

Aus der Klinik für Gynäkologie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Palliative Chirurgie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms
in der Ära der zielgerichteten Therapien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Georgios Theofilos Papanikolaou

aus Korfu, Griechenland

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (deutsch)	3
Abstract (english)	4
Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
1.1 Einleitung und Zielstellung	5
1.2 Methodik	6
1.2.1 Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms (IMO).....	8
1.2.2 Adhäsionsformation.....	8
1.2.3 Follow-up	8
1.3 Ergebnisse	9
1.3.1 Chirurgische Erfahrungen nach intraperitonealer Catumaxomab-Therapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.....	9
1.3.2 Chirurgische Therapie nach systemischer Behandlung mit dem Antikörper Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.....	10
1.3.3 Quaternäre Zytoreduktion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv.....	12
1.4 Diskussion	13
1.4.1 Chirurgische Erfahrungen nach zielgerichteten Therapien bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.....	14
1.4.2 Quaternäre Zytoreduktion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv.....	16
1.5 Literaturverzeichnis	17
1.6 Abkürzungsverzeichnis	24
2. Ausweisung der Eigenanteile	24
3. Ausgewählte Publikationen	26
3.1 Papanikolaou G. et al. (2011).....	26
3.2 Sehouli J., Papanikolaou G. et al. (2012).....	33
3.3 Fotopoulou C. et al. (2013).....	42
4. Lebenslauf.....	50
5. Komplette Publikationsliste.....	52
6. Eidesstattliche Versicherung.....	53
7. Danksagung.....	54

Abstrakt:

Einleitung: In der Therapie des Ovarialkarzinoms hat es in den letzten Jahrzehnten innovative Entwicklungen gegeben, sei es der Einsatz neuer zielgerichteter Therapien, oder sei es eine höhere operative Radikalität mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion, auch in der Rezidivsituation der Erkrankung. Die operative Erfahrung nach Einsatz antiangiogenetischer Therapien und bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen nach dem dritten Ovarialkarzinomrezidiv ist sehr limitiert. Zweck r dieser Arbeit ist, das operative und klinische Outcome von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zu evaluieren, die nach einer zielgerichteten Vorbehandlung operiert worden waren, oder die aufgrund des dritten Rezidivs der Erkrankung eine operative Therapie erhielten.

Patienten und Methoden: Wir analysierten die chirurgischen Ergebnisse von Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die zwischen Januar 2007 und März 2010 operiert wurden und die zuvor mit Catumaxomab intraperitoneal behandelt worden waren. Besonderes Augenmerk legten wir auf die Ausprägung und Auswirkung der Adhäsionsbildung und die daraus resultierende Morbidität. In ähnlicher Weise wurden alle Operationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom von April 2006 bis September 2010 ausgewertet, die präoperativ eine Bevacizumab-Behandlung erhalten hatten.

Drittens haben wir eine systematische Analyse von Patientinnen, die eine quaternäre Zytoreduktion (QZ) in einem 12-Jahres-Zeitraum (Oktober 2000-Januar 2012) erhielten, durchgeführt. Die chirurgischen Ergebnisse, die Morbidität und die Mortalität wurden anhand eines systematischen und validierten chirurgischen und pathologischen Dokumentationssystems (IMO), welches speziell für die objektive und systematische Beschreibung der Tumorausbreitung im Abdomen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (OV) verwendet wird. Die Dokumentation der Adhäsionen basierte auf einem speziell für die gynäkologische Onkologie entwickelten Klassifikationssystem.

Ergebnisse: In den o.g. Zeiträumen wurden zehn Patientinnen nach Catumaxomab Behandlung, zehn Frauen nach Bevacizumab-Behandlung und 49 Patientinnen nach dem dritten Rezidiv operiert. Insgesamt zeigte sich ein erhöhter operativer Schwierigkeitsgrad bei den Patientinnen, die eine vorherige zielgerichtete Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu den nicht vorbehandelten Patientinnen. Diese Schwierigkeiten waren durch ein häufigeres Auftreten und eine stärkere Ausprägung von intraabdominalen Adhäsionen, sowie einem höheren Risiko von postoperativen Wundheilungsstörungen und Fistelbildungen gekennzeichnet. In allen Kollektiven zeigte sich jedoch ein deutlicher, hochsignifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Patientinnen, bei denen operativ eine komplette makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte.

