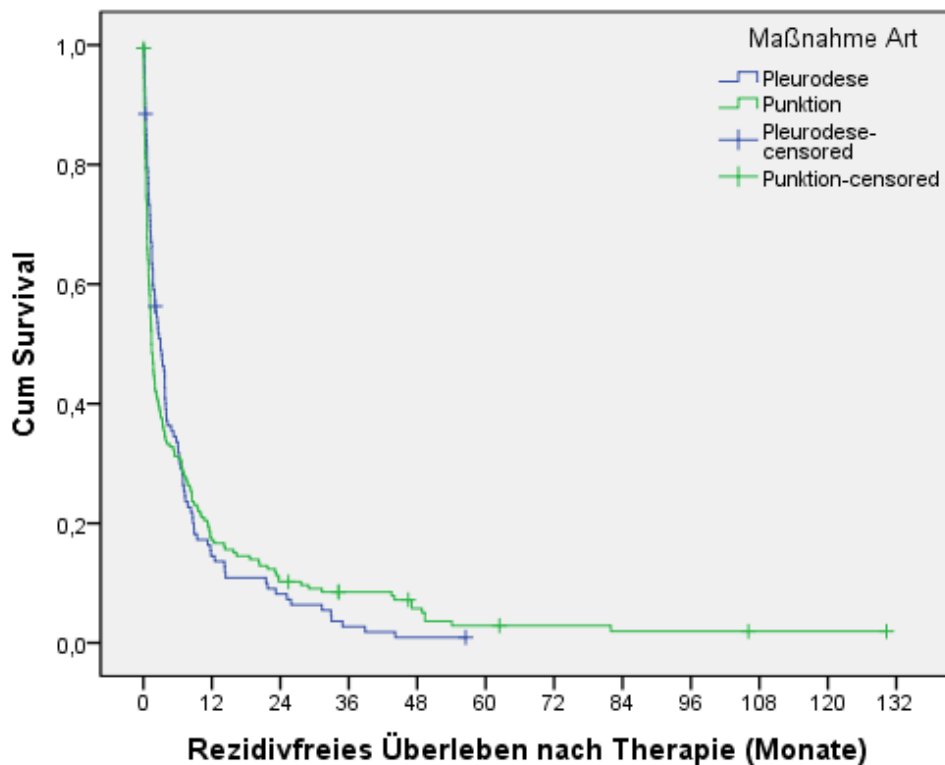
Maßnahme Art	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Pleurodese	113	110	3	2,7%
Punktion	187	179	8	4,3%
Overall	300	289	11	3,7%

Tabelle 30: Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf Pleurodesen und Pleurapunktionen

Maßnahme Art	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Pleurodese	3,026	,671	1,710	4,342
Punktion	1,414	,224	,975	1,854
Overall	1,908	,283	1,353	2,463

Tabelle 31: Signifikanztest zum Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf Pleurodesen und Pleurapunktionen

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,004	1	,952

**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf Pleurodesen und Pleurapunktionen**

4.7.3 Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die erste gültige Maßnahme

Bei der ersten gültigen Maßnahme der 124 Patientinnen kam es bei 64 Patientinnen zu einem Rezidiverguss. Bei 60 Patientinnen hielt der Erfolg der ersten gültigen Maßnahme bis zum Tode bzw. zum Ende des Untersuchungszeitraumes an.

Im Mittel trat ein Rezidiverguss nach der ersten gültigen Maßnahme nach 3,8 Monaten auf. War die erste gültige Maßnahme eine Pleurodese trat das Rezidiv nach 3,8 Monaten auf und war die erste gültige Maßnahme eine Punktion trat das Rezidiv nach 5,3 Monaten auf.

Tabelle 32: Zusammenfassung der Fälle zur ersten gültigen Maßnahme

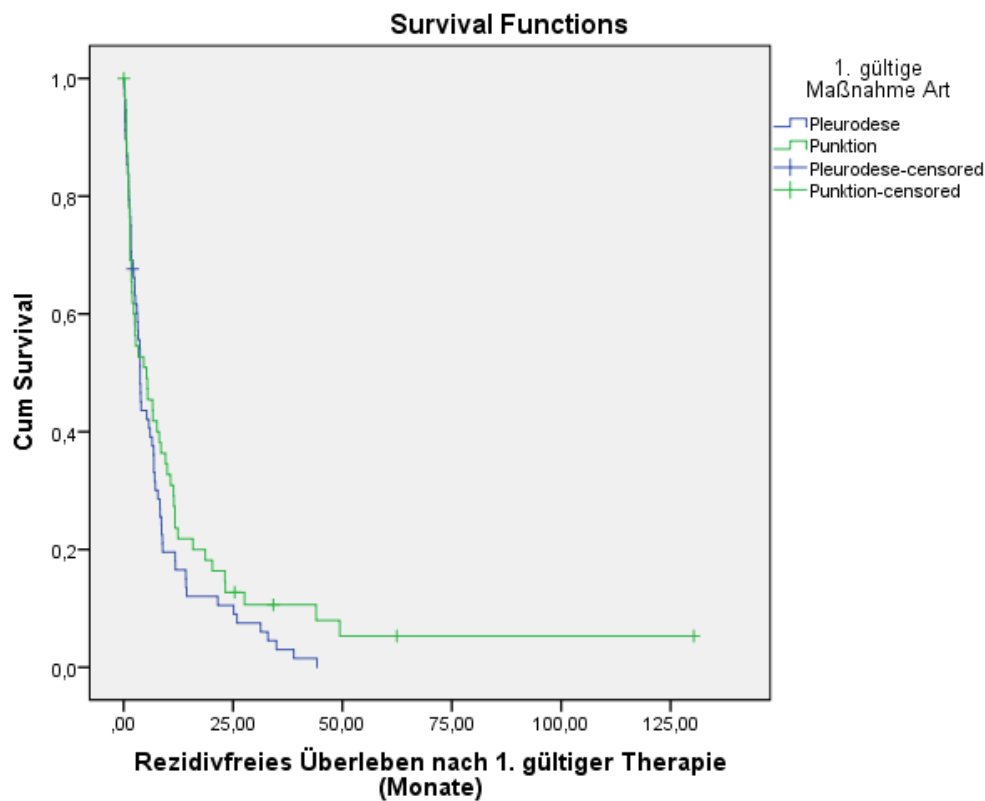
1. gültige Maßnahme Art	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Pleurodese	68	67	1	1,5%
Punktion	56	51	5	8,9%
Overall	124	118	6	4,8%

Tabelle 33: Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf die erste gültige Maßnahme

1. gültige Maßnahme Art	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Pleurodese	3,783	,334	3,129	4,437
Punktion	5,263	2,143	1,063	9,463
Overall	3,849	,852	2,179	5,518

Tabelle 34: Signifikanztest zum Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf die erste gültige Maßnahme

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,773	1	,183

**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Ansprechen des malignen Pleuraergusses auf die erste gültige Maßnahme**

4.8 Gesamtüberlebenszeitanalysen bei EOC Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit unseres Patientinnenkollektivs ab Diagnosestellung des EOC lag bei 31,4 Monaten. 5% der Patientinnen (n=7) lebten am 12.07.2016, dem Ende der Nachbeobachtungszeit noch.

Tabelle 35: Zusammenfassung der Fälle zur Berechnung des Gesamtüberlebens ab Erstdiagnose des EOC

Hilf	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 36: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose des EOC

Hilf	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Overall	31,414	3,149	25,242	37,587

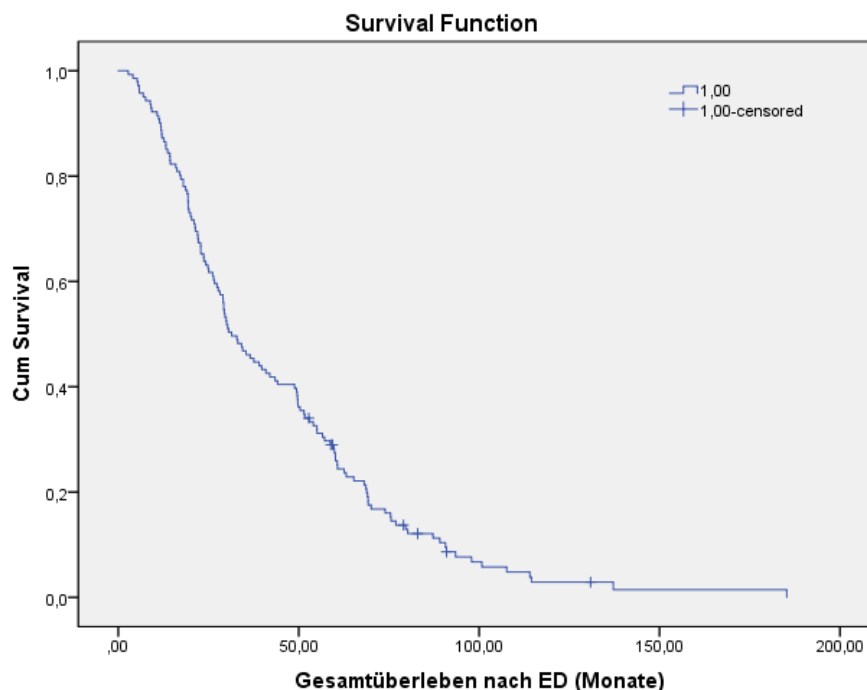


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ab Erstdiagnose des EOC

4.8.1 Gesamtüberlebenszeitanalyse nach FIGO Stadien bei Primärdiagnose

Wurde die Primärerkrankung des EOC im Stadium FIGO I-II detektiert, so hatten die Patientinnen eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 60,2 Monaten. Bei Erstdiagnose im

FIGO-Stadium III lag die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei 48,8 Monaten, im Stadium FIGO IV a bei 23,7 Monaten und im Stadium IV b bei 26,7 Monaten. Dies ist statistisch signifikant.

Tabelle 37: Zusammenfassung der Fälle zur Berechnung des Gesamtüberlebens ab Erstdiagnose des EOC nach FIGO-Stadien

FIGO stage	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
I/II	8	8	0	0,0%
III	68	66	2	2,9%
IVa	41	36	5	12,2%
IVb	19	19	0	0,0%
n.d.	5	5	0	0,0%
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 38: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose des EOC nach FIGO-Stadien

FIGO stage	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
I/II	60,197	9,583	41,414	78,980
III	48,849	5,849	37,385	60,313
IVa	23,717	5,327	13,276	34,159
IVb	26,678	5,107	16,668	36,687
n.d.	21,250	2,054	17,224	25,276
Overall	31,414	3,149	25,242	37,587

Tabelle 39: Signifikanztest zum Gesamtüberleben ab Erstdiagnose des EOC nach FIGO-Stadien

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,557	4	,014

Tabelle 40: Paarweiser Vergleich der Signifikanztests zum Gesamtüberleben ab Erstdiagnose des EOC nach FIGO-Stadien

	FIGO stage	I/II		III		IVa		IVb		n.d.	
		Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	I/II			,347	,556	2,626	,105	5,932	,015	4,133	,042
	III	,347	,556			4,917	,027	7,741	,005	4,476	,034
	IVa	2,626	,105	4,917	,027			,100	,752	,066	,797
	IVb	5,932	,015	7,741	,005	,100	,752			,001	,977
	n.d.	4,133	,042	4,476	,034	,066	,797	,001	,977		

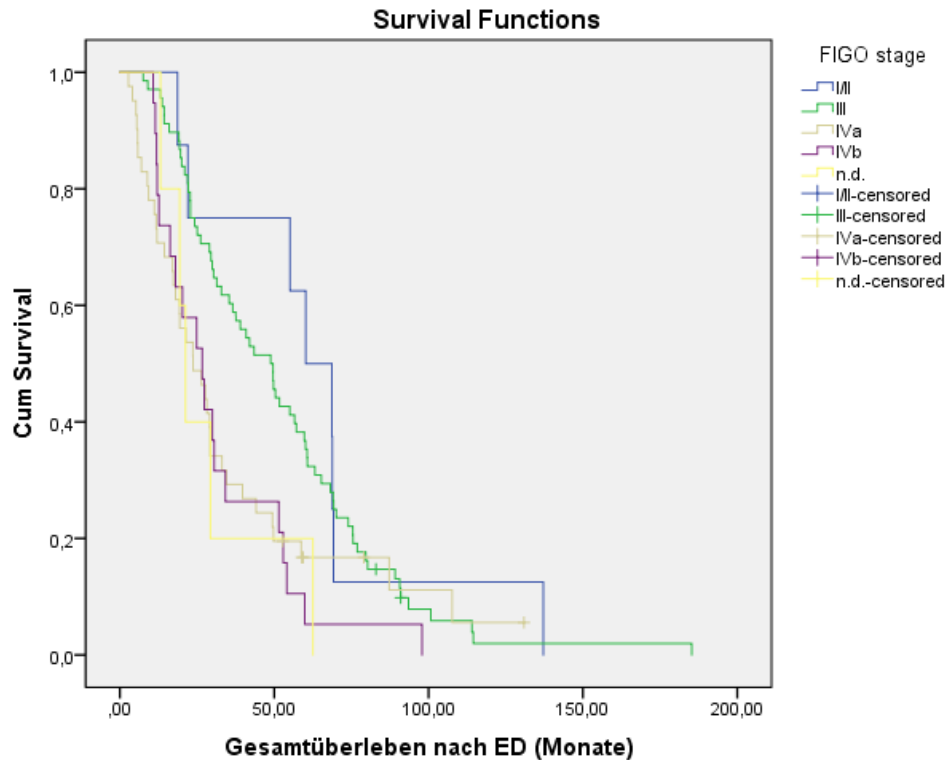


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des EOC nach FIGO-Stadien

4.8.2 Gesamtüberlebenszeiten der Subgruppenanalyse für Patientinnen mit Pleurerguss bei Primärdiagnose

Lag bei der Erstdiagnose des EOC schon ein Pleuraerguss oder eine Pleurakarzinose vor, so hatten die Patientinnen eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 21,4 Monaten. Lag nur ein Pleurerguss oder eine Pleurakarzinose, also ein Stadium IVa vor, lag die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei 24,1 Monaten. Gab es zusätzlich bei der Erstdiagnose weitere Fernmetastasen, also ein Stadium IVb, lag die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei 14,3 Monaten.

Tabelle 41: Zusammenfassung der Fälle FIGO-Stadien IVa und IVb

FIGO stage	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
IVa	41	36	5	12,2%
IVb	9	9	0	0,0%
Overall	50	45	5	10,0%

Tabelle 42: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Pleuraerguss bei Erstdiagnose des EOC

FIGO stage	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
IVa	24,145	5,391	13,579	34,710
IVb	14,276	2,403	9,567	18,986
Overall	21,382	4,826	11,922	30,841

Tabelle 43: Signifikanztest zur Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Pleuraerguss bei Erstdiagnose des EOC

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,285	1	,131

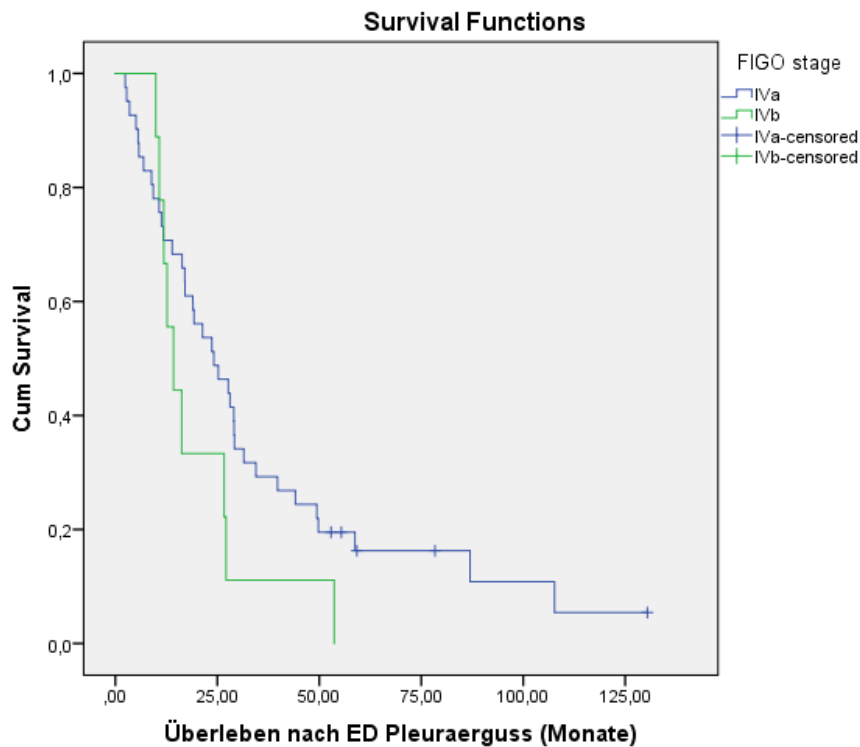


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Pleuraerguss bei Erstdiagnose des EOC

4.8.3 Gesamtüberlebenszeitanalyse und rezidivfreies Überleben in der Subgruppe der Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose bei Primärdiagnose in Abhängigkeit vom Tumorrest bei der Primäroperation

In der Subgruppe der Patientinnen mit einem malignem Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose des EOC zeigte sich ein mittleres rezidivfreies Überleben von 17,9 Monaten im Stadium IVa und von 11,7 Monaten im Stadium IVb, wenn eine makroskopische Tumorfreiheit bei der Primäroperation erreicht werden konnte. Blieb ein Tumorrest verkürzte sich die mittlere rezidivfreie Zeit auf 10,7 Monate im Stadium IVa und 9,9 Monate im Stadium IVb.