Schlussfolgerung: Der Einsatz zielgerichteter Therapien im Management des Ovarialkarzinoms hat zu einem neuen Profil chirurgischer Risikofaktoren geführt, mit dem Auftreten von bisher unbekanntem oder seltenen Komplikationen, die eine deutliche Herausforderung für den klinischen Alltag darstellen. Letztendlich konnte durch das operative Tumordebulking bei Patientinnen im dritten Ovarialkarzinomrezidiv ein klinischer Nutzen bezüglich der Gesamtüberlebenszeit gezeigt werden. Weitere große multizentrische Studien sollten jedoch die Schlussfolgerung bestätigen.

Abstract:

Background: The treatment of ovarian cancer has experienced innovative developments in the last decades. The importance of the use of new targeted therapies, but also of the maximal surgical effort even in the highly palliative situation of the ovarian cancer relapse has well been established. However, the surgical experience after the use of antiangiogenetic therapies and in highly pre-treated patients after the third relapse in ovarian cancer patients is very limited. The purpose of this work is to evaluate the surgical and clinical outcome of patients with ovarian cancer who had undergone surgery after a targeted treatment, or who received surgical therapy because of the third recurrence of the disease.

Patients and methods: We analyzed the surgical outcome of patients with ovarian cancer relapse who underwent surgery between January 2007 and March 2010 and who had received an intraperitoneal treatment with the trifunctional antibody Catumaxomab, with special focus on the severity and impact of adhesion formation and the resulting morbidity. Similarly, we evaluated all operations conducted in patients with ovarian cancer from April 2006 to September 2010, who had previously received an antiangiogenetic treatment with bevacizumab. Moreover, we systematically evaluated all consecutive patients undergoing quaternary cytoreduction in our institution over a 12-year period (October 2000–January 2012). The intraoperative tumor dissemination patterns, morbidity and mortality were based on a validated intraoperative documentation tool (IMO), especially constructed and validated for the intraoperative tumor description and surgical outcome of patients with ovarian neoplasms. The documentation of adhesions was based on a specially designed classification system for gynecological oncology.

Results: Ten patients were operated after treatment with Catumaxomab, 10 women after bevacizumab treatment and 49 patients after the third ovarian cancer relapse in a total patients' cohort of 1029 patients. Overall we experienced an increased surgical difficulty in the patients who had prior

received a targeted therapy. These operations were characterized by a higher incidence and grade of intraabdominal adhesions, as well as a higher risk of impaired postoperative wound healing and fistula formation. Total macroscopic tumor clearance appeared though to significantly prolong survival, even in this highly advanced setting of the third ovarian cancer relapse.

Conclusion: The use of targeted therapies in the management of ovarian cancer has led to a whole new profile of surgical risks and complications. Rare or even unknown complications, induced by the increased implementation of antiangiogenic agents pose a significant challenge for the clinical practice and challenge patients' reserve and physicians' abilities. Nevertheless, it could be shown that maximal surgical effort aiming at total macroscopic tumor clearance remains of high value even in heavily pretreated patients with relapsed disease.

1.1 Einleitung/Zielstellung:

Beim epithelialen Ovarialkarzinom handelt es sich um eine seltene aber häufig fatale Erkrankung. Aufgrund sowohl fehlender Frühsymptome als auch fehlender Vorsorge- und Früherkennungsmöglichkeiten weist die Mehrheit der Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf (FIGO III/IV). Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist das oberste Behandlungsprinzip das maximale operative Tumordebulking und der wichtigste prognostische Faktor für das Gesamtüberleben ist die makroskopische Tumorfreiheit (1-6). In der Behandlung des Ovarialkarzinoms sind heutzutage neben der operativen Therapie und der Chemotherapie, auch zunehmend neue, zielgerichtete Therapiestrategien im Einsatz, die eine neue Herausforderung für die behandelnden Ärzte und die behandelten Patientinnen darstellen. Der Großteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelt ein Rezidiv. Zunehmend erhalten die Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv multiple zytostatische Therapien. Sowohl zytoreduktive Eingriffe mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion als auch palliative Operationen sind beim Ovarialkarzinomrezidiv häufig notwendig. Bisher gibt es sehr wenige Erfahrungen zu operativen Eingriffe nach "targeted therapies" beim Ovarialkarzinomrezidiv.