Tabelle 44: Zusammenfassung der Fälle

FIGO stage	Tumorrest Primär-OP	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
IVa	tumorfrei	16	14	2	12,5%
	Tumorrest	16	14	2	12,5%
	Overall	32	28	4	12,5%
IVb	tumorfrei	3	3	0	0,0%
	Tumorrest	4	3	1	25,0%
	Overall	7	6	1	14,3%
Overall	Overall	39	34	5	12,8%

Tabelle 45: Rezidivfreie Überlebenszeiten für Patientinnen der Subgruppe nach Tumorrest bei der Primär-OP

FIGO stage	Tumorrest Primär-OP	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
IVa	tumorfrei	17,862	4,342	9,351	26,372
	Tumorrest	10,724	3,092	4,663	16,784
	Overall	17,039	6,303	4,685	29,394
IVb	tumorfrei	11,743	4,136	3,636	19,850
	Tumorrest	9,934	4,342	1,424	18,445
	Overall	11,743	2,369	7,101	16,386
Overall	Overall	16,086	3,820	8,599	23,572

Tabelle 46: Signifikanztest der rezidivfreien Überlebenszeiten der Subgruppe nach Tumorrest bei der Primär-OP

FIGO stage		Chi-Square	df	Sig.
IVa	Log Rank (Mantel-Cox)	,020	1	,889
IVb	Log Rank (Mantel-Cox)	,078	1	,779
Pooled ^a	Log Rank (Mantel-Cox)	,000	1	,993

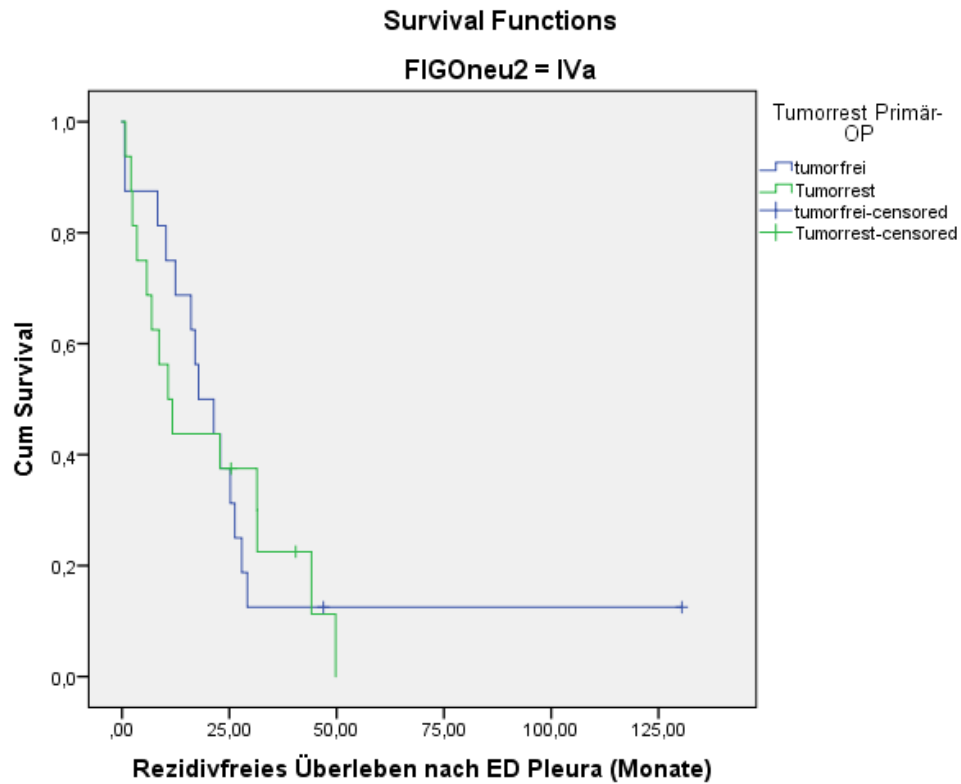


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der rezidivfreien Überlebenszeiten der Subgruppe FIGO IVa nach Tumorrest bei der Primär-OP

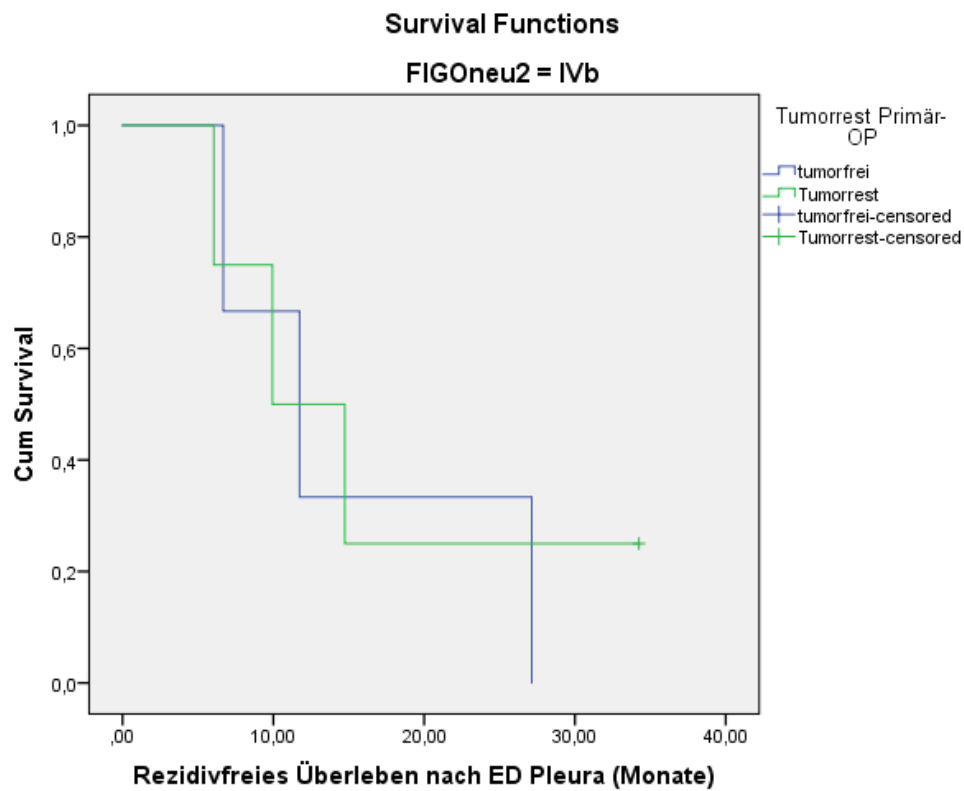


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der rezidivfreien Überlebenszeiten der Subgruppe FIGO IVb nach Tumorrest bei der Primär-OP

Wenn bei der Primäroperation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte, zeigte sich in der Subgruppe der Patientinnen mit einem malignem Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose des EOC ein mittleres Gesamtüberleben von 23,7 Monaten im Stadium IVa und von 26,7 Monaten im Stadium IVb. Blieb ein Tumorrest verkürzte sich die mittlere Gesamtüberlebenszeit auf 13,9 Monate im Stadium IVa und 11,9 Monate im Stadium IVb.

Tabelle 47: Zusammenfassung der Fälle

FIGO stage	Tumorrest Primär-OP	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
IVa	tumorfrei	16	13	3	18,8%
	Tumorrest	16	14	2	12,5%
	Overall	32	27	5	15,6%
IVb	tumorfrei	3	3	0	0,0%
	Tumorrest	4	4	0	0,0%
	Overall	7	7	0	0,0%
Overall	Overall	39	34	5	12,8%

Tabelle 48: Gesamtüberlebenszeiten der Subgruppe nach Tumorrest bei der Primär-OP

FIGO stage	Tumorrest Primär-OP	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
IVa	tumorfrei	23,651	3,882	16,043	31,259
	Tumorrest	13,947	5,362	3,438	24,457
	Overall	21,382	3,629	14,270	28,494
IVb	tumorfrei	26,678	12,973	1,251	52,104
	Tumorrest	11,875	3,158	5,686	18,064
	Overall	16,250	5,728	5,023	27,477
Overall	Overall	21,382	4,415	12,728	30,035

Tabelle 49: Signifikanztest der Gesamtüberlebenszeiten der Subgruppe nach Tumorrest bei der Primär-OP

FIGO stage	Chi-Square	df	Sig.
IVa Log Rank (Mantel-Cox)	1,215	1	,270
IVb Log Rank (Mantel-Cox)	,000	1	,997
Pooled ^a Log Rank (Mantel-Cox)	,984	1	,321

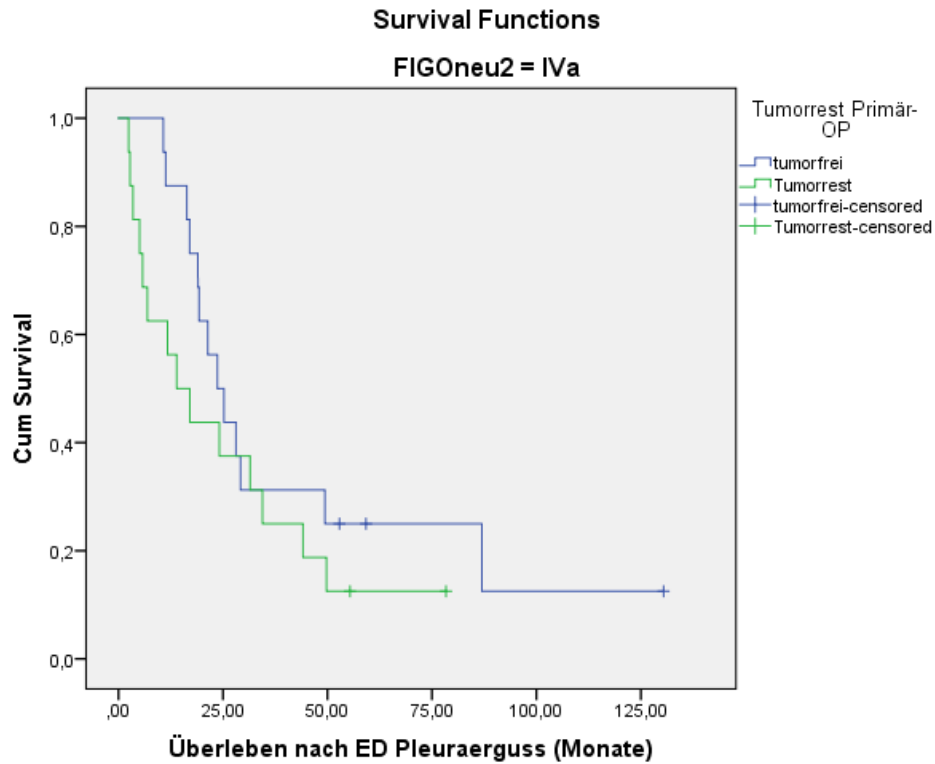


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtüberlebenszeit der Subgruppe FIGO IVa nach Tumorrest bei der Primär-OP

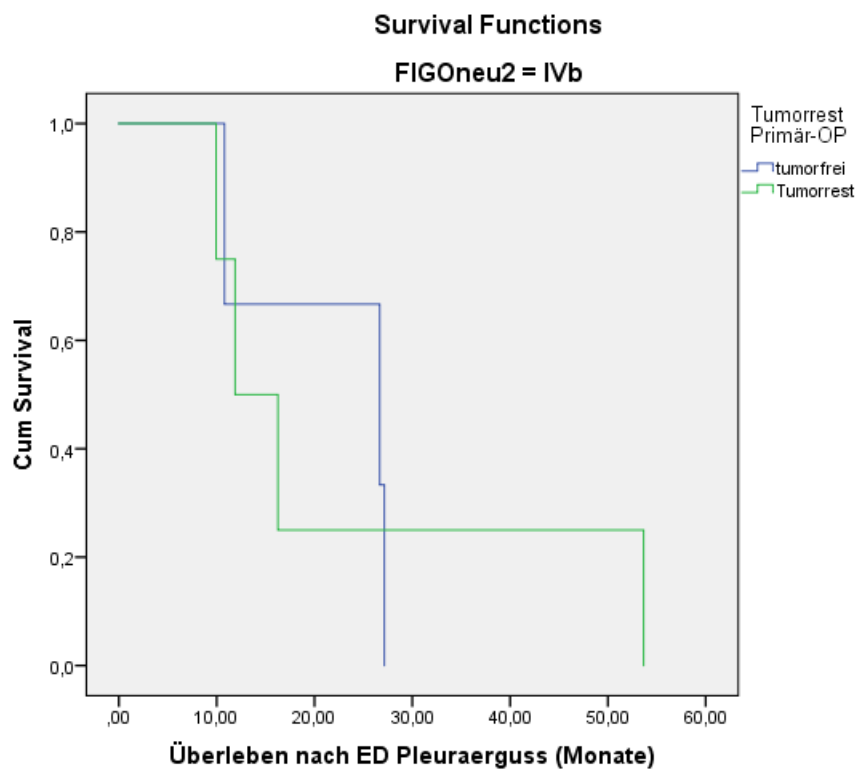


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zu Gesamtüberlebenszeiten der Subgruppe FIGO IV b nach Tumorrest bei der Primär-OP

4.9 Überlebenszeitanalysen ab Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose beim EOC

4.9.1 Überlebenszeit ab Erstdiagnose maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose

Bei unseren Patientinnen trat im Mittel nach 25 Monaten ab Erstdiagnose des EOC ein maligner Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose auf. Ab der Erstdiagnose dieses malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose betrug die mittlere Überlebenszeit für unsere Patientinnen nur noch 9,9 Monate.

Tabelle 50: Zusammenfassung der Fälle

Hilf	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 51: Überleben ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

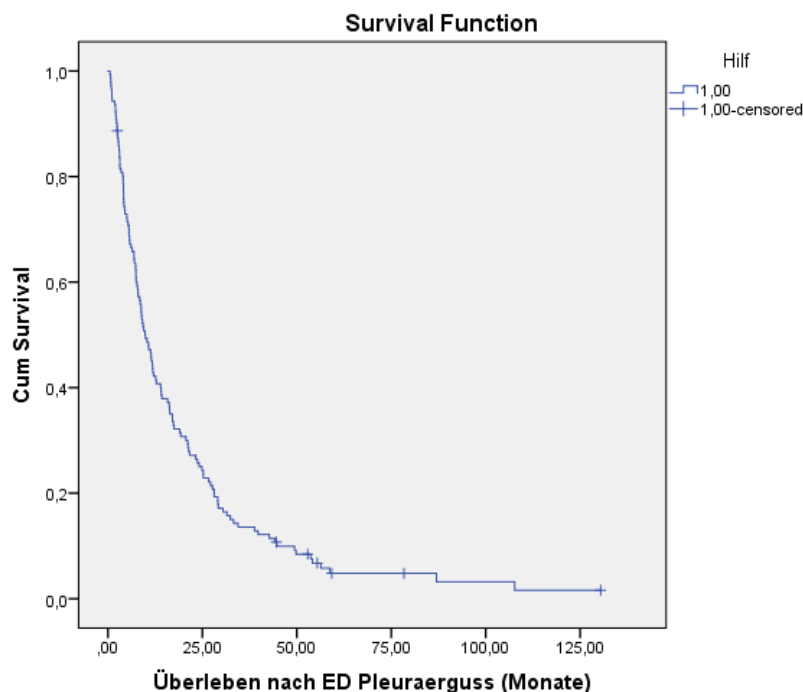


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Dabei unterschied sich die mittlere Überlebenszeit nach der Erstdiagnose des Ergusses in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt im Verlauf der Erkrankung. Trat der Erguss schon bei der Primärdiagnose des EOC auf, lag die mittlere Überlebenszeit bei 21,4 Monaten, wurde die

Diagnose des Ergusses im Rezidiv gestellt, lag die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten des Ergusses nur noch bei 7,3 Monaten. Dies ist statistisch signifikant.

Tabelle 52: Zusammenfassung des Zeitpunktes des Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Zeitpunkt ED Pleura	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Primär	50	45	5	10,0%
Rezidiv	91	89	2	2,2%
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 53: Überlebenszeiten unterschieden nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose ab Erstdiagnose des EOC oder im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Primär	21,382	4,826	11,922	30,841
Rezidiv	7,336	,934	5,505	9,166
Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 54: Signifikanztest der Überlebenszeiten unterschieden nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose ab Erstdiagnose des EOC oder im Rezidiv

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	27,699	1	,000

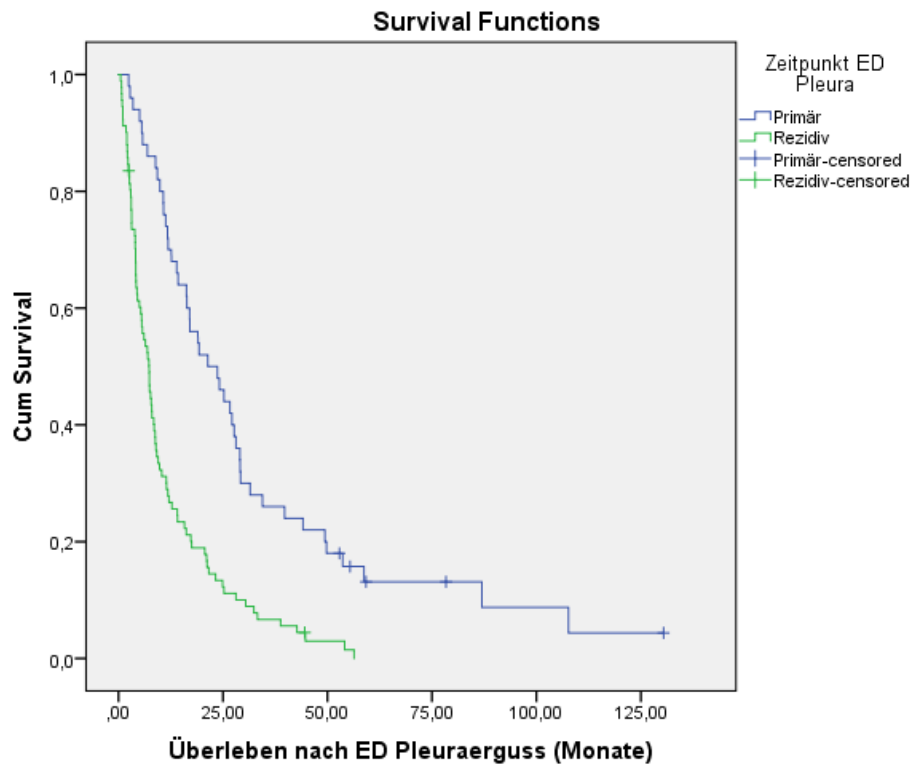


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zu Überlebenszeiten unterschieden nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose ab Erstdiagnose des EOC oder im Rezidiv

4.9.2 Überlebenszeitanalyse nach Symptomen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Gaben unsere Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose Symptome wie Dyspnoe, Allgemeinzustandsverschlechterung oder Husten an, so lag ihre mittlere Überlebenszeit ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei 8,8 Monaten. Im Vergleich dazu überlebten Patientinnen ohne Angabe von Symptomen zu diesem Zeitpunkt im Mittel 17 Monate. Dies ist statistisch signifikant.

Tabelle 55: Zusammenfassung der Fälle

Symp P	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
ja	116	113	3	2,6%
nein	25	21	4	16,0%
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 56: Prognose nach Symptomen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Symp P	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
ja	8,816	1,219	6,426	11,205
nein	17,039	2,986	11,188	22,891
Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 57: Signifikanztest zur Prognose nach Symptomen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,216	1	,007

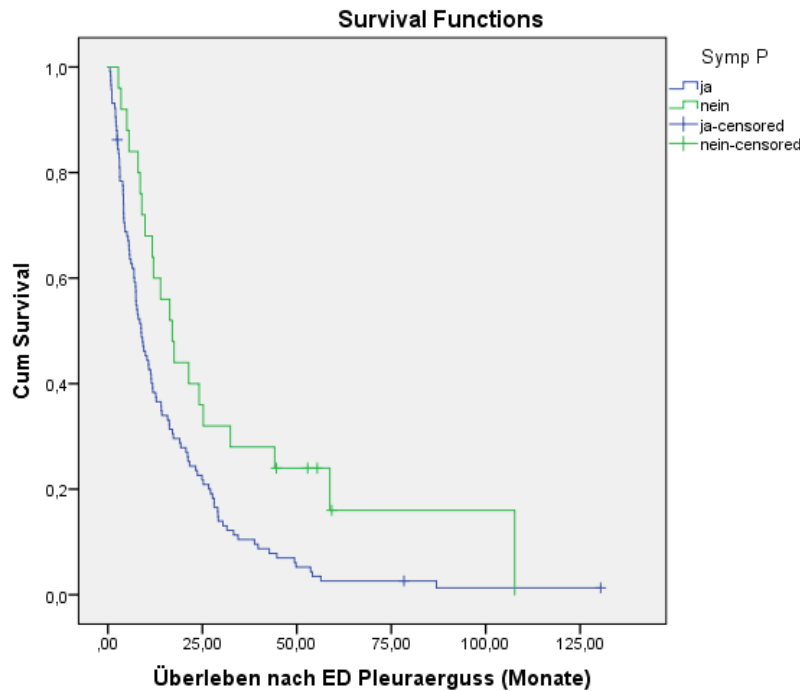


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Symptomen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Die mittleren Überlebenszeiten der Patientinnen mit und ohne Symptomen zum Zeitpunkt des Auftretens des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens, unterschieden nach Auftreten bei Primärdiagnose oder im Rezidiv, ist in der Tabelle 59 dargestellt.