Die intraperitoneale Applikation mit dem trifunktionalen Antikörper Catumaxomab (anti-EpCAM × anti-CD3) ist eine vielversprechende Therapieoption für die Behandlung des malignen Aszites bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (7-9). Catumaxomab ist das erste von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassene Medikament für die Behandlung des malignen Aszites bei EpCAM-positiven Karzinomen, bei denen keine Standardtherapie zur

Verfügung steht oder andere Therapien aufgrund von Nebenwirkungen nicht möglich sind (10). Keine Daten existieren bezüglich der chirurgischen Erfahrung nach Anwendung des Antikörpers Catumaxomab und wie die intraperitoneale Applikation die Operabilität beeinflusst. Wir analysierten deshalb die chirurgischen Ergebnisse, die Morbidität, besonders die Adhäsions- und Aszitesbildung, sowie die Mortalität der OV-Patientinnen, die zuvor mit Catumaxomab intraperitoneal behandelt wurden.

Auch beim Ovarialkarzinom werden zunehmend antiangiogenetische Faktoren eingesetzt, wie z.B. Bevacizumab. Aussagekräftige Daten hinsichtlich operativer Eingriffe bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach vorheriger Bevacizumabtherapie fehlen jedoch. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Durchführbarkeit des operativen Tumordebulkings bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit vorheriger Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab zu beurteilen (11-14), war, Wundheilungsstörungen, gastrointestinale Perforationen, Fisteln, Thrombosen und Embolien sind mit der Anwendung von Bevacizumab assoziiert, vor allem bei Patientinnen die schon diverse Chemotherapien erhalten haben (15-20). Daher wurden nicht nur die chirurgische Sicherheit und das operative Ergebnis evaluiert, sondern auch die Morbidität und Mortalität der Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die nach einer Therapie mit Bevacizumab operiert wurden,.

Hinsichtlich der Prognose von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, ist der wichtigste Prognosefaktor, sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben, die komplette operative Tumorsektion, im Vergleich zu anderen ungünstigen Faktoren, wie einem hohen FIGO Stadium oder dem Vorliegen einer Peritonealkarzinose (1-6, 21-23). Viele Autoren haben versucht, die Rolle der Zytoreduktion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv zu definieren und den Einfluss einer sekundären oder tertiären Zytoreduktion auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben zu bestimmen (24-33).

Da es nur sehr wenig Daten über die quaternäre Zytoreduktion bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinomrezidiv gibt, war ein weiteres Ziel dieser Arbeit, die chirurgischen Ergebnisse einer solchen Operation bezüglich des Gesamtüberlebens zu evaluieren.

1.2 Methodik:

Wir haben retrospektiv die Daten aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom erfasst, die zwischen Januar 2007 und März 2010 in der Klinik für Gynäkologie, Charite Campus Virchow

operiert worden waren und die zuvor eine intraperitoneale Behandlung mit Catumaxomab erhalten hatten. Die Behandlung mit dem trifunktionalen Antikörper Catumaxomab war im Rahmen der multizentrischen Studien “IP-CAT-OC-02 Studie” und “Casimas Studie“ intra- und postoperativ mit einer intraperitonealen Infusion erfolgt (34,35). Die Indikationen zur Durchführung der jeweiligen Operation waren entweder um eine maximale Tumorreduktion zu erreichen, palliativ zur Linderung anderweitig nicht zu beherrschender Symptome oder aufgrund einer postoperativen Komplikation nach der intraperitonealen Therapie mit dem trifunktionalen Antikörper.