Tabelle 58: Zusammenfassung der Fälle

Zeitpunkt ED Pleura	Symp P	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	ja	35	33	2	5,7%
	nein	15	12	3	20,0%
	Overall	50	45	5	10,0%
Rezidiv	ja	81	80	1	1,2%
	nein	10	9	1	10,0%
	Overall	91	89	2	2,2%
Overall	Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 59: Prognose in Abhängigkeit von Symptomen und Zeitpunkt des Auftretens des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Zeitpunkt ED Pleura	Symp P	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Primär	ja	23,651	5,680	12,518	34,785
	nein	21,382	5,000	11,582	31,181
	Overall	21,382	4,826	11,922	30,841
Rezidiv	ja	6,447	,994	4,500	8,395
	nein	9,836	2,471	4,993	14,678
	Overall	7,336	,934	5,505	9,166
Overall	Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 60: Signifikanztest zur Prognose in Abhängigkeit vom Symptomen und Zeitpunkt des Auftretens des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Zeitpunkt ED Pleura		Chi-Square	df	Sig.
Primär	Log Rank (Mantel-Cox)	,978	1	,323
Rezidiv	Log Rank (Mantel-Cox)	2,939	1	,086
Pooled ^a	Log Rank (Mantel-Cox)	3,752	1	,053

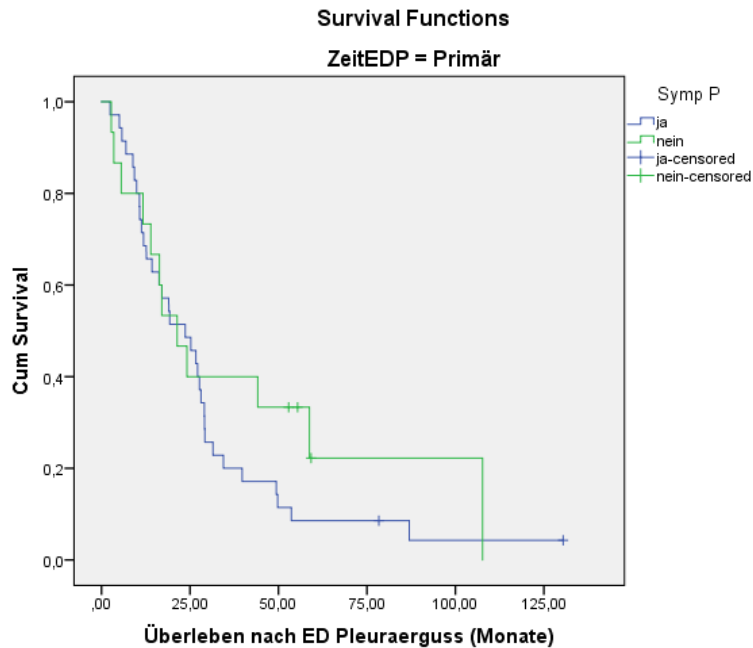


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose in Abhängigkeit von Symptomen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei Primärdiagnose

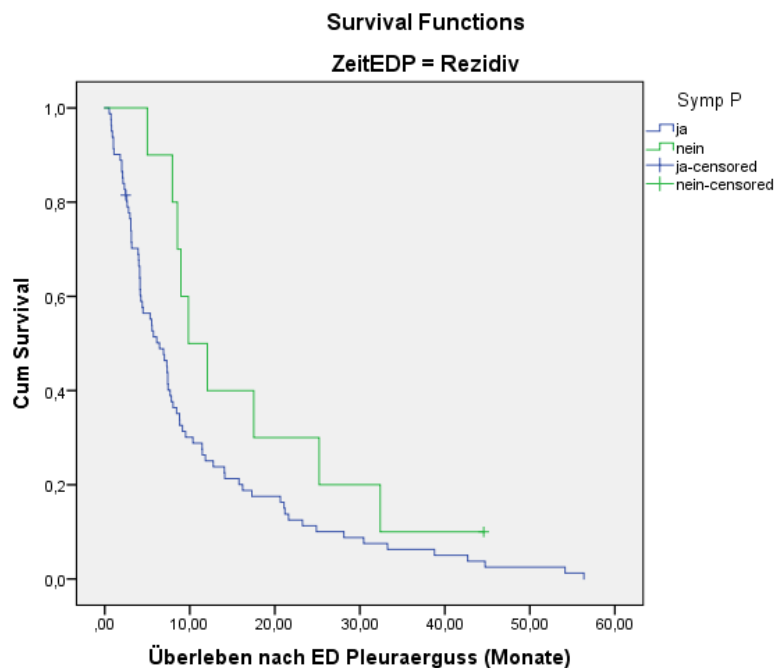


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose in Abhängigkeit von Symptomen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.9.3 Überlebenszeitanalyse nach ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Die Überlebenszeiten unserer Patientinnen in Abhängigkeit vom ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose liegen bei Patientinnen mit einem ECOG 0 und 1 bei 15,8 Monaten ab der Diagnosestellung des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose und bei Patientinnen mit einem ECOG von 2 oder 3 nur noch bei 7,7 Monaten. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Tabelle 61: Verteilung von ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

ECOG bei ED Erguß/PK	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
0 + 1	57	51	6	10,5%
2 + 3	17	17	0	0,0%
Overall	74	68	6	8,1%

Tabelle 62: Prognose nach ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

ECOG bei ED Erguß/PK	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0 + 1	15,789	3,113	9,688	21,891
2 + 3	7,697	2,798	2,213	13,182
Overall	12,664	2,059	8,629	16,700

Tabelle 63: Signifikanztest zur Prognose nach ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,025	1	,008

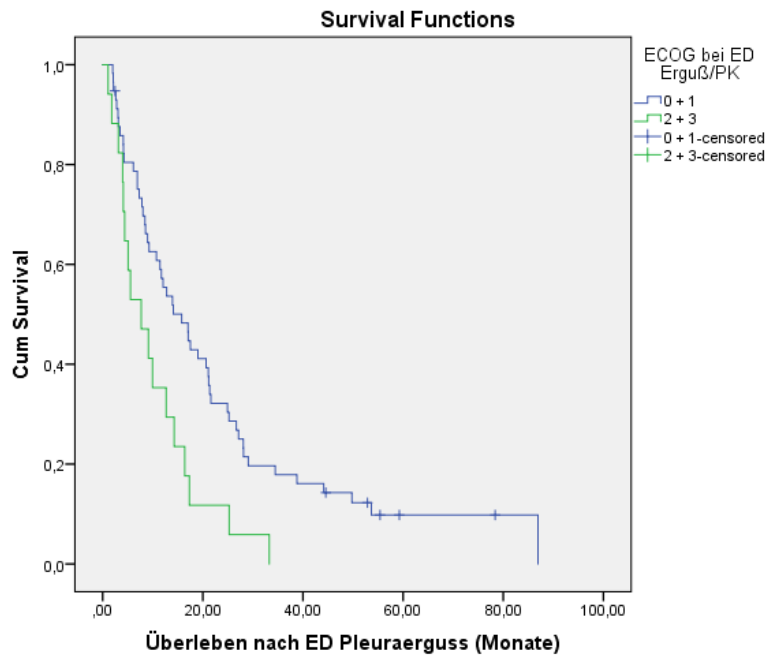


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Die mittleren Überlebenszeiten nach der Diagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in Abhängigkeit vom ECOG bei Diagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose, unterschieden nach Auftreten bei Primärdiagnose und im Rezidiv, ist in der Tabelle unten dargestellt. Dabei ist der Unterschied zwischen den ECOG Stadien beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose statistisch signifikant.

Tabelle 64: Verteilung von ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	ECOG bei ED Erguß/PK	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	0 + 1	23	19	4	17,4%
	2 + 3	6	6	0	0,0%
	Overall	29	25	4	13,8%
Rezidiv	0 + 1	34	32	2	5,9%
	2 + 3	11	11	0	0,0%
	Overall	45	43	2	4,4%
Overall	Overall	74	68	6	8,1%

Tabelle 65: Prognose von ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	ECOG bei ED Erguß/PK	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	0 + 1	27,138	5,359	16,635	37,641
	2 + 3	12,664	2,659	7,453	17,876
	Overall	21,382	7,347	6,981	35,782
Rezidiv	0 + 1	8,553	2,072	4,492	12,613
	2 + 3	4,408	,869	2,704	6,111
	Overall	8,026	,906	6,251	9,802
Overall	Overall	12,664	2,059	8,629	16,700

Tabelle 66: Signifikanztest von ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Chi-Square	df	Sig.
Primär Log Rank (Mantel-Cox)	7,587	1	,006
Rezidiv Log Rank (Mantel-Cox)	1,849	1	,174
Pooled ^a Log Rank (Mantel-Cox)	6,364	1	,012

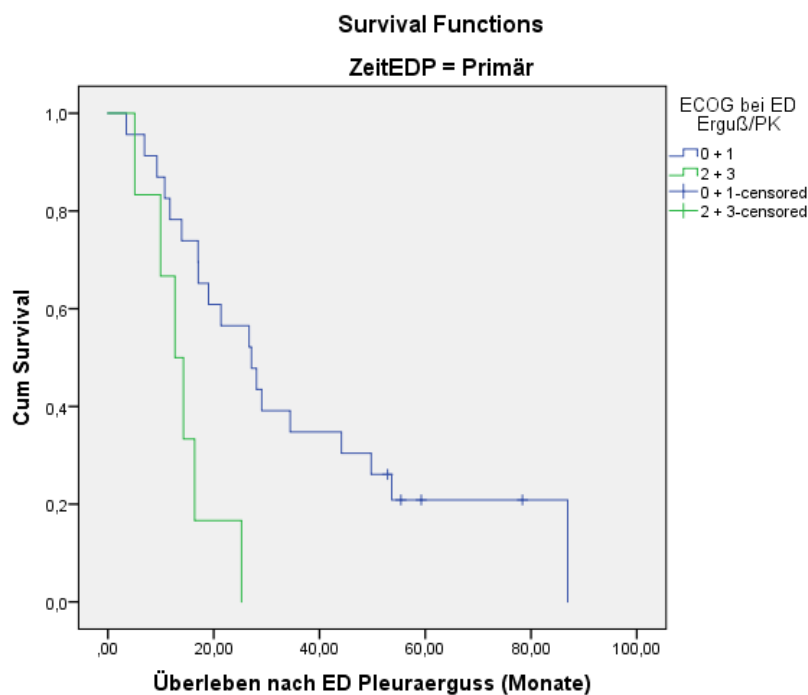


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve zur Prognose von ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

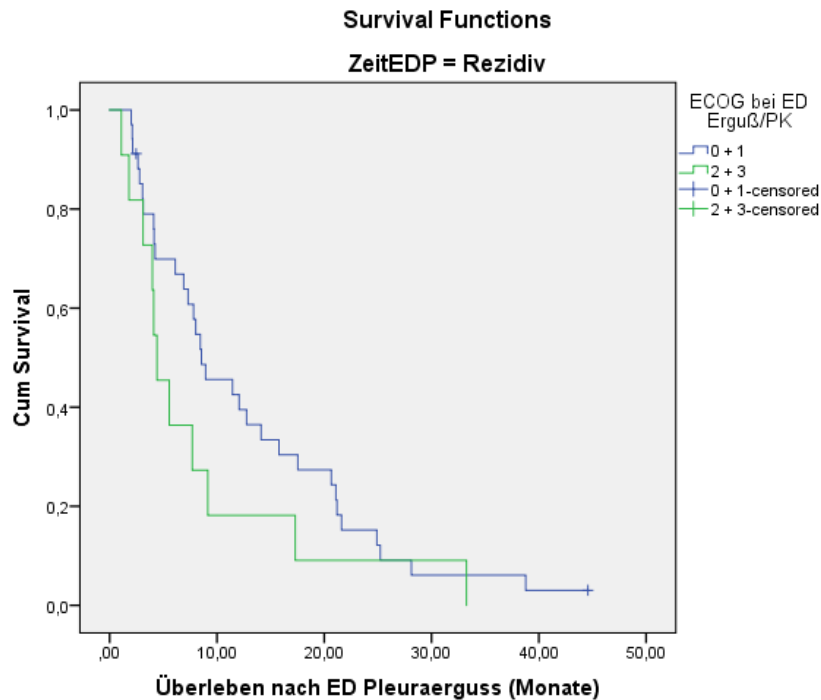


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose von ECOG bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.9.4 Überlebenszeitanalyse nach Tumormarker Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Bei unseren Patientinnen mit einem Tumormarker Ca-125 bei der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose von kleiner als 100 lag das mittlere Überleben ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei 9,8 Monaten, bei einem Wert zwischen 100-1000 bei 10,4 Monaten und bei einem Wert über 1000 IU/l bei 11,4 Monaten.

Tabelle 67: Verteilung von Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

CA125 bei ED Pleura	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
<100	8	7	1	12,5%
100 - 1000	56	54	2	3,6%
>1000	54	51	3	5,6%
Overall	118	112	6	5,1%

Tabelle 68: Prognose nach Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

CA125 bei ED Pleura	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
<100	9,836	10,397	,000	30,214
100 - 1000	10,362	1,497	7,427	13,297
>1000	11,447	4,125	3,363	19,532
Overall	10,724	1,299	8,178	13,269

Tabelle 69: Signifikanztest zur Prognose nach Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,222	2	,329

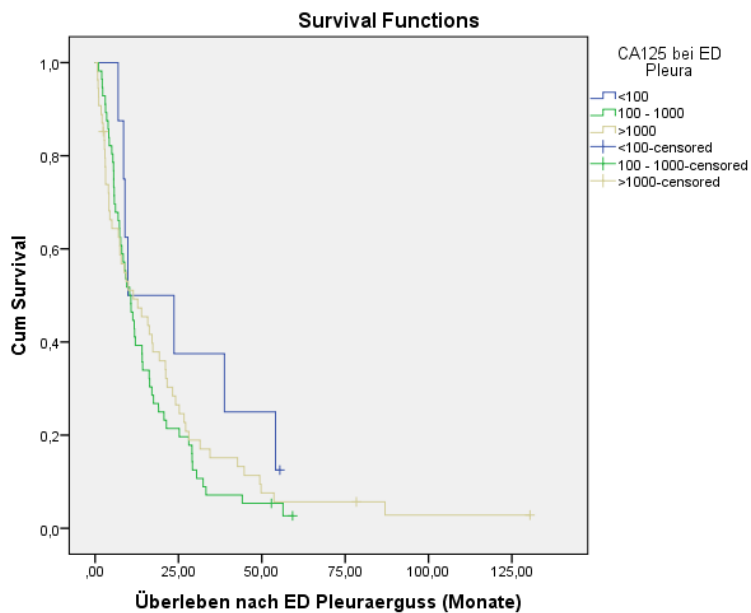


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Die mittleren Überlebenszeiten nach der Diagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose in Abhängigkeit vom Tumormarker Ca-125 bei Diagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose, unterschieden nach Auftreten bei Primärdiagnose und im Rezidiv, sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 70: Verteilung von Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	CA125 bei ED Pleura	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	<100	2	1	1	50,0%
	100 - 1000	20	18	2	10,0%
	>1000	22	20	2	9,1%
	Overall	44	39	5	11,4%
Rezidiv	<100	6	6	0	0,0%
	100 - 1000	36	36	0	0,0%
	>1000	32	31	1	3,1%
	Overall	74	73	1	1,4%
Overall	Overall	118	112	6	5,1%

Tabelle 71: Prognose nach Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	CA125 bei ED Pleura	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	<100	23,651	.	.	.
	100 - 1000	14,276	5,222	4,040	24,512
	>1000	25,263	4,609	16,229	34,298
	Overall	19,276	3,928	11,578	26,974
Rezidiv	<100	8,947	,786	7,408	10,487
	100 - 1000	7,697	,863	6,005	9,390
	>1000	4,408	1,867	,748	8,068
	Overall	7,434	,732	6,000	8,869
Overall	Overall	10,724	1,299	8,178	13,269

Tabelle 72: Signifikanztest zur Prognose nach Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Chi-Square	df	Sig.
Primär Log Rank (Mantel-Cox)	2,759	2	,252
Rezidiv Log Rank (Mantel-Cox)	2,886	2	,236
Pooled ^a Log Rank (Mantel-Cox)	3,059	2	,217

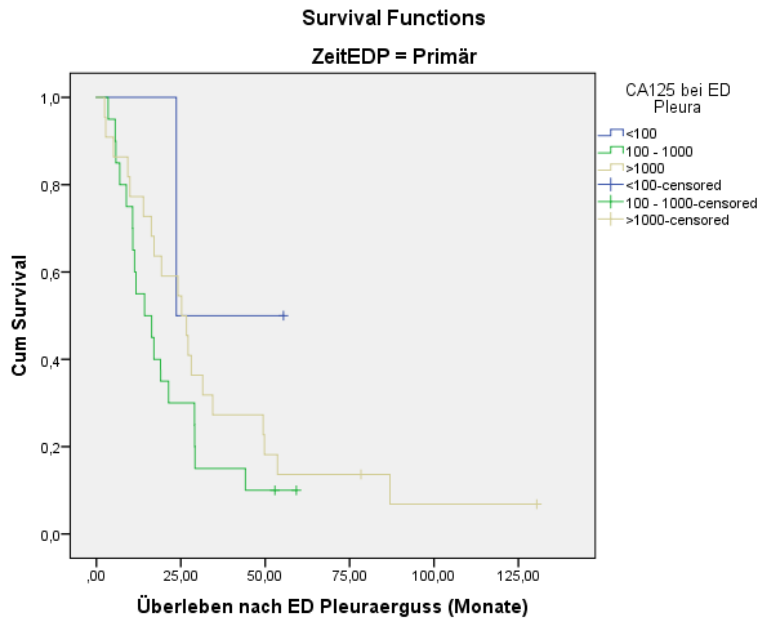


Abbildung 28: Kaplan-Meier –Kurve zur Prognose nach Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

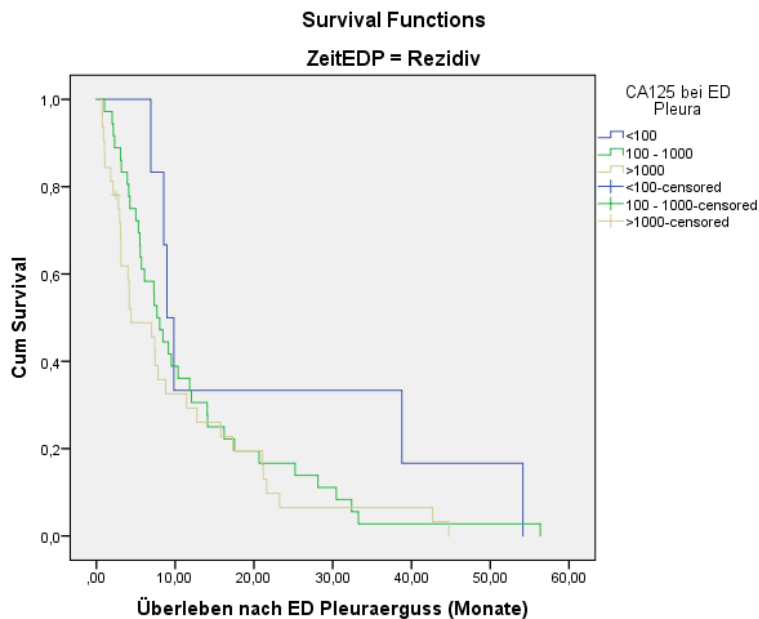


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Ca-125 bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.9.5 Überlebenszeitanalyse nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Die Überlebenszeit unserer Patientinnen mit Aszites zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose betrug nur noch 9,1 Monate ab Diagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose, bei den Patientinnen ohne Aszites zu

diesem Zeitpunkt lag sie bei 11,8 Monaten. Dies ist statistisch allerdings nicht signifikant. Wie sich die Überlebenszeiten in Bezug auf den Diagnosezeitpunkt des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose und dem Vorhandensein von Aszites zu diesem Zeitpunkt unterscheiden, ist in Tabelle 77 dargestellt.