Das primäre Tumordebülking bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms wurde nach der FIGO (International Federation of Obstetricians and Gynaecologists)-Kriterien mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion durchgeführt (36). Außer den Standardprozeduren, wie Längslaparotomie, Zytologie, Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, infragastrale Omentektomie und systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, waren auch bei multiviszeralem Tumorbefall Prozeduren wie Peritonektomie, Darmresektion oder Splenektomie notwendig, um eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen.

In ähnlicher Weise wurden alle Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die zwischen April 2006 und September 2010 in der Klinik für Gynäkologie, Charite Campus Virchow operiert wurden und vorher mit Bevacizumab behandelt worden waren, retrospektiv in die Auswertung der vorliegenden Arbeit eingeschlossen. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 733 Patientinnen mit Ovarialkarzinom operiert: 370 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, 363 Frauen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv. Zehn Operationen davon (1,36%) wurden bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die vorher Bevacizumab erhalten hatten, durchgeführt. Während dieser Zeit wurden insgesamt 30 OV-Patientinnen mit Bevacizumab behandelt. Bei elf Patientinnen wurde die Behandlung im Rahmen der multizentrischen Phase III Studie AGO-OVAR11-ICON7 (Clinicaltrials.gov, Identifier: NCT00483782) durchgeführt (37). Bei den restlichen 19 Patientinnen erfolgte eine “off-label“ Behandlung. Bezüglich der Indikation der Operation nach der Verabreichung des Bevacizumab, wurden die Patientinnen entweder aus palliativen Gründen (z.B. Ileus oder Fistel) oder mit dem Ziel der maximalen Zytoreduktion, basierend auf die DESKTOP-Kriterien, operiert (38).

Im Falle einer QZ haben wir alle Patientinnen ausgewertet, die eine QZ in der Frauenklinik an der Charité, Campus Virchow Klinikum zwischen Oktober 2000 und Januar 2012 erhielten. Die quaternäre Zytoreduktion wurde als der vierte chirurgische zytoreduktive Versuch aufgrund des

dritten oder höheren histologisch gesicherten Ovarialkarzinomrezidivs definiert. Primäres Ziel war die maximale Zytoreduktion bei symptomatischem, aber operablem Rezidiv (elektiver Eingriff), oder aus palliativen Gründen wie z.B. bei Ileus, Blutung, oder Schmerzen.

Bei allen Patientinnen wurde eine systematische Auswertung des intraoperativen Tumorausbreitungsmusters durchgeführt, um das Ausmaß des chirurgischen Eingriffes sowie die operative Morbidität und Mortalität zu beurteilen.

1.2.1 Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms (IMO).

Das Muster der intraoperativen Tumorverbreitung, die chirurgischen Ergebnisse, die Morbidität und die Mortalität wurden anhand eines systematischen und validierten chirurgischen und pathologischen Dokumentationssystems (IMO) erfasst, welches speziell für die objektive und systematische Beschreibung der Tumorausbreitung im Abdomen angewandt wird, sowohl beim primären Ovarialkarzinom, als auch für das Ovarialkarzinomrezidiv, (39,40). Hierbei handelt es sich um einen Dokumentationsbogen, der eine Abdomenübersicht darstellt, anhand derer die Lokalisation des Tumorbefalls im Operationssitus, mit makroskopisch eingeschätzter Läsionsgröße, und die Lokalisation des postoperativen Tumorrestes gekennzeichnet werden können. Der Operationssitus wird in 9 Felder (A1-3, B1-3, C1-3) bzw. 3 Ebenen aufgeteilt. Postoperativ wurden alle histologischen Befunde und die intraoperativ gesammelte Daten ins IMO-Dokumentationssystem eingetragen, mit speziellem Fokus auf die Beschreibung der intraoperativen Tumorverbreitung, der maximalen Tumorlast, des Tumorrestes und der präoperativen Aszitesmenge.

1.2.2 Adhäsionsformation

Die Dokumentation der Adhäsionen basierte auf einem speziell für die gynäkologische Onkologie entwickelten System, von dem eine leichte Variation in der Allgemein Chirurgie verwendet wird: Grad 0= keine Adhäsion, Grad 1 = feste avaskuläre Adhäsion, stumpf getrennt, Grad 2 = feste gering vaskuläre Adhäsion, scharf getrennt, Grad 3= fibrotische, stark vaskuläre Adhäsion, scharf getrennt (41,42).

1.2.3 Follow-up

Bei allen Patientinnen wurden im Rahmen der Nachsorge klinische Untersuchungen, transvaginale und transabdominale Sonographien sowie Bestimmungen des Tumormarkers CA-125 durchgeführt.

Das Intervall der Untersuchungen war leitlinienkonform in den ersten drei Jahren alle 3 Monate, dann alle sechs Monaten. Eine CT oder MRT Untersuchung wurde durchgeführt, wenn in den oben genannten Untersuchungen ein pathologischer Befund auffiel. Ein isolierter Anstieg des Tumormarkers CA-125 war nicht als Rezidiv angesehen.

1.3 Ergebnisse:

1.3.1 Chirurgische Erfahrungen nach intraperitonealer Catumaxomab-Therapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Wir haben in dieser Analyse die Daten von insgesamt zehn Patientinnen eingeschlossen; sechs (60%) Patientinnen hatten ein primäres Ovarialkarzinom und vier (40%) Frauen ein Ovarialkarzinomrezidiv. Alle Patientinnen wiesen ein fortgeschrittenes Stadium und eine initiale Peritonealkarzinose auf, sechs Patientinnen hatten eine Aszitesmenge mehr als >500 ml. Detaillierte Patientendaten und Daten bezüglich der initialen Operation vor der Verabreichung des Cetumaxomab sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Die mittlere Zeit zwischen der Anwendung des Catumaxomab und der Operation lag bei 175 Tagen, wobei die mittlere Zeit zwischen der letzten Chemotherapie und der Operation 132 Tage betrug.

Bezüglich der Operationsindikation, wurden drei (30%) Patientinnen wegen einer Anastomoseinsuffizienz nach primärem Tumordebulking operiert (6-8 Tage postoperativ), zwei (20%) Patientinnen wurden aufgrund eines Ileus bei Ovarialkarzinomrezidiv operiert, zwei Patientinnen wurden elektiv mit dem Ziel der Zytoreduktion operiert und zwei Patientinnen wurden zur Wiederherstellung der Darmkontinuität nach initialer Stomaanlage operiert. Die mittlere Operationszeit betrug 185 Minuten (Bereich: 69-325 min). Bei der überwiegenden Mehrheit der operierten Patienten (7/10) zeigten sich nach dem o.g. Scoring-System massive Adhäsionen (Grad 3). Acht (80%) Patienten wiesen eine diffuse Peritonealkarzinose auf, allerdings zeigte sich bei der

Tab 1: Initiale klinische Charakteristika bei EOC-Patientinnen, die nach der intraperitonealen Catumaxomab Behandlung operiert wurden

	Patientinnen (n=10)
Medianes Alter (Jahre)	68 (Bereich: 45-77)
FIGO Stadium	
▪ IIIc	5
▪ IV	5
Grading	
▪ G2	2
▪ G3	8
Histologie	
▪ Serös papilläres	9
▪ Endometrioides	1
Initialer postoperativer Tumorrest	
▪ Kein	3
▪ <0,5 cm	2
▪ <1 cm	3
▪ <2 cm	2
Lokalisation des Tumorrestes	
▪ Mesenterium	5
▪ Dünndarm	5
Initialer Aszites	
▪ Kein	0
▪ <500 ml	4
▪ >500 ml	6
Initiale diffuse Peritonealkarzinomatose	10

meisten Patientinnen (7/10) eine kleine Aszitesmenge (<500 ml). Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag bei 29 Tagen (Bereich: 9 - 59) (Tab 2). Drei Patientinnen (30%) entwickelten eine schwerwiegende postoperative Komplikation im Sinne einer Infektion/Sepsis oder eines Abszesses im Operationsbereich. Weder ein thromboembolisches Ereignis noch eine Darmperforation oder Fistelung wurden beschrieben. Die durchgeführten operativen Eingriffe und die Morbidität sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab 3. Operative Prozeduren und Morbidität bei OV-Patientinnen, die nach der intraperitonealen Catumaxomab Behandlung operiert wurden