Tabelle 73: Verteilung von Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Aszites bei ED Erguss/PK	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
ja	93	89	4	4,3%
nein	31	28	3	9,7%
Overall	124	117	7	5,6%

Tabelle 74: Prognose nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Aszites bei ED Erguss/PK	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
ja	9,145	1,572	6,064	12,225
nein	11,842	2,604	6,738	16,946
Overall	9,507	1,275	7,007	12,006

Tabelle 75: Signifikanztest zur Prognose nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,274	1	,259

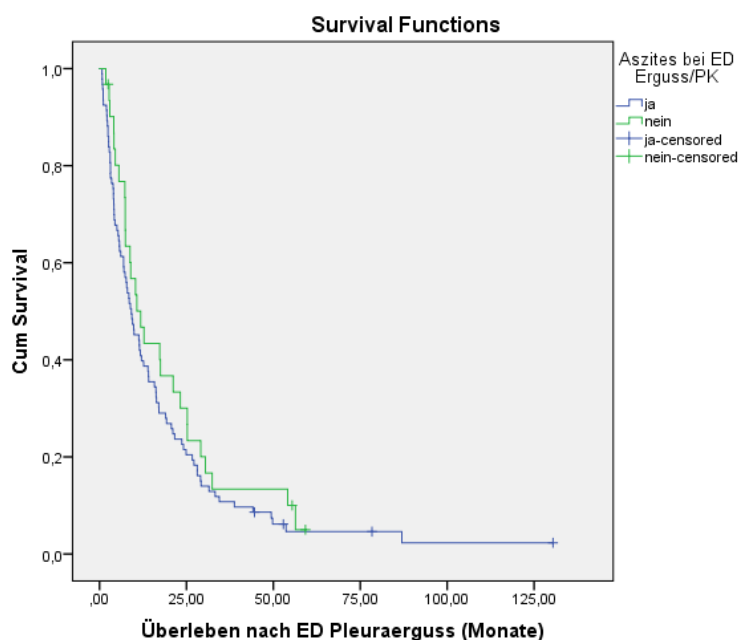


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Tabelle 76: Verteilung von Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Aszites bei ED Erguss/PK	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	ja	34	31	3	8,8%
	nein	6	4	2	33,3%
	Overall	40	35	5	12,5%
Rezidiv	ja	59	58	1	1,7%
	nein	25	24	1	4,0%
	Overall	84	82	2	2,4%
Overall	Overall	124	117	7	5,6%

Tabelle 77: Prognose nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Aszites bei ED Erguss/PK	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	ja	19,276	5,155	9,173	29,380
	nein	25,263	11,260	3,193	47,334
	Overall	23,651	4,941	13,967	33,336
Rezidiv	ja	5,329	1,065	3,242	7,416
	nein	10,362	2,686	5,097	15,626
	Overall	7,303	,947	5,447	9,158
Overall	Overall	9,507	1,275	7,007	12,006

Tabelle 78: Signifikanztest zur Prognose nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Chi-Square	df	Sig.
Primär Log Rank (Mantel-Cox)	,741	1	,389
Rezidiv Log Rank (Mantel-Cox)	5,609	1	,018
Pooled ^a Log Rank (Mantel-Cox)	6,260	1	,012

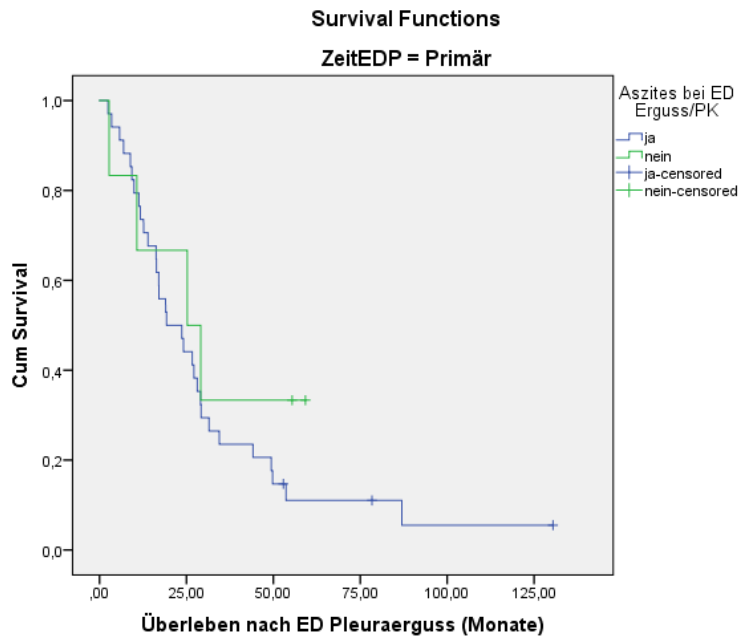


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

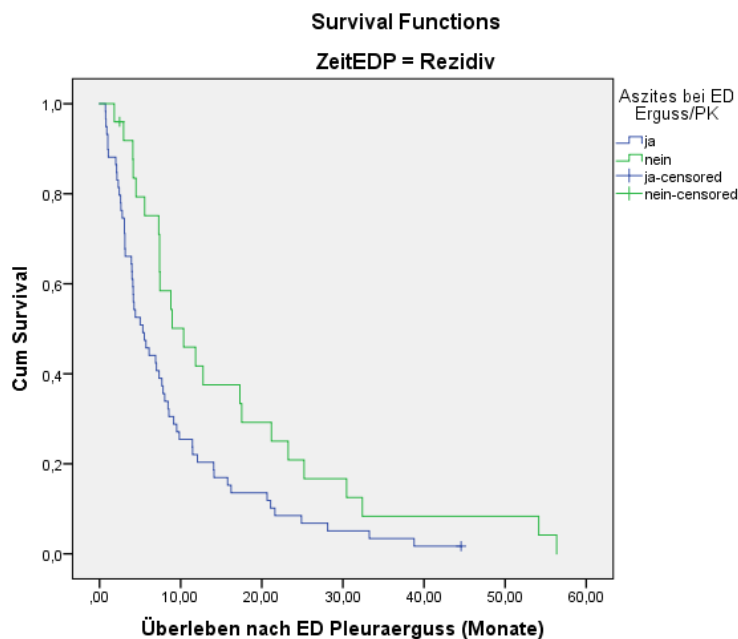


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Aszites bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.9.6 Überlebenszeitanalyse nach Platinsensitivität zum Diagnosezeitpunkt des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Betrachtet man die Überlebenszeit in Bezug zur Platinsensibilität zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose, so ergibt sich für

die Patientinnen im platinsensiblen Intervall ein mittleres Überleben von 16,4 Monaten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose. Im Gegensatz dazu beträgt der Wert bei den Frauen im platinresistenten Intervall nur 5,7 Monate. Dies ist statistisch signifikant. Auch wenn der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose im Rezidiv auftritt, zeigt sich ein, jedoch nicht statistisch signifikanter, Unterschied von 9,8 Monaten mittlerer Überlebenszeit, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose des Ergusses eine Platinsensitivität bestand, gegenüber 5,5 Monaten, wenn es sich um eine platinresistente Situation zum Zeitpunkt des Auftretens des Ergusses gehandelt hat.

Tabelle 79: Verteilung von Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Platinsensitivität bei ED Erguss	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
ja	84	78	6	7,1%
nein	57	56	1	1,8%
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 80: Prognose nach Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Platinsensitivität bei ED Erguss	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
ja	16,382	3,030	10,443	22,320
nein	5,724	1,409	2,962	8,485
Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 81: Signifikanztest zur Prognose nach Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	28,505	1	,000

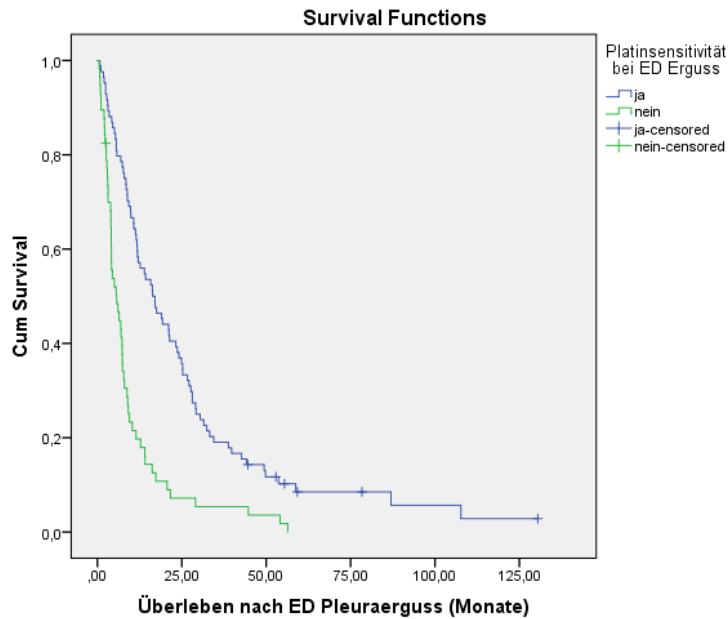


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Tabelle 82: Verteilung von Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Platinsensitivität bei ED Erguss	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	ja	49	44	5	10,2%
	nein	1	1	0	0,0%
	Overall	50	45	5	10,0%
Rezidiv	ja	35	34	1	2,9%
	nein	56	55	1	1,8%
	Overall	91	89	2	2,2%
Overall	Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 83: Prognose nach Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Platinsensitivität bei ED Erguss	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	ja	21,382	4,950	11,680	31,083
	nein	29,079	.	.	.
	Overall	21,382	4,826	11,922	30,841
Rezidiv	ja	9,836	2,004	5,908	13,763
	nein	5,526	1,214	3,146	7,907
	Overall	7,336	,934	5,505	9,166
Overall	Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 84: Signifikanztest zur Prognose nach Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura		Chi-Square	df	Sig.
Primär	Log Rank (Mantel-Cox)	,003	1	,953
Rezidiv	Log Rank (Mantel-Cox)	5,539	1	,019
Pooled ^a	Log Rank (Mantel-Cox)	5,216	1	,022

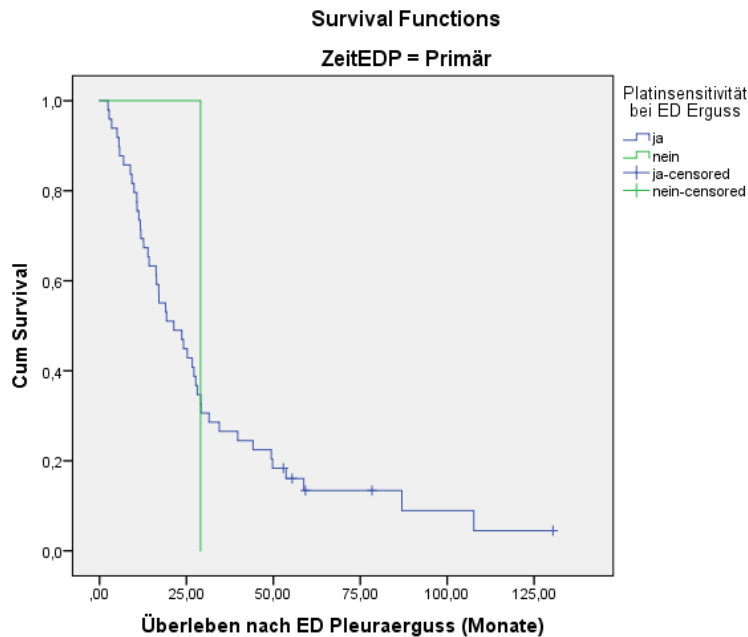


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

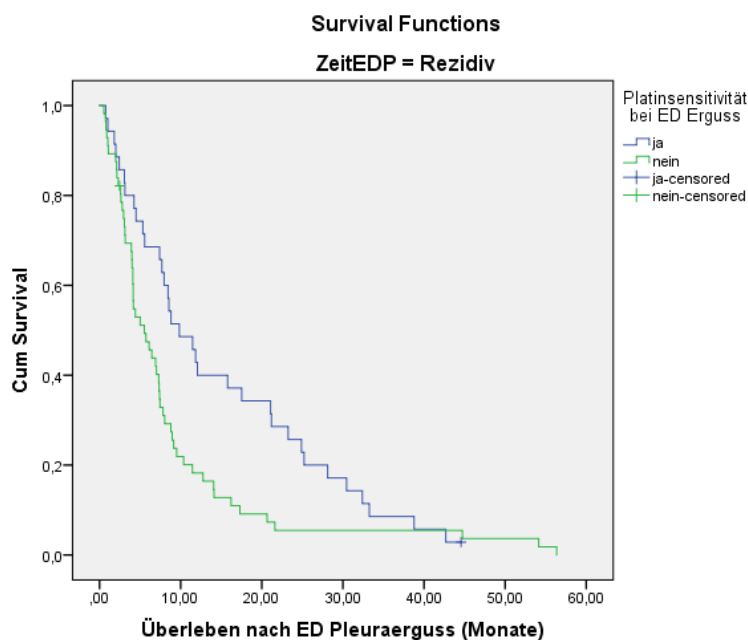


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Platinsensitivität bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.9.7 Überlebenszeitanalyse nach Vorhandensein von Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Betrachtet man die mittlere Überlebenszeit ab der Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Fernmetastasen zu diesem Zeitpunkt, so beträgt das Überleben 9,1 Monate ab dem Auftreten des Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose, wenn weitere Fernmetastasen vorhanden waren und 11,3 Monate, wenn keine weiteren Fernmetastasen zu diesem Zeitpunkt vorlagen. Die mittleren Überlebenszeiten mit zusätzlichem Bezug zum Zeitpunkt des Auftretens des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose können der Tabelle 89 entnommen werden.

Tabelle 85: Verteilung von Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Fernmetastasen	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
ja	72	70	2	2,8%
nein	69	64	5	7,2%
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 86: Prognose nach Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Fernmetastasen	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
ja	9,145	1,176	6,839	11,450
nein	11,283	1,815	7,726	14,840
Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 87: Signifikanztest zur Prognose nach Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,783	1	,376

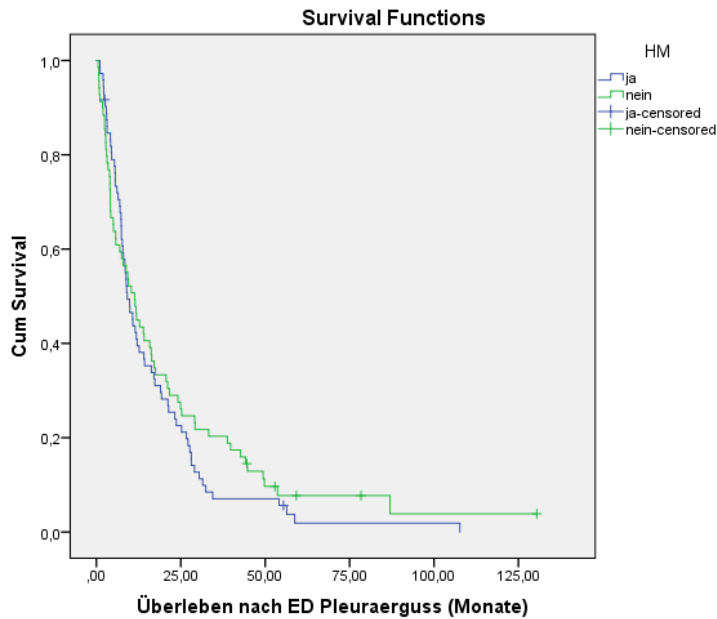


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Tabelle 88: Verteilung von Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Fernmetastasen	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	ja	23	22	1	4,3%
	nein	27	23	4	14,8%
	Overall	50	45	5	10,0%
Rezidiv	ja	49	48	1	2,0%
	nein	42	41	1	2,4%
	Overall	91	89	2	2,2%
Overall	Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 89: Prognose nach Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Fernmetastasen	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	ja	21,382	3,704	14,122	28,641
	nein	24,145	7,686	9,079	39,210
	Overall	21,382	4,826	11,922	30,841
Rezidiv	ja	7,401	,453	6,513	8,289
	nein	5,000	2,079	,926	9,074
	Overall	7,336	,934	5,505	9,166
Overall	Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 90: Signifikanztest zur Prognose nach Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura		Chi-Square	df	Sig.
Primär	Log Rank (Mantel-Cox)	,634	1	,426
Rezidiv	Log Rank (Mantel-Cox)	,000	1	,997
Pooled ^a	Log Rank (Mantel-Cox)	,210	1	,647

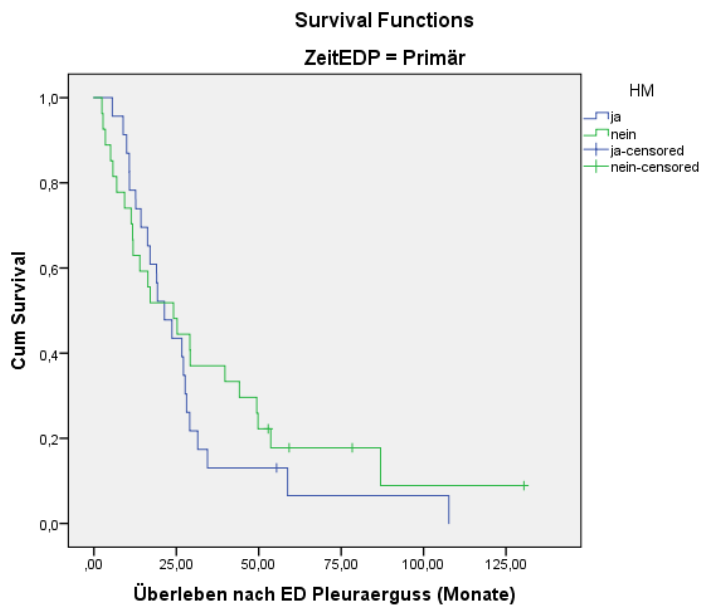


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

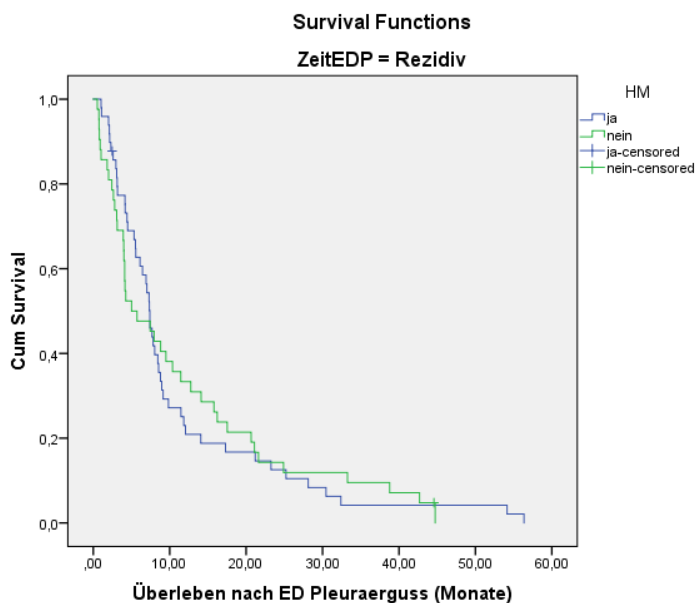


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.9.8 Regressionsanalyse ab Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose

Als signifikante Prognosefaktoren stellten sich nach Durchführung einer multivariaten Regressionsanalyse der Zeitpunkt des Auftretens des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose heraus, sowie die Platinsensibilität, das ECOG-Stadium und das Vorhandensein von Aszites zu diesem Zeitpunkt. So zeigte sich, dass sich das Sterberisiko beim Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv mehr als verdoppelt. Lag eine Platinresistenz zu diesem Zeitpunkt vor, verdoppelte sich das Sterberisiko ebenfalls fast. Lag der ECOG zu diesem Zeitpunkt bei 2/3 vervielfachte sich das Sterberisiko um 1,8 und beim Vorliegen von Aszites vervielfachte sich das Sterberisiko um 2,1. Das Alter der Patientinnen war in der multivariaten Analyse nicht mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert.