Operative Prozedur	Patientinnen (n=10)
Wiederherstellung der Darmkontinuität	1
Dünndarmteilresektion	5
Adhäsiolyse	10
Totale Kolektomie	4
Ileostomie	2
Jejunostomie	3
Colostomyie	0
Totale Peritonektomie	1
Pelvine Lymphadenektomie	1
Schwerwiegende operative Komplikationen	3
Thrombose/Embolie	0
Infektion/Abszess	3
Fistel	0

Tab 2: Operationsergebnisse und intraoperative Befunde bei OV-Patientinnen, die nach der intraperitonealen Catumaxomab Behandlung operiert wurden

	Patientinnen (n= 10)
Ziel der Operation	
▪ kurativ	2
▪ palliativ	8
Indikation der Operation	
▪ Rezidiv-sekundäre Tumorreduktion	2
▪ Anastomoseinsuffizienz	3
▪ Ieus	4
▪ Wiederherstellung der Darmkontinuität	2
Mittlere Operationszeit [min]	185 (Bereich: 69-325)
Postoperativer Tumorrest	
▪ kein	2
▪ <0,5cm	2
▪ <1 cm	3
▪ <2cm	3
Adhäsionen	
▪ massiv	7
▪ moderat	2
▪ keine	1
Aszites	
▪ kein	3
▪ <500ml	7
▪ >500ml	0
Diffuse Peritonealkarzinomatose	
▪ ja	8
▪ nein	2
Mittlere Zeit zwischen der Catumaxomab Applikation und Operation [Tage]	175
Mittlere Zeit zwischen der letzten Chemotherapie und Operation [Tage]	132 (Bereich 6-358)
Mittlerer Krankenhausaufenthalt [Tage]	29 (9-59)
Mittlere Zahl der Blutkonserven (250ml)	2.8 (Bereich 0-10)

1.3.2 Chirurgische Therapie nach systemischer Behandlung mit dem Antikörper Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

Patienten- und tumorassoziierte Charakteristika

Insgesamt haben wir die Daten von zehn Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv in diese Analyse eingeschlossen. Fast alle Patienten hatten ein fortgeschrittenes Stadium FIGO-Stadium IIIC (n = 8) oder IV (n = 1). Lediglich bei einer Patientin lag initial frühes Stadium der Erkrankung vor (FIGO Ic). Das mediane Alter der Patientinnen betrug 49 Jahre (Bereich 28-69). Bei 8 Patientinnen wurde Bevacizumab in der Rezidivsituation angewendet (off-label-use), während bei 2 Patientinnen die

Bevacizumab Behandlung nach primärem Tumorebulking im Rahmen der AGO OVAR 11 Studie erfolgte. Detaillierte Patientendaten und Daten bezüglich der initialen Operation vor der Verabreichung des Bevacizumab sind in der Tabelle IV gezeigt. Die mittlere Zeit zwischen der Bevacizumab Behandlung und der Operation betrug 134 Tage (Bereich: 10-288 Tage), wobei die mittlere Zeit zwischen der letzten Chemotherapie und der Operation bei 239 Tagen lag (Bereich: 40-843 Tage). Die Mehrheit der untersuchten Patienten war stark vorbehandelt, sieben Patientinnen waren platinresistent. Bei den meisten Patientinnen handelte sich um das vierte Ovarialkarzinomrezidiv. Die letzte systemische Chemotherapie vor der Operation war: wöchentlich Paclitaxel (n = 4), Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin (n = 1), Kombination mit Topotecan und Carboplatin (n = 1), pegyliertes liposomales Doxorubicin (n = 3) und Carboplatin als Monotherapie (n = 1).