Tabelle 91: Zusammenfassung der Fälle für die Regressionsanalyse

		N	Percent
Cases available in analysis	Event ^a	134	95,0%
	Censored	7	5,0%
	Total	141	100,0%
Cases dropped	Cases with missing values	0	0,0%
	Cases with negative time	0	0,0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	0,0%
	Total	0	0,0%
Total		141	100,0%

a. Dependent Variable: Überleben nach ED Pleuraerguss (Monate)

Tabelle 92: Kategorien der Variablen bei der Regressionsanalyse

		Frequency	(1)	(2)	(3)
Fernmetastasen ^b	1=ja	72	1		
	2=nein	69	0		
Platinsensitivität bei ED Erguss ^b	1=ja	84	0		
	2=nein	57	1		
Aszites bei ED Erguss/PK ^b	entfällt	1	1	0	0
	ja	93	0	1	0
	n.d.	16	0	0	1
ECOG bei ED Erguß/PK ^b	nein	31	0	0	0
	1=0/1	57	0	0	
	2=2/3	17	1	0	
Zeitpunkt ED Pleura ^b	9=n.d.	67	0	1	
	0=Primär	50	0		
	1=Rezidiv	91	1		
Symp P ^b	1=ja	116	1		
	2=nein	25	0		
CA125 bei ED Pleura ^b	1=<100	8	0	0	0
	2=100 - 1000	56	1	0	0
	3=>1000	54	0	1	0
	9=n.d.	23	0	0	1

Tabelle 93: Regressionsanalyse

	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
AlterEDP	,781	1,002	,985	1,020
Zeitpunkt ED Pleura	,000	2,378	1,465	3,858
Platinsensitivität bei ED Erguss	,013	1,788	1,133	2,821
CA125 bei ED Pleura	,212			
100 - 1000	,165	1,777	,789	3,998
>1000	,111	1,984	,855	4,606
n.d.	,039	2,659	1,053	6,716
ECOG bei ED Erguß/PK	,089			
2/3	,045	1,829	1,013	3,303
n.d.	,096	1,445	,936	2,230
Symp P	,610	1,158	,659	2,037
Aszites bei ED Erguss/PK	,017			
entfällt	,258	3,380	,410	27,868
ja	,004	2,079	1,257	3,437
n.d.	,875	1,061	,507	2,219
HM	,213	1,273	,871	1,861

4.10 Überlebenszeitanalysen ab Erstdiagnose eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose beim EOC in Abhängigkeit von durchgeführten Therapien

4.10.1 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von Anzahl an Pleurapunktion bzw. Pleurodesen im Krankheitsverlauf

Betrachtet man die gesamte Anzahl an durchgeführten Pleurapunktionen bzw. Pleurodesen im Krankheitsverlauf unserer Patientinnen, so ergibt sich für Patientinnen, die im Verlauf ihrer Erkrankung keine Pleurapunktion oder Pleurodese durchführen lassen mussten, ein Überleben ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose von 8,9 Monaten. Wurde bei den Patientinnen eine der genannten Maßnahmen durchgeführt, so betrug das Überleben 6,4 Monate, bei zwei Maßnahmen 9,3 Monate, bei drei durchgeführten Interventionen 14,1 Monate, bei 4 durchgeführten Pleurapunktionen oder Pleurodesen 16,2 Monate und bei mehr als 4 durchgeführten Pleurapunktionen oder Pleurodesen 23,7 Monate ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose.

Tabelle 94: Verteilung der Punktionen/Pleurodesen

Punktionen gesamt	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
0	17	15	2	11,8%
1	38	36	2	5,3%
2	36	35	1	2,8%
3	27	27	0	0,0%
4	14	12	2	14,3%
5 und mehr	9	9	0	0,0%
Overall	141	134	7	5,0%

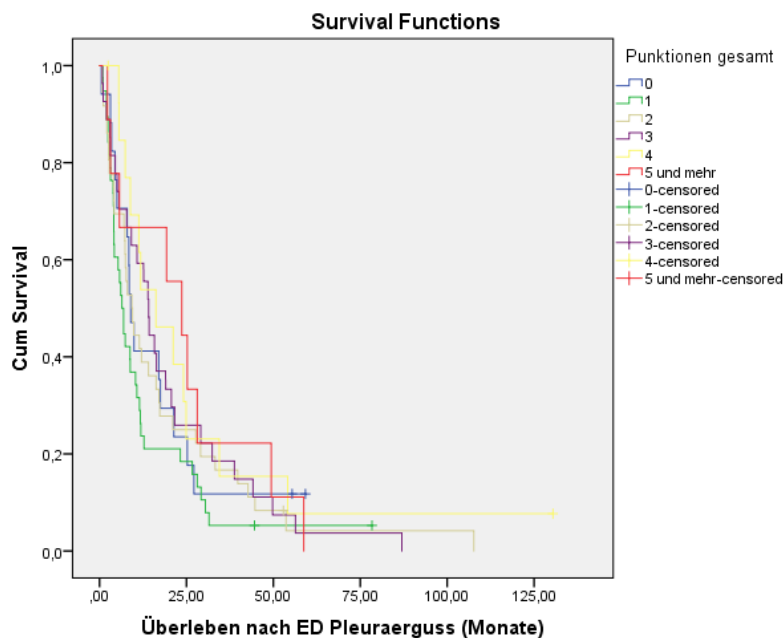
Tabelle 95: Prognose nach Anzahl der Punktionen/ Pleurodesen

Punktionen gesamt	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0	8,947	1,015	6,957	10,938
1	6,447	,887	4,709	8,186
2	9,276	1,604	6,133	12,419
3	14,112	1,395	11,378	16,846
4	16,217	5,932	4,590	27,844
5 und mehr	23,651	6,522	10,868	36,434
Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 96: Signifikanztest zur Anzahl der Punktionen/ Pleurodesen

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,664	1	,103

The vector of trend weights is -5, -3, -1, 1, 3, 5. This is the default.

**Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Anzahl der Pleurapunktionen/ Pleurodesen**

Die mittleren Überlebenszeiten nach der unterschiedlichen Anzahl von durchgeführten Interventionen, wie Pleurapunktionen und Pleurodesen, in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv, können der Tabelle 98 entnommen werden.

Tabelle 97: Verteilung der Anzahl der Punktionen/ Pleurodesen unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Punktionen gesamt	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	0	7	5	2	28,6%
	1	11	10	1	9,1%
	2	9	8	1	11,1%
	3	12	12	0	0,0%
	4	5	4	1	20,0%
	5 und mehr	6	6	0	0,0%
	Overall	50	45	5	10,0%
Rezidiv	0	10	10	0	0,0%
	1	27	26	1	3,7%
	2	27	27	0	0,0%
	3	15	15	0	0,0%
	4	9	8	1	11,1%
	5 und mehr	3	3	0	0,0%
	Overall	91	89	2	2,2%
Overall	Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 98: Prognose nach der Anzahl der Punktionen/ Pleurodesen unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Punktionen gesamt	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	0	21,382	5,685	10,239	32,524
	1	11,711	2,734	6,351	17,070
	2	29,079	2,060	25,042	33,116
	3	14,276	2,108	10,144	18,408
	4	24,145	14,089	,000	51,760
	5 und mehr	25,263	2,719	19,933	30,593
	Overall	21,382	4,826	11,922	30,841
Rezidiv	0	7,961	2,731	2,609	13,312
	1	5,329	1,708	1,981	8,677
	2	7,336	,370	6,610	8,061
	3	9,145	6,186	,000	21,270
	4	11,842	6,234	,000	24,060
	5 und mehr	3,125	,671	1,809	4,441
	Overall	7,336	,934	5,505	9,166
Overall	Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 99: Signifikanztest zur Prognose nach der Anzahl der Punktionen/ Pleurodesen unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Chi-Square	df	Sig.
Primär Log Rank (Mantel-Cox)	4,161	5	,526
Rezidiv Log Rank (Mantel-Cox)	8,107	5	,150
Pooled ^a Log Rank (Mantel-Cox)	4,574	5	,470

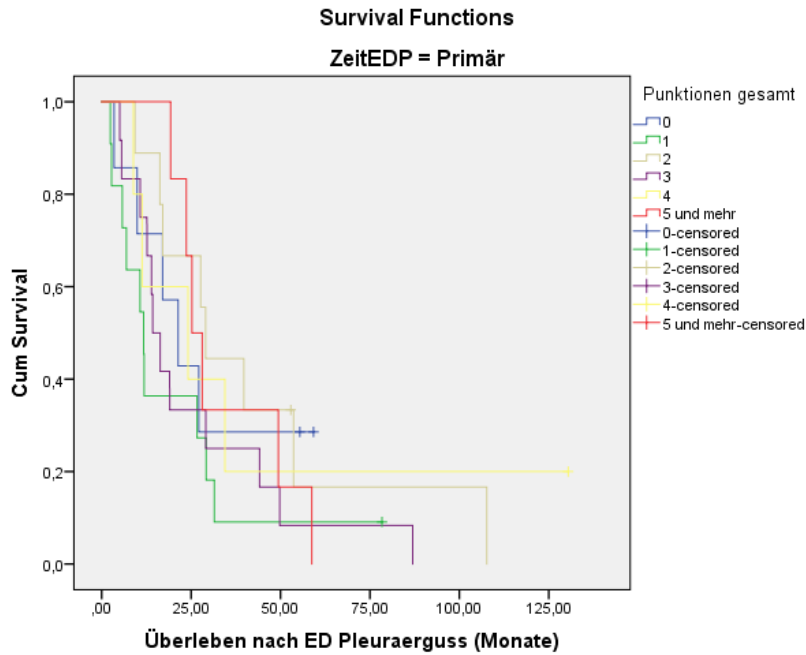


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach der Anzahl der Punktionen/ Pleurodesen bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

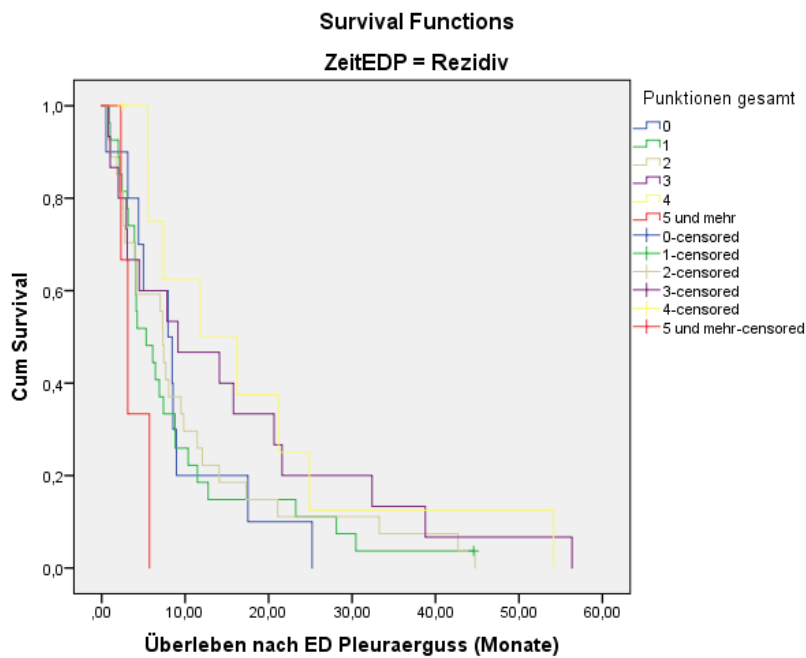


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach der Anzahl der Punktionen/ Pleurodesen bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.10.2 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Art der Intervention

Bei allen Patientinnen unseres Kollektives, die keine thorakoskopische oder chemische Pleurodese im Laufe ihrer Erkrankung erhalten haben (n=58), lag das mittlere Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei

9,9 Monaten. Frauen mit einer Pleurodese jeglicher Form (n=83) überlebten im Mittel ebenfalls 9,8 Monate.

Tabelle 100: Verteilung der Pleurodesen

Pleurodese	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
nein	58	52	6	10,3%
ja	83	82	1	1,2%
Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 101: Prognose nach Pleurodesen

Pleurodese	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
nein	9,934	1,858	6,293	13,576
ja	9,836	1,561	6,776	12,895
Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 102: Signifikanztest zur Prognose nach Pleurodesen

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,659	1	,103

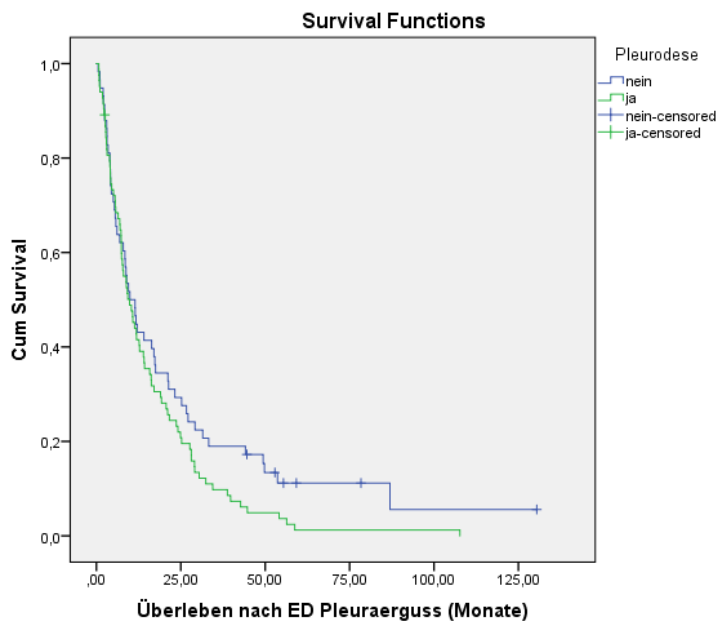


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Pleurodesen

Im Vergleich dazu können die mittleren Überlebenszeiten der Patientinnen mit und ohne durchgeführter Pleurodese, in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv, der Tabelle 104 entnommen werden.

Tabelle 103: Verteilung der Pleurodesen unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Pleurodese	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	nein	24	19	5	20,8%
	ja	26	26	0	0,0%
	Overall	50	45	5	10,0%
Rezidiv	nein	34	33	1	2,9%
	ja	57	56	1	1,8%
	Overall	91	89	2	2,2%
Overall	Overall	141	134	7	5,0%

Tabelle 104: Prognose nach Pleurodesen unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Pleurodese	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	nein	27,138	6,184	15,017	39,259
	ja	17,072	3,187	10,826	23,319
	Overall	21,382	4,826	11,922	30,841
Rezidiv	nein	6,118	2,517	1,184	11,053
	ja	7,336	,592	6,174	8,497
	Overall	7,336	,934	5,505	9,166
Overall	Overall	9,934	1,153	7,673	12,195

Tabelle 105: Signifikanztest zur Prognose nach Pleurodesen unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Chi-Square	df	Sig.
Primär Log Rank (Mantel-Cox)	4,588	1	,032
Rezidiv Log Rank (Mantel-Cox)	,245	1	,621
Pooled ^a Log Rank (Mantel-Cox)	,746	1	,388

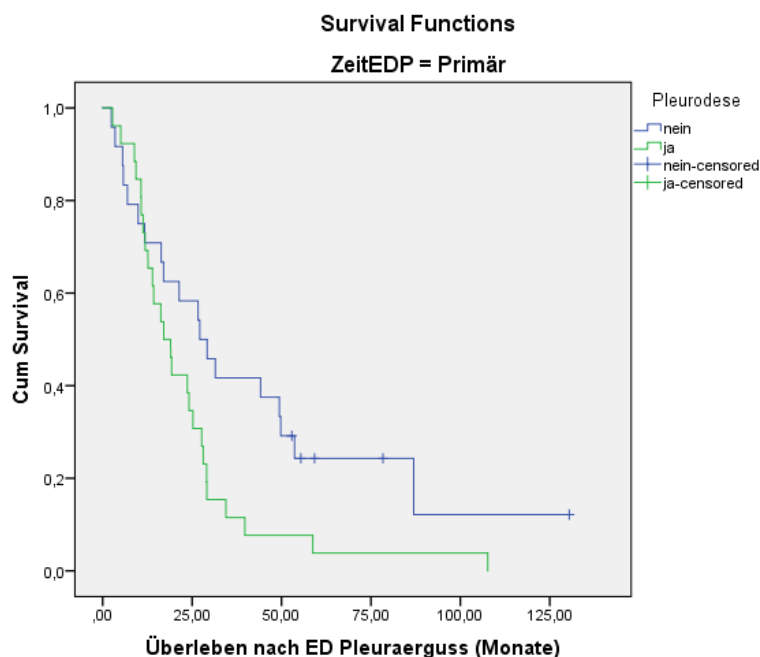


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Pleurodesen bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

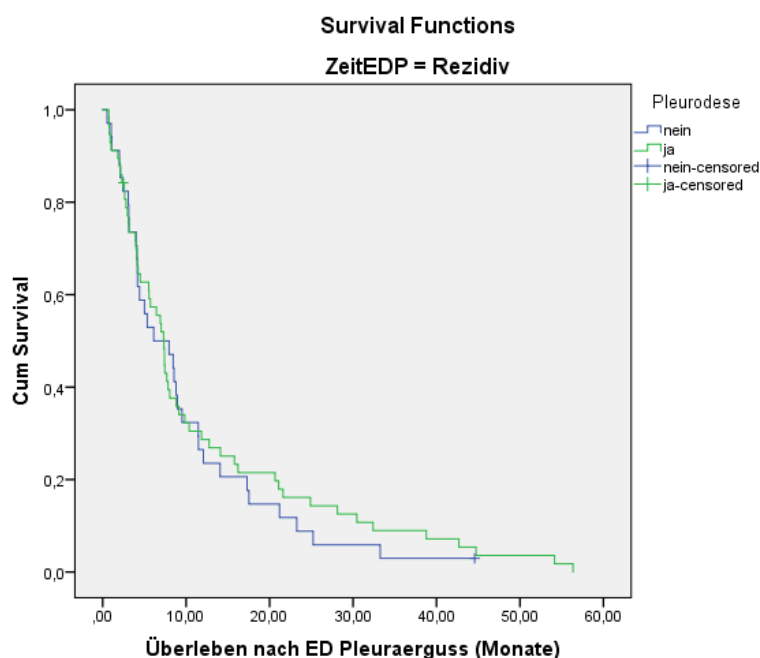


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach Pleurodesen bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.10.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der ersten gültigen Maßnahme

Das Überleben der Patientinnen, die mindestens eine Punktion oder Pleurodese erhalten haben, lag ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei 9,8 Monaten. War als erste gültige Maßnahme bei unseren Patientinnen eine Pleurodese durchgeführt worden, so lag das mittlere Überleben ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei 8,9 Monaten. Wurde als erste gültige Maßnahme eine Pleurapunktion durchgeführt, so lag das mittlere Überleben ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei 11,5 Monaten.

Tabelle 106: Verteilung der Patientinnen nach der 1. gültigen Maßnahme

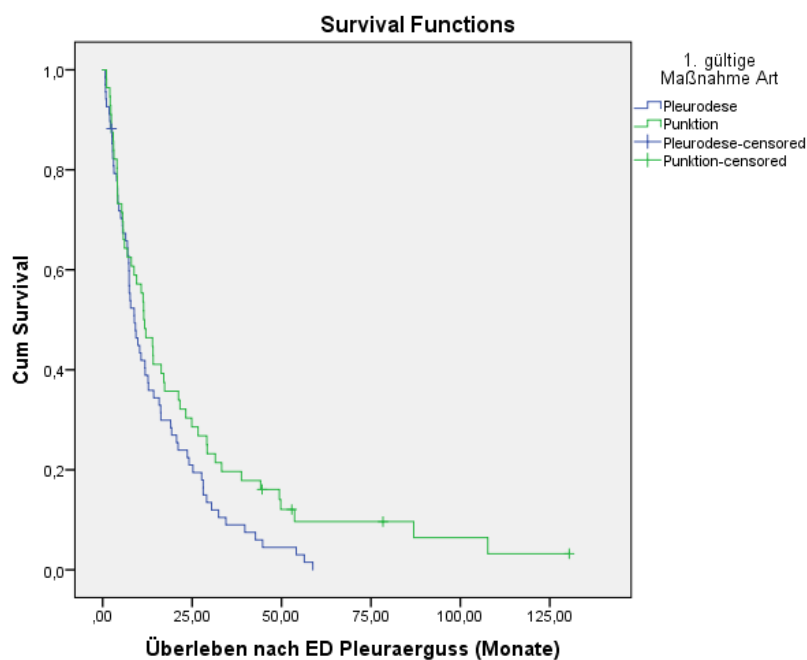
1. gültige Maßnahme Art	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Pleurodese	68	67	1	1,5%
Punktion	56	52	4	7,1%
Overall	124	119	5	4,0%

Tabelle 107: Prognose in Abhängigkeit von der 1. gültigen Maßnahme

1. gültige Maßnahme Art	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Pleurodese	8,882	1,401	6,136	11,627
Punktion	11,480	1,969	7,620	15,340
Overall	10,362	1,247	7,917	12,807

Tabelle 108: Signifikanztest zur Prognose in Abhängigkeit von der 1. gültigen Maßnahme

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,570	1	,059

**Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose in Abhängigkeit von der 1. gültigen Maßnahme**

Unterscheidet man die mittleren Überlebenszeiten nach der 1. gültigen Maßnahme in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv, so ergeben sich folgende Werte.

Tabelle 109: Verteilung der Patientinnen nach der 1. gültigen Maßnahme unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	1. gültige Maßnahme Art	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	Pleurodese	20	20	0	0,0%
	Punktion	23	20	3	13,0%
	Overall	43	40	3	7,0%
Rezidiv	Pleurodese	48	47	1	2,1%
	Punktion	33	32	1	3,0%
	Overall	81	79	2	2,5%
Overall	Overall	124	119	5	4,0%

Tabelle 110: Prognose nach der 1. gültigen Maßnahme unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	1. gültige Maßnahme Art	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	Pleurodese	19,013	3,384	12,381	25,645
	Punktion	29,112	9,693	10,114	48,110
	Overall	23,651	5,370	13,127	34,176
Rezidiv	Pleurodese	7,303	,542	6,239	8,366
	Punktion	6,118	2,644	,936	11,301
	Overall	7,303	,847	5,642	8,963
Overall	Overall	10,362	1,247	7,917	12,807

Tabelle 111: Signifikanztest zur Prognose nach der 1. gültigen Maßnahme unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura		Chi-Square	df	Sig.
Primär	Log Rank (Mantel-Cox)	4,776	1	,029
Rezidiv	Log Rank (Mantel-Cox)	,000	1	,983
Pooled ^a	Log Rank (Mantel-Cox)	1,433	1	,231

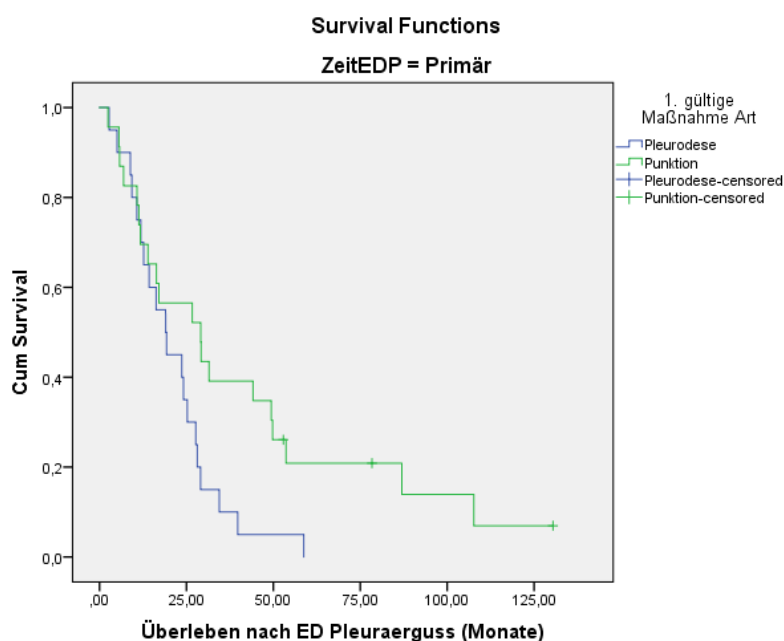


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach der 1. gültigen Maßnahme bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

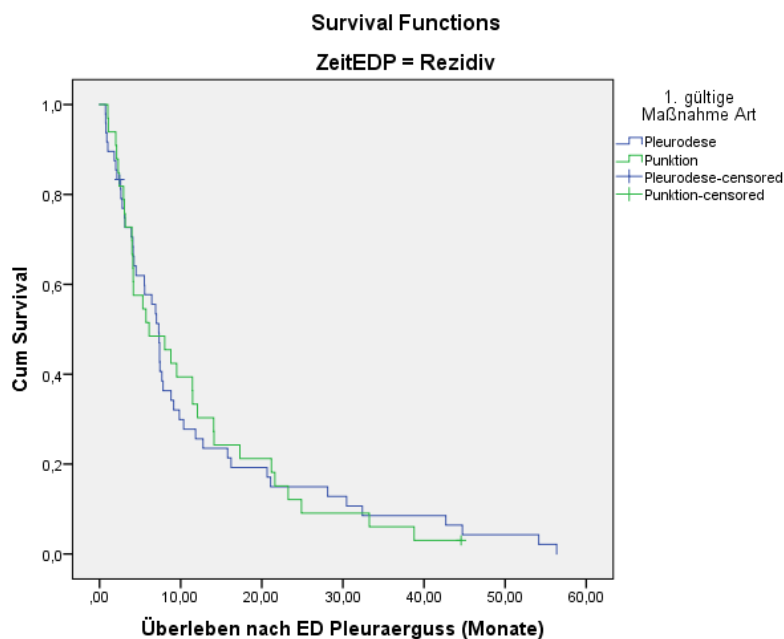


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach der 1. gültigen Maßnahme bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

4.10.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieeffektivität der ersten gültigen Maßnahme

In unserem Patientinnenkollektiv trat im Mittel nach 3,8 Monaten ein Rezidiverguss nach der ersten gültigen Maßnahme auf. Diejenigen Patientinnen, welche nach der ersten gültigen Therapiemaßnahme für einen Pleuraerguss mindestens fünf Monate keinen Rezidiverguss aufwiesen, hatten eine Überlebenszeit ab Diagnosestellung des malignen Pleuraergusses von 16,4 Monaten. Im Gegensatz dazu lebten die Patientinnen, welche nach der ersten Therapiemaßnahme des Pleuraergusses nach weniger als fünf Monaten einen Rezidiverguss entwickelten, nur noch 4,5 Monate. Dieses Ergebnis ist auch statistisch signifikant.

Tabelle 112: Zuordnung der Patientinnen nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme

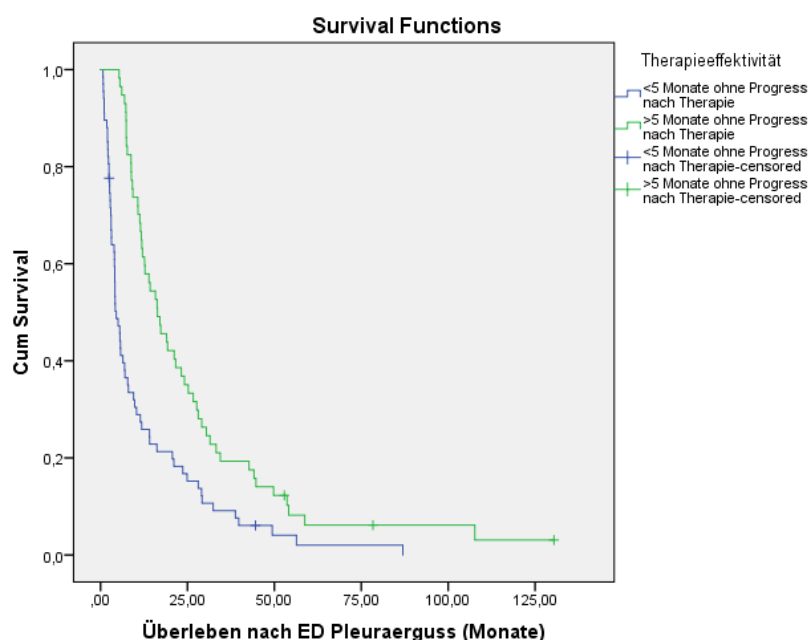
Therapieeffektivität	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
<5 Monate ohne Progress nach Therapie	67	65	2	3,0%
>5 Monate ohne Progress nach Therapie	57	54	3	5,3%
Overall	124	119	5	4,0%

Tabelle 113: Prognose nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme

Therapieeffektivität	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
<5 Monate ohne Progress nach Therapie	4,507	,731	3,074	5,940
>5 Monate ohne Progress nach Therapie	16,382	2,731	11,028	21,735
Overall	10,362	1,247	7,917	12,807

Tabelle 114: Signifikanztest zur Prognose nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	17,751	1	,000

**Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme**

Die Überlebenszeiten für diejenigen Patientinnen, die einen Rezidiverguss nach weniger als 5 Monaten nach Durchführung der 1. gültigen Maßnahme, sowie für die Patientinnen mit einem Rezidiverguss später als 5 Monate nach durchgeführter 1. gültiger Maßnahme in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens des Ergusses, zum Zeitpunkt der Primärdiagnose versus im Rezidiv, sind der Tabelle 116 zu entnehmen.

Tabelle 115: Zuordnung der Patientinnen nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Therapieeffektivität	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Primär	<5 Monate ohne Progress nach Therapie	11	11	0	0,0%
	>5 Monate ohne Progress nach Therapie	32	29	3	9,4%
	Overall	43	40	3	7,0%
Rezidiv	<5 Monate ohne Progress nach Therapie	56	54	2	3,6%
	>5 Monate ohne Progress nach Therapie	25	25	0	0,0%
	Overall	81	79	2	2,5%
Overall	Overall	124	119	5	4,0%

Tabelle 116: Prognose nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Therapieeffektivität	Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Primär	<5 Monate ohne Progress nach Therapie	28,092	12,839	2,929	53,256
	>5 Monate ohne Progress nach Therapie	19,013	5,489	8,254	29,772
	Overall	23,651	5,370	13,127	34,176
Rezidiv	<5 Monate ohne Progress nach Therapie	4,145	,138	3,874	4,416
	>5 Monate ohne Progress nach Therapie	12,072	3,013	6,167	17,978
	Overall	7,303	,847	5,642	8,963
Overall	Overall	10,362	1,247	7,917	12,807

Tabelle 117: Signifikanztest zur Prognose nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme unterteilt nach Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose versus im Rezidiv

Zeitpunkt ED Pleura	Chi-Square	df	Sig.
Primär Log Rank (Mantel-Cox)	,255	1	,614
Rezidiv Log Rank (Mantel-Cox)	8,699	1	,003
Pooled ^a Log Rank (Mantel-Cox)	7,700	1	,006

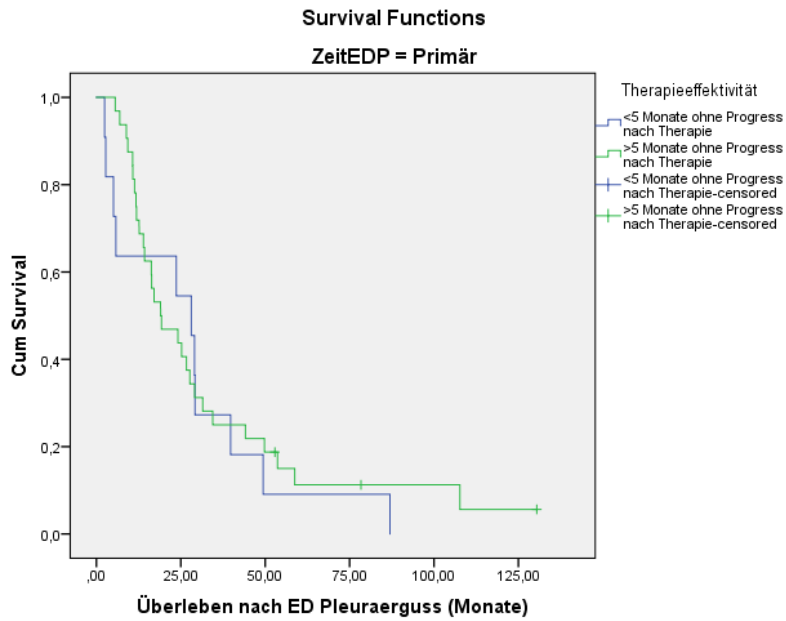


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zur Prognose nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose bei der Primärdiagnose

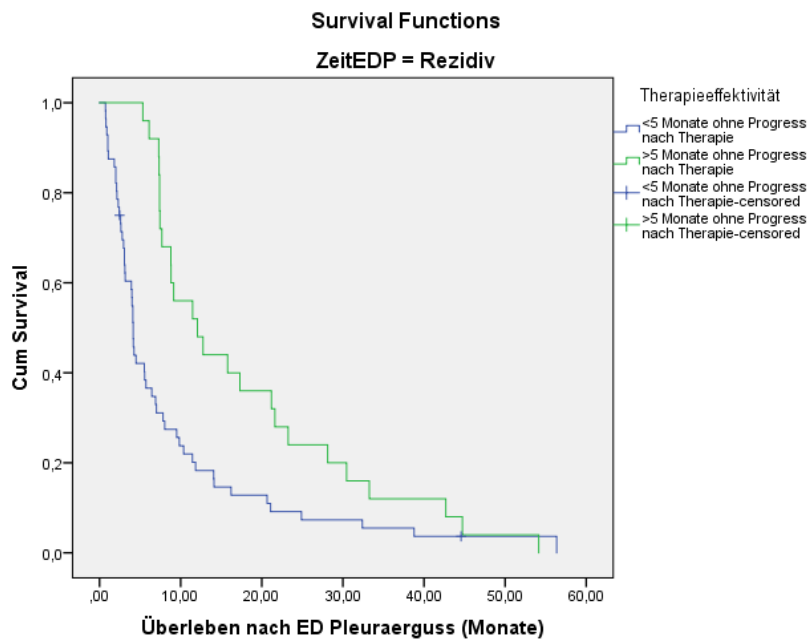


Abbildung 50: Kaplan-Meierkurve zur Prognose nach der Therapieeffektivität < oder > 5 Monate nach der 1. gültigen Maßnahme bei Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Rezidiv

5 Diskussion

Das Ovarialkarzinom ist das dritthäufigste Genitalkarzinom der Frau und stellt unter den gynäkologischen Tumoren die häufigste Todesursache dar. Maligne Pleuraergüsse bzw. eine Pleurakarzinose eines EOC sind relativ selten und Informationen zu diesem Thema nur in sehr begrenztem Ausmaß vorhanden. Ziel dieser Arbeit ist es, die Krankheitsverläufe von Patientinnen mit malignen Pleuraergüssen bzw. Pleurakarzinose eines EOC retrospektiv zu analysieren, um mehr Informationen vor allem auch über die prognostische Relevanz von malignen Pleuraergüssen bzw. der Pleurakarzinose zu erlangen.

Das von uns präsentierte Kollektiv ist aktuell mit 141 Patientinnen die weltweit größte untersuchte Kohorte von Frauen mit EOC und malignen Pleuraergüssen bzw. Pleurakarzinose. Bisher war mit 89 Frauen die größte Subgruppe von Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bei Ovarialkarzinom in der Studie von Akahira zu finden (Akahira et al. 2001).

Im Folgenden sollen die Unterschiede und Gemeinsamkeiten unseres Kollektivs im Vergleich zu Patientinnen, welche an einem EOC ohne malignem Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose erkrankt sind, unter Berücksichtigung prognostischer Faktoren herausgearbeitet werden.

5.1 *Analysen des Patientinnenkollektivs und der Krankheitsverläufe*

In der vorliegenden Arbeit beträgt das mittlere Alter des Patientinnenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines EOC 57,1 Jahre. Dieser Diagnosezeitpunkt entspricht dem in der Literatur berichteten Altersgipfel von etwa 60 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms (Fotopoulou et al. 2009, Sehouli et al. 2003).

In unserer Patientengruppe unterscheidet sich die Häufigkeitsverteilung der einzelnen FIGO-Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC kaum von den in der Literatur angegebenen Werten für das Ovarialkarzinom (Carnino et al. 1997, Chen et al. 1983, Grospietsch et al. 1986, Junor et al. 1999, Kanazawa et al. 1999, Tsuruchi et al. 1993). Das FIGO-Stadium zur Primärdiagnose war auch in unserer Arbeit ein prognostisch signifikanter Faktor.

Neben dem malignen Pleuraerguss bzw. der Pleurakarzinose traten in unserem Patientinnenkollektiv bei 51,1% weitere Fernmetastasen im gesamten Krankheitsverlauf auf,

im Vergleich mit der Studie von Dauplat, bei der in 38% der Ovarialkarzinomfälle Fernmetastasen gefunden wurden, und Cormio, der eine Fernmetastasierungsrate bei Ovarialkarzinomen von 30% angibt (Cormio et al. 2003, Dauplat et al. 1987). Dementsprechend ist die Fernmetastasierungsrate in unserem Patientinnenkollektiv deutlich höher als bei EOC-Patientinnen im Allgemeinen. Wir sehen hier einen ersten Hinweis für einen aggressiveren Tumortyp mit einem höheren Fernmetastasierungspotential in Zusammenhang mit Patientinnen mit Auftreten eines malignen Pleuraergusses oder einer Pleurakarzinose.

In unserer Studie war der Hauptanteil der histologischen Subtypen bei 90,7% der Patientinnen serös-papillär. Vergleicht man diese Angaben mit den Daten zu histologischen Subtypen des EOC in der allgemeinen Literatur mit 50-78% seröser, 8-21% endometrioider und 1-14% muzinöser Ovarialkarzinome (Burghardt et al. 1986, di Re et al. 1996, Eisenkop et al. 1992, Oberaigner et al. 2012, Schmidt-Matthiesen et al. 2000, Wiltshaw et al. 1985), so ist dieser deutlich höher. Interessanterweise konnte in der Arbeit von Diaz et al (Diaz et al. 2010), in der ausschließlich Patientinnen mit einem malignen Pleuraerguss bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms (n=42) untersucht wurden, eine ähnliche Beobachtung gemacht werden. Hier lag der Anteil an serös-papillären Ovarialkarzinomen im Gegensatz zu Literaturangaben bei 92,9%. Auch hier sehen wir einen Hinweis für einen speziellen, dem Pleuraerguss zu Grunde liegenden Tumortyp mit einer vornehmlich serösen Histologie.

Vergleicht man die Daten zum Grading, so trat in unserem Patientinnenkollektiv in 73,0% der Fälle ein schlecht differenziertes G3-Karzinom auf. Dies konnte ebenfalls in der Arbeit von Diaz et al (Diaz et al. 2010) dargestellt werden (95%). Es scheint also, dass eine seröse Histologie einhergehend mit einem schlechten Grading, also einem serösen high grade Karzinom, häufiger mit malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose assoziiert ist. Insgesamt gesehen spricht dies aus unserer Sicht für einen zu Grunde liegenden speziellen Tumortyp mit einer schlecht differenzierten serösen Histologie und einem hohen Fernmetastasierungspotential. Wir denken, dass es sich anlehnend an schon erfolgte Untersuchungen in unserem Hause (Braicu et al. 2011, Pils et al. 2012) um einen aggressiveren zu Grunde liegenden Tumor handelt. In diesen genannten Untersuchungen konnte schon gezeigt werden, dass schlecht differenzierte Karzinome eine kürzere Rezidivzeit und ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben haben (Braicu et al. 2011). Die Pils-Daten zeigten, dass sich innerhalb der Gruppe der schlecht differenzierten serösen Karzinome zwei

unterschiedliche molekulare Subtypen mit einem unterschiedlichen Genexpressionsprofil und deutlich unterschiedlichen Überlebensraten nachweisen ließen (Pils et al. 2012). Für einen aggressiveren zu Grunde liegenden Tumortyp bei Patientinnen mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose beim EOC spricht auch, dass das Gesamtüberleben unserer Patientinnen mit nur 31,4 Monaten im Vergleich zu den Gesamtüberlebenszeiten in anderen Studien am Kollektiv der Patientinnen der Charité und zu Gesamtüberlebenszeiten von Patientinnen in großen europäischen Studien relativ niedrig ist (du Bois et al. 2010, Fotopoulou et al. 2010, Sehouli et al. 2009, Sehouli et al. 2008).

Zur weiteren Differenzierung dieses speziellen aggressiveren Tumortyps sind weitere Forschungen, auch auf molekularbiologischer Ebene, nötig.

Bei 79,3% der Patientinnen unseres Kollektivs war in der Primärsituation Aszites nachweisbar. Jedoch gab es auch sechs Patientinnen im Stadium FIGO IV a, bei denen trotz intraoperativen Nachweises einer Pleurakarzinose kein Aszites bei der Erstdiagnose des EOC nachgewiesen werden konnte. Auch beim Auftreten eines malignen Pleuraergusses oder einer Pleurakarzinose gab es nur bei 75,0% der Patientinnen einen Aszitesnachweis. Aus diesem Grund scheint dem Vorhandensein von Aszites in der Primärsituation oder im weiteren Krankheitsverlauf nicht das Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose zwingend zu Grunde zu liegen.

68 Patientinnen (48,2%) unseres Kollektivs hatten primär einen histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenbefall, 24 (17,0%) waren nodal negativ. Ein maligner Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose trat im gesamten Krankheitsverlauf also auch bei Patientinnen auf, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nodalnegativ waren. Zudem hatten wir auch eine Patientin im FIGO-Stadium IV a bei der Erstdiagnose des EOC, bei der im Rahmen der Primäroperation 25 pelvine und 5 paraaortale Lymphknoten entfernt wurden, die histologisch negativ waren. Der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC muss nicht zwingend für das Entstehen eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose beim EOC, sowohl bei Erstdiagnose dessen, als auch im weiteren Krankheitsverlauf positiv sein.

Der postoperative Tumorrest wird nach aktueller Expertenmeinung als stärkster unabhängiger Prognoseparameter für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom angesehen (Bristow et al. 2002, Polterauer et al. 2012, Sehouli et al. 2009a). Wir konnten dies auch in unserem

Patientinnenkollektiv mit insgesamt 50 Patientinnen für das Stadium IV a und IV b belegen. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten der postoperativen Tumorfreiheit. Dies konnten an diesem großem Patientenkollektiv viele Autoren bestätigen, die diesen Vorteil der makroskopischen Tumorfreiheit nach Primäroperation auch im Stadium FIGO IV sehen (Akahira et al. 2001, Bristow et al. 1999, Bristow et al. 2002, Escayola et al. 2015, Polterauer et al. 2012, Sehouli et al. 2009a, Ataseven et al. 2016).

Betrachtet man nun die Krankenhausverweildauer im Rahmen der Erstoperation in Zusammenhang mit den FIGO-Stadien, so lässt sich eine deutlich kürzere Verweildauer im Stadium FIGO III (21,32 Tage) im Vergleich zum Stadium IV in unserem Patientinnenkollektiv feststellen. Unterteilt man das Stadium IV noch einmal, so ergibt sich die längste Krankenhausverweildauer für die Patientinnen im Stadium IV a (27,89 Tage), was wir mit einem aus dem malignen Pleuraerguss bzw. der Pleurakarzinose resultierenden sehr schlechten Allgemeinzustand (Basso et al. 2012) in Zusammenhang bringen. An der längeren Krankenhausverweildauer zeigt sich, dass die Behandlung eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose hohe Anforderungen nicht nur an die behandelnden gynäkologischen Onkologen, sondern auch an die interdisziplinäre Zusammenarbeit stellt, die mehr Zeit in Anspruch nimmt.

97,9% unserer Patientinnen wurden adjuvant chemotherapeutisch leitliniengerecht nach den Kriterien des Qualitätssicherungsprogramm der AGO von 2005 in der Primärsituation behandelt. Dies liegt über dem deutschen Durchschnitt, wie im Qualitätssicherungsprogramm der AGO von 2005 gezeigt (du Bois 2005) und zeigt, dass unser Patientinnenkollektiv nicht durch eine womöglich schlechtere Primärbehandlung der Tumorerkrankung belastet ist.

5.2 Analyse der Situation bei Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose

Unseren Untersuchungen zu Folge liegt die Inzidenz des malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose bei Patientinnen mit EOC bei 7,2%, vergleichbar mit den Angaben in der Literatur (Cormio et al. 2003). Die Inzidenz eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose bei Patientinnen mit EOC bei der Primärdiagnose in unserem Haus liegt bei 9,4%. Im Mittel trat der maligne Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose nach 2/3 des gesamten Krankheitsverlaufes auf, was im Mittel nach 25 Monaten der Fall war.

Betrachtet man die Lokalisation von malignen Pleuraergüssen, so konnten wir in unserem Patientinnenkollektiv eine Verteilung zu gleichen Anteilen rechts bzw. links feststellen. Das in der Literatur beschriebene hauptsächlich rechtsseitige Vorkommen (Cohen-Mouly et al. 2009, Diaz et al. 2010) eines malignen Pleuraergusses konnte somit mit unseren Daten nicht bestätigt werden. Dies trifft höchstens tendenziell für das erste Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose zu. Im Unterschied dazu wurde bei den Pleurakarzinosepatientinnen in 58,8% der Fälle eine rechtsseitige Pleurakarzinose diagnostiziert, wobei intraoperativ häufig nur auf der rechten Seite eine Eröffnung der Pleurahöhle vorgenommen wurde und Angaben zur linken Thoraxhälfte nicht gemacht wurden.

82,3% der Patientinnen waren zum Zeitpunkt des ersten Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose symptomatisch, wobei die Patientinnen insbesondere über Dyspnoe, Husten und eine Allgemeinzustandsverschlechterung klagten. Dies zeigt sich auch im schlechteren ECOG unserer Patientinnen zum Zeitpunkt des Auftretens des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose (ECOG von 2+3 bei 23%) im Vergleich zum ECOG zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC (ECOG von 2+3 bei 15,4%). Diese Ergebnisse bestätigen Lebensqualitätsuntersuchungen bei Pleuraergusspatienten (Basso et al. 2012). Im Rahmen der Symptom Benefit Studie wurde Dyspnoe auch als wichtiger Faktor für die Lebensqualität bei Ovarialkarzinompatientinnen unter Chemotherapie identifiziert, ohne das hier weiter auf die speziellen Ursachen und Auswirkungen der Dyspnoe bei Ovarialkarzinompatientinnen eingegangen wurde (King et al. 2014).

Der größte Teil der malignen Pleuraergüsse bzw. der Pleurakarzinose wurden mittels einer Röntgen-Thorax-Untersuchung oder einer CT-Thorax-Untersuchung diagnostiziert. In 82 Fällen konnte die Diagnose des malignen Pleuraergusses zytologisch bzw. in 15 Fällen die Pleurakarzinose sogar histologisch bestätigt werden. Bei 42 Patientinnen (33,9%) konnten keine malignen Zellen im Pleurapunktat nachgewiesen werden, aber negative Zytologien werden in der Literatur mit einem Auftreten von bis zu 50% bei bekannter maligner Grunderkrankung und Auftreten eines Pleuraergusses beschrieben (Heffner et al. 2008). Bei Ovarialkarzinomen wurde hier postuliert, dass 40%-69% der zytologisch negativen Patientinnen dennoch eine Pleurakarzinose aufweisen, so dass die positive Zytologie kein

sicherer Indikator für eine Pleurakarzinose zu sein scheint (Escayola et al. 2015). Aus unserer Sicht müßte die aktuelle FIGO Klassifikation entsprechend überdacht werden.

Therapeutisch wurde ein maligner Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose neben der Behandlung der Grunderkrankung durch Pleurapunktionen, Pleurodesen und operative Entfernungen angegangen. Im Schnitt haben die Patientinnen unseres Kollektivs 1,3 Pleurapunktionen und 0,8 Pleurodesen erhalten. Des Weiteren wurde in 14 Fällen eine operative Entfernung der Pleurakarzinoseanteile vorgenommen. Dabei haben die Patientinnen mit einer längeren Überlebenszeit nach Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auch mehr Behandlungen erfahren. Die Rezidivhäufigkeiten nach einer Punktion (47,1%) und die Rezidivhäufigkeiten nach einer Pleurodese (47,8%) waren in unserem Patientinnenkollektiv vergleichbar. Jedoch war das Pleuraerguss-rezidivfreie Intervall nach einer Pleurodese mit 3 Monaten erwartungsgemäß länger als nach einer Punktion, wo ein Rezidiv des Ergusses nach 1,4 Monaten eintrat. Besonderes Augenmerk haben wir auf die erste gültige Maßnahme gelegt. Hier zeigte sich ein Rezidiverguss nach einer Pleurodese oder Punktion als erster gültiger Maßnahme im Mittel nach 3,9 Monaten.

Ein komplettes Ansprechen auf die multimodale Therapie nach Abschluss der Primärtherapie konnte auch bei den Patientinnen mit einem primär aufgetretenen malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose in 60% erreicht werden. Im Gegensatz dazu betrug das Ansprechen des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die durchgeführten Therapien in der Rezidivsituation nur noch 2,5%. Dies zeigt, dass die Behandlung eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose, je früher dieser im Krankheitsverlauf auftritt, desto erfolgreicher ist. Hier liegt unserer Meinung nach der Grund für das längere Überleben nach der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose der Patientinnen mit dem frühen Auftreten des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose. Ursächlich sehen wir dafür die zu Beginn der Krebserkrankung meist noch guten Reserven der Patientinnen zur Therapiefähigkeit die sich auch im besseren Performance Status zeigt. Aber auch die erhöhte Bereitschaft von Ärzten, multimodale Konzepte in der Primärsituation anzubieten, im Gegensatz zu einer fortgeschrittenen Therapielinie, könnte hier eine Rolle spielen.

5.3 Analyse der Überlebenszeiten nach Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose

Die Prognose nach dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose ist äußerst schlecht. Dabei lag das Überleben im Mittel in unserem Patientinnenkollektiv bei 9,9 Monaten. Im Literaturvergleich beschreibt Cormio et al ebenfalls eine Überlebenszeit von nur 9 Monaten nach Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose (Cormio et al. 2003), sowie Dauplat eine Überlebenszeit von 6 Monaten (Dauplat et al. 1987). Die äußerst schlechte Prognose nach dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose wird besonders deutlich, wenn man die Überlebenszeiten aller EOC-Patientinnen unserer Einrichtung im Beobachtungszeitraum nach dem Auftreten von anderen Fernmetastasen vergleicht. Zum Beispiel liegt das Überleben nach dem Auftreten von ossären Metastasen auch bei 13,8 Monaten (Schotters 2012) und nach dem Auftreten von singulären Hirnmetastasen sogar bei 18 Monaten (Sehouli et al. 2010a). Wir postulieren, dass das äußerst schlechte Überleben unserer Patientinnen neben der aggressiveren Tumorart auch aus einem Pleuraerguss-bedingten schlechten Performancestatus resultiert. Der Performancestatus ist ein akzeptierter Prognosefaktor bei Malignomen im Allgemeinen und auch beim Ovarialkarzinom (Akahira et al. 2001, Cormio et al. 2003, du Bois 2005, Carey et al. 2008). Dies zeigt sich auch bei den Überlebenszeiten unserer Patientinnen abhängig vom ECOG, wobei die Patientinnen mit einem ECOG 0-1 15,8 Monate, aber die Patientinnen mit einem ECOG 2-3 nur noch 7,7 Monate nach dem Auftreten eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose überlebten. Dies ist in der multivarianten Analyse ein statistisch signifikanter Faktor.

Bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose im Krankheitsverlauf konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass die Platinsensitivität zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine wichtige Rolle spielt. Die Patientinnen im platinsensiblen Intervall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose überlebten noch 16,4 Monate, die Patientinnen im platinresistenten Intervall nur noch 5,7 Monate. In der multivarianten Analyse war dies der wichtigste Faktor. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Behandlung eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose, je früher dieser im Krankheitsverlauf auftritt, desto erfolgreicher ist. Aber der Aussage von Cormio et al (Cormio et al. 2003), dass eine kürzere metastasenfremde Zeit im Verlauf des Ovarialkarzinoms die Prognose der Patientinnen insgesamt verbessert, können wir nicht zustimmen, denn die Überlebenszeit ab Diagnose des

malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose ist zwar umso länger, desto früher dieser im Erkrankungsverlauf auftritt, aber die Gesamtüberlebenszeit ab Erstdiagnose des EOC ist insgesamt deutlich kürzer, desto früher die Metastasen auftreten.

Dies können wir anhand der Daten aus unserem Patientinnenkollektiv belegen, denn traten ein maligner Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose früh im Krankheitsverlauf auf, das heißt bei der Erstdiagnose des EOC, so betrug das mittlere Gesamtüberleben dieser Patientinnen ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose noch 21,4 Monate.

Traten der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose erst später, das heißt im Rezidiv auf, betrug das mittlere Überleben nur noch 7,3 Monate. In der multivarianten Analyse war dies ebenfalls ein wichtiger Faktor.

Neben dem ECOG und dem Zeitpunkt des Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose im Krankheitsverlauf, sowie die Platinsensitivität zu diesem Zeitpunkt, haben wir einen weiteren wichtigen Prognosefaktor in unserem Kollektiv identifizieren können. So hat sich die Effektivität der palliativen Therapie des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose auf die Überlebenszeit ab Diagnose des Pleuraergusses signifikant ausgewirkt. Es zeigte sich, dass diejenigen Patientinnen, welche nach der ersten gültigen Therapiemaßnahme für einen Pleuraerguss (Pleurodese oder Pleurapunktion) mindestens fünf Monate rezidivfrei bezüglich des malignen Pleuraergusses blieben, was einer durchschnittlichen Chemotherapiedauer entspricht, eine Überlebenszeit ab Diagnosestellung des malignen Pleuraergusses bzw. Pleurakarzinose von überdurchschnittlichen 16,4 Monaten hatten. Im Gegensatz dazu lebten die Patientinnen, welche nach der ersten gültigen Therapiemaßnahme des Pleuraergusses nicht einmal fünf Monate Pleuraerguss-rezidivfrei blieben, also die aktuelle Chemotherapiedauer nicht überstanden, nur noch 4,5 Monate ab der Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose. Dies war nicht abhängig von der Art der Intervention.

Ursächlich dafür halten wir den mit einem unbehandelten oder nicht erfolgreich behandelten malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose assoziierten schlechten Allgemeinzustand, der insbesondere nach einem langen Krankheitsverlauf mit multiplen Chemotherapien oft mit einer Therapieunfähigkeit einhergeht, aber schlimmer noch, oft ein mangelndes Therapieangebot der Ärzte bei Auftreten von malignen Pleuraergüssen bzw. einer Pleurakarzinose angesichts der als infaust eingeschätzten Prognose nach sich zieht.

Wir postulieren, dass hier die Effektivität der palliativen Therapie entscheidend für die Überlebenszeit der Patientinnen ist, da der maligne Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose den Allgemeinzustand der Patientinnen so stark einschränkt, dass eine Therapiefähigkeit oft nicht gegeben ist und nur eine effektive Therapie eines malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose über mindestens fünf Monate Raum für eine adäquate Therapie der Grunderkrankung bietet.

Unsere positiven Daten zeigen die Wichtigkeit einer effektiven palliativen Therapie, die mit einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit von Pulmologen, Radiologen, sowie gynäkologischen und internistischen Onkologen einhergeht. Motiviert durch den gezeigten Überlebensvorteil einer effektiven palliativen Therapie empfehlen wir im klinischen Alltag die Palliation noch weiter in den Bereich der gynäkologischen Onkologie zu integrieren, um diesen positiven Effekt weiter auszubauen. Natürlich muss dies in weiteren Studien und Untersuchungen belegt werden.

5.4 Schlussfolgerungen

Maligne Pleuraergüsse bzw. eine Pleurakarzinose treten regelmäßig bei Patientinnen mit EOC auf (7,2%), sie betreffen also fast jede 14. Frau im Verlauf ihrer Erkrankung, so dass unsere Ergebnisse wichtige Informationen für den klinischen Alltag liefern. Maligne Pleuraergüsse bzw. eine Pleurakarzinose haben, wie bei allen Malignomen, auch bei EOC-Patientinnen eine extrem schlechte Prognose mit einer Gesamtüberlebenszeit ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose von nur 9,9 Monaten. In unserem Patientinnenkollektiv wiesen sie sogar eine schlechtere Prognose als Patientinnen mit einer singulären zerebralen Metastase auf.

Die Überlebenszeit ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose unterscheidet sich stark in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens im Krankheitsverlauf, so ist das mittlere Gesamtüberleben der Patientinnen ab Erstdiagnose des malignen Pleuraergusses bzw. der Pleurakarzinose deutlich länger, wenn der Pleuraerguss bzw. die Pleurakarzinose schon primär auftrat. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem malignen Pleuraerguss bzw. einer Pleurakarzinose bei der Erstdiagnose profitieren die Patientinnen, wenn auch nicht statistisch signifikant, von einer makroskopischen Tumorfreiheit.

Die vorwiegend schlecht differenzierte seröse Histologie bei unseren Patientinnen und eine hohe Fernmetastasierungsrate, sowie die vergleichsweise schlechte Gesamtüberlebenszeit

sprechen insgesamt für einen speziellen aggressiveren zu Grunde liegenden Tumortyp. Zur weiteren Differenzierung dieses speziellen aggressiveren Tumortyps wären Untersuchungen insbesondere auf molekularbiologischer Ebene nötig.

Unsere Daten haben gezeigt, dass maligne Pleuraergüsse bzw. die Pleurakarzinose in 82,3% mit einer typischen Symptomatik einhergehen und mit einem schlechten Performancestatus assoziiert sind. Unseres Erachtens nach führt nicht nur das fortgeschrittene Tumorleiden zu einer schlechten Prognose, sondern auch eine assoziierte limitierte Therapiefähigkeit der Patientinnen in dieser Situation und das darüber hinausgehende mangelnde Therapieangebot der Ärzte angesichts der Prognose, die als aussichtslos interpretiert wird.

Wir konnten, zeigen, dass zusätzlich die Platinsensitivität zum Zeitpunkt des Auftretens eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose, sowie ein besserer ECOG positive prognostische Faktoren sind. Zusätzlich gibt es bei erfolgreicher Palliation mittels Pleurodesen oder Pleurapunktionen sogar einen positiven Einfluss auf das Überleben auch nach Diagnosestellung des malignen Ergusses bzw. der Pleurakarzinose.

Dies zeigt die Wichtigkeit der interdisziplinären, insbesondere palliativen Zusammenarbeit, die Einfluss auf das Überleben der Patientinnen mit EOC hat und Raum für weitere therapeutische Ansätze bezüglich der Grunderkrankung bieten kann.

6 Literaturverzeichnis

- (ATS) ATS Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987:
- Akahira JI, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, Shiromizu K, Kuzuya K, Kamura T, Kikuchi Y, Kodama S, Yamamoto K, Sato S Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001;81:398-403.
- Andrews CO, Gora ML Pleural effusions: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother* 1994;28:894-903.
- Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodriguez Panadero F, Sahn SA Management of malignant pleural effusions. *European Respiratory Journal* 2001;18:402-19.
- Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, du Bois A Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol*. 2016 Feb;140 (2):215-20. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.007. Epub 2015 Dec 12.
- Baker TR, Piver MS Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 1994;10:242-8.
- Basso SM, Mazza F, Marzano B, Santeufemia DA, Chiara GB, Lumachi F Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. Preliminary results. *Anticancer Res* 2012;32:5131-4.
- Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Diane B, Causeret S, Machado A, Collin F, Fraisse J, Cuisenier J Malignant extraovarian endometriosis: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:6-11.
- Bergman F Carcinoma of the ovary. A clinicopathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45:211-31.
- Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, Levenback CF, Schmeler K, Rohren E, Macapinlac HA, Iyer RB Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-44.
- Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, Macfarlane V, Barton D, Blake P, Shepherd JH, Gore ME Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:767-75.
- Bookman MA Standard treatment in advanced ovarian cancer in 2005: the state of the art. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 3:212-20.
- Braicu EI, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Denkert C, Fotopoulou C Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. *Br J Cancer* 2011;105:1818-24.
- Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:278-87.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
- Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocké C Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-7.
- Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315-9.
- Buyss SS, Partridge E, Greene MH, Prorok PC, Reding D, Riley TL, Hartge P, Fagerstrom RM, Ragard LR, Chia D, Izmirlan G, Fouad M, Johnson CC, Gohagan JK, PLCO

- Project Team Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1630-9.
- Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008Jan;108 (1):100-5. Epub 2007 Oct24.
- Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997;65:467-72.
- Chang KH, Lee JP, Ryu HS Rare case of stage IA epithelial ovarian cancer with bone as the first site of recurrent metastasis. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:322-6.
- Chen SS, Lee L Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983;16:95-100.
- Chernow B, Sahn SA Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-702.
- Cohen-Mouly S, Badia A, Bats AS, Barthes F, Bensaid C, Riquet M, Lécure F Role of video-assisted thoracoscopy in patients with ovarian cancer and pleural effusion. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1662-5.
- Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, Selvaggi L Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:125-9.
- Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Fung Kee Fung M, Johnston M Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:71-80.
- Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Rose TP, Sagae S Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987;60:1561-6.
- di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996;62:360-5.
- Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Park BJ, Flores RM, Chang K, Leitao MM Jr, Barakat RR, Chi DS Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for these patients. *Gynecol Oncol* 2010;116:483-8.
- Diedrich K. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2000.
- Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, Venkatraman E, Spriggs DR Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1238-47.
- du Bois A Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission Ovar (QS-Ovar): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. *Zentralbl Gynakol* 2005;2005:9-17.
- du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, et al. Borderline Tumors of the Ovary – A Systematic Review. *Geburtsh Frauenheilk* 2009;69:807–33.
- du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, Joly F, Huober J, Avall-Lundqvist E, Weber B, Kurzeder C, Jelic S, Pujade-Lauraine E, Burges A, Pfisterer J, Gropp M, Staehle A, Wimberger P, Jackisch C, Sehouli J Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:4162-9.
- du Bois A, Meier W, Luck HJ, Emon G, Moebus V, Schroeder W, Costa S, Bauknecht T, Olbricht S, Jackisch C, Richter B, Wagner U Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of

- the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann Oncol* 2002;13:251-7.
- du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;112:422-36.
- Dvoretzky PM, Richards KA, Bonfiglio TA The pathology and biologic behavior of ovarian cancer. An autopsy review. *Pathol Annu* 1989;24 Pt 1:1-24.
- Dvoretzky P, Richards KA, Angel C, Rabinowitz L, Stoler MH, Beecham JB, Bonfiglio TA Distribution of Disease at Autopsy in 100 Women with Ovarian Cancer. *Hum Pathol* 1988;19:57-63.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:203-9.
- Eitan R, Levine DA, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Huh JN, Franklin CC, Stevens TA, Barakat RR, Chi DS The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;103:1397-401.
- Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjänen K Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:100-8.
- Escayola C, Ferron G, Romeo M, Torrent JJ, Querleu D The impact of pleural disease on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:216-20.
- Fenton KN, Richardson JD Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *American Journal of Surgery* 1995;170:69-74.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
- Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Sehouli J Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol* 2010b;
- Fotopoulou C, Savvatis K, Schumacher G, Lichtenegger W, Sehouli J Surgical outcome and survival analysis of young patients with primary epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2809-15.
- Fotopoulou C, Savvatis K, Steinhagen-Thiessen E, Bahra M, Lichtenegger W, Sehouli J Primary radical surgery in elderly patients with epithelial ovarian cancer: analysis of surgical outcome and long-term survival. *International Journal of Gynecological Cancer* 2010;20:34-40.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
- Gravelyn TR, Michelson MK, Gross BH, Sitrin RG Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions. A 10-year retrospective study. *Cancer* 1987;59:1973-7.
- Grospietsch G, Kuhnle H, Knappe G, Rümelin B, Kuhn W [Current aspects of therapy of ovarian cancer. Surgical therapy of epithelial ovarian cancer at the Gottingen University Gynecologic Clinic. A retrospective analysis of 82 patients 1981-1984]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986;46:588-94.
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J, Arbeitsgemeinschaft

- Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702-10.
- Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Pölcher M, Kurzeder C, Canzler U, Petry KU, Obermair A, Petru E, Schmalfeldt B, Lorusso D, du Bois A Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *International Journal of Gynecological Cancer* 2011;21:289-95.
- Heffner JE, Klein JS Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 2008;83:235-50.
- Heffner JE, Standerfer RJ, Torstveit J, Unruh L Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994;105:1743-7.
- Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
- Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:1624-33.
- Holschneider CH, Berek JS Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
- Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2010.
- Julian CG, Goss J, Blanchard K, Woodruff JD Biologic behavior of primary ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:873-84.
- Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1130-6.
- Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M The validity and significance of substage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol* 1999;73:237-41.
- Kaufmann M, Costa S, Scharl A. *Die Gynäkologie*. Berlin: Springer Verlag, 2006.
- King M, Stockler M, Butow P, O'Connell R, Voysey M, Oza AM, Gilies K, Donovan HS, Mercieca-Bebber R, Martyn J, Sjoquist K, Friedlander ML Development of the Measure of Ovarian Symptoms and Treatment Concerns: Aiming for Optimal Measurement of Patient-Reported Symptom Benefit With Chemotherapy for Symptomatic Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:865-873
- Koch OM Tumormarker in der Diagnostik solider Tumoren. *Internist* 1992;33:79-86.
- Kristensen GB, Kaern J, Baekelandt M, Skeie-Jenssen T, dePont Christensen R, Avall-Lundqvist E, Bergdahl M, Sandvei R, Hoegberg T, Grenmann S Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study. *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2008;26:5508.
- Landen CN, Jr., Birrer MJ, Sood AK Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:995-1005.
- Langmar Z, Csomor S [Treatment of epithelial ovarian cancer]. *Orv Hetil* 2006;147:1627-32.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren,

- Langversion 1.1,2013, AWMF-Registriernummer:032/035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien.7.0.html>
- Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer (AOC). *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:447-51.
- Marechal F, Berthiot G, Kritly T, Legrand MG, Deltour G, Cattan A Analysis of CA-125 levels in the sera of patients with non-ovarian carcinomas and non-malignant diseases. *Anticancer Res* 1989;9:593-8.
- MLP. Duale Reihe, Innere Medizin- Erkrankungen der Atmungsorgane. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001.
- Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marcinick M, Naumann RW, Secord AA Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-8.
- Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, de Angelis R, Mangone L, Sant M, Eurocare Working Group Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol* 2012;51:441-53.
- Pfisterer J, Ledermann JA Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2006;33:12-6.
- Pils D, Hager G, Tong D, Aust S, Heinze G, Kohl M, Schuster E, Wolf A, Sehouli J, Braicu I, Vergote I, Cadron I, Mahner S, Hofstetter G, Speiser P, Zeilinger R Validating the impact of a molecular subtype in ovarian cancer on outcomes: A study of the OVCAD Consortium. *Cancer Sci* 2012;103:1334-41.
- Polterauer S, Vergote I, Concin N, Braicu I, Chakerov R, Mahner S, Woelber L, Cadron I, Van Gorp T, Zeilinger R, Castillo-Tong DC, Sehouli J Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIA-IV: analysis of the OVCAD data. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:380-5.
- Porcel JM, Diaz JP, Chi DS Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology* 2012;17:1060-7.
- Prat J, Oncology FCoG Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines From the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 2015;126:171-4.
- Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;61:109-12.
- Robert-Koch-Institut Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013. 2013;
- Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau TS Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer* 1989;64:1508-13.
- Sahn SA Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997;10:1907-13.
- Schmalefeldt B, du Bois A, Burges A, Emons G, Fink D, Gropp M, Hasenburg A, Jäger W, Kimmig R, Kiechle M, Kommos F, Kreienberg R, Kuhn W, Lück HJ, Meier W, Münstedt K, Ortmann O, Pfisterer J, Richter B, Runnebaum I, Schröder W, Sehouli J, Tanner B, Wagner U, Weis J [Diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors 2005: recommendations of the Kommission Ovar of the AGO]. *Zentralbl Gynakol* 2006;128:11-7.
- Schmalefeldt B, Pfisterer J. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Zuckschwerdt Verlag, 2007.

- Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumoren und des Mammakarzinoms. 6. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag, 2000.
- Schotters V, Ossäre Metastasen des Ovarialkarzinoms, Thesis, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2012, Advisor: Sehoulis, J.
- Scully RE. WHO: International histological classification of tumors. Histological typing of ovarian tumors. 2. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999.
- Sehouli J, Camara O, Schmidt M, Mahner S, Seipelt G, Otremba B, Schmalfeldt B, Tesch H, Lorenz-Schlüter C, Oskay-Ozcelik G, North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patients with advanced ovarian cancer: results of a German multicenter observational study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009c;64:585-91.
- Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Lichtenegger W Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2004;126:315-22.
- Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W ["IMO"--intraoperative mapping of ovarian cancer]. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:129-35.
- Sehouli J, Oskay-Ozcelik G Current role and future aspects of topotecan in relapsed ovarian cancer. *Curr Med Res Opin* 2009b;25:639-51.
- Sehouli J, Pietzner K, Harter P, Münstedt K, Mahner S, Hasenburg A, Camara O, Wimberger P, Boehmer D, Buehling KJ, Richter R, El Khalfaoui K, Oskay-Ozcelik G Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: results of a German multicenter study. *Ann Oncol* 2010a;Epub ahead of print.
- Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Bühling KJ, Bahra M, Neuhaus P, Lichtenegger W, Fotopoulou C Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: Who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2010b;Epub ahead of print.
- Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Gülten OO Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2009;99:424-7.
- Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Gülten OO Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009a;99:424-7.
- Sehouli J, Stengel D, Mustea A, Camara O, Keil E, Elling D, Ledwon P, Christiansen B, Klare P, Gebauer G, Schwarz M, Lichtenegger W; Ovarian Cancer study Group of the Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Weekly paclitaxel and carboplatin (PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase-II study of the NOGGO. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2008;61:243-50.
- Sessa C, D'Incalci M Trabectedin in ovarian cancer: could we expect more? *Ann Oncol* 2010;Epub ahead of print.
- Sharma R, Graham J, Mitchell H, Brooks A, Blagden S, Gabra H Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009;100:707-12.
- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998;82:893-901.
- Silverberg SG Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *International Journal of Gynecological Pathology* 2000;19:7-15.

- Simon MS, Petrucelli N Hereditary breast and ovarian cancer syndrome : the impact of race on uptake of genetic counseling and testing. *Methods Mol Biol* 2009;471:487-500.
- Smith ER, Xu XX Ovarian ageing, follicle depletion, and cancer: a hypothesis for the aetiology of epithelial ovarian cancer involving follicle depletion. *Lancet Oncol* 2008;9:1108-11.
- Spriggs D Optimal sequencing in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:S39-44.
- Starling EH On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol* 1896;19:312-26.
- Sudduth C, Sahn SA Pleurodesis for non-malignant pleural effusions. *Chest* 1992;102:1855-60.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verwij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- Tsuruchi N, Kamura T, Tsukamoto N, Akazawa K, Saito T, Kaku T, To N, Nakano H Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer--a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1993;49:51-5.
- Ulrich U, Richter O, Wardelmann E, Valter M, Schmutzler R, Sillem M, Possover M, Mallmann P [Endometriosis and malignoma]. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:239-42.
- Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.
- von Schlippe M, Rustin GJS circulating tumor markers in ovarian tumors. *Forum (Genova)* 2000;10:383-92.
- Williams CJ Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001034.
- Wiltshaw E, Raju KS, Dawson I The role of cytoreductive surgery in advanced carcinoma of the ovary: an analysis of primary and second surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:522-7.
- Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, du Bois A Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Annals of Surgical Oncology* 2010;17:1642-8.
- Zapardiel I, Peiretti M, Zanagnolo V, Biffi R, Bocciolone L, Landoni F, Aletti G, Colombo N, Maggioni A Diaphragmatic surgery during primary cytoreduction for advanced ovarian cancer: peritoneal stripping versus diaphragmatic resection. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1698-703.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Opalka, geborene Kaulich versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinischer Verlauf von Patientinnen mit malignem Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose beim Ovarialkarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

8 Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bedanken bei:

Meinem Doktorvater Professor Dr. med. J. Sehouli für das Überlassen des Dissertationsthemas, seine wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung.

Meiner Betreuerin und Freundin Dr. med. Jessica Olschewski, die mich von einem „zweiten Anlauf“ überzeugt hat, für ihre Motivation, auch nach längeren Durststrecken nicht aufzugeben und für ihren persönlichen Einsatz an Zeit und Nerven, der so nicht ein zweites Mal zu finden ist.

Meinen Eltern Marion und Klaus Kaulich für die Ermöglichung des Medizinstudiums, ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten und nicht zuletzt ihren immerwährenden Einsatz zur Kinderbetreuung, ohne den so manche Arbeitsstunde nicht möglich gewesen wäre.

Meinem Freund André Opalka, der mich immer in meinem Vorhaben, diese Doktorarbeit zu beenden, unterstützt hat und dabei auch meine unterschiedlichen Stimmungen ausgehalten hat.

Zuletzt danke ich meinen beiden tollen Kindern- ihr seid das Beste, das mir passieren konnte.