Chirurgische Daten und Morbidität

Ziel der Operation war die sekundäre Zytoreduktion bei drei Patientinnen, während bei den restlichen sieben Patientinnen die Operation aus palliativen Gründen erfolgte: bei drei (30%) Patientinnen wegen eines Ileus oder einer Darmperforation, bei drei (30%) Patientinnen wegen einer intestinovaginalen Fistel, bei einer (10%) Patientin aufgrund einer vesikointestinalen Fistel, 21 Tage nach der Verabreichung von zwei Zyklen Bevacizumab. Die mittlere Operationsdauer lag bei 251 min (Bereich: 65 - 380 min). Die Tumorverbreitung war multivisceral und diffus mit Tumorbefall des Mesenteriums und der Darmserosa bei neun Patientinnen, wobei sieben (70%) Patientinnen massiven Adhäsionen aufwiesen (Grad 3 nach dem o.g. Adhäsionsbewertungssystem).

Bei den durchgeführten Operationen fanden multiviscerale Prozeduren eine Anwendung, die zu einem iatrogenen Kurzdarmsyndrom bei 60% der Patienten führten. Mit Ausnahme einer Patientin wurde allen anderen Frauen (n=9) Blut transfundiert [mittlere Anzahl der Bluteinheiten (250 ml) pro Patientin = 3,9 (Bereich:0-6)]. Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 28 Tage

Tab IV: Initiale klinische Charakteristika bei OV-Patientinnen, die nach der systemischen Behandlung mit Bevacizumab operiert wurden

Alle Patientinnen (n = 10)	
Medianes Alter (Jahre)	49 (Bereich: 28–69)
FIGO Stadium	
▪ Ic	1
▪ IIIc	8
▪ IV	1
Grading	
▪ G3	6
▪ G2	3
▪ G1	1
Histologie	
▪ Serös papilläres	10
Initialer postoperativer Tumorrest	
▪ Kein	5
▪ < 0,5 cm	3
▪ < 1 cm	2
Lokalisation des Tumorrestes	
▪ Mesenterium	3
▪ Peritoneum	2
Initialer Aszites	
▪ < 500 ml	9
▪ > 500 ml	1
Initiale diffuse Peritonealkarzinomatose	8

(Bereich: 11-60 Tage). Bezüglich der Komplikationsrate, entwickelten fünf Patientinnen (50%) eine Wundheilungsstörung, die eine erneute Operation notwendig werden ließ. Bei der Patientin, bei der es zum Auftreten einer vesikointestinalen Fistel gekommen war und eine partielle Blasenresektion durchgeführt worden war, kam es trotz einer transurethralen Harnableitung zur wiederholten Nahtinsuffizienzen der Blasennaht, so dass mehrfache operative Interventionen die Folge waren. Alle o.g. sechs Patientinnen wurden notfallmäßig operiert. Bei den geplanten Eingriffen mit dem Ziel einer Zytoreduktion zeigten sich keine Hauptkomplikationen (z.B. Sepsis, Thrombose/Embolie, Anastomoseninsuffizienz, postoperative Nachblutung).

Beim Vergleich dieser Patientinnen mit Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die präoperativ kein Bevacizumab erhalten hatten, fielen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Operationsdauer, des Krankenhausaufenthaltes und Wundheilungsstörungsrate auf. Bei den Patientinnen, die kein Bevacizumab erhalten hatten, ergab sich das folgende Profil (platin sensitiv vs. platinresistent: Darmresektion 33-40%, Wundheilungsstörung 10-13%, mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer 14 Tage, mittlere Operationsdauer 199 min.

1.3.3 Quaternäre Zytoreduktion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv

Insgesamt wurden 49 Patientinnen, die eine QZ in unserer Klinik erhielten, evaluiert. Von Oktober 2000 bis Januar 2012 wurden insgesamt 1029 Operationen bei Patientinnen mit primärem Ovarial- oder Tubenkarzinom und 743 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv durchgeführt. Die QZ erfolgte zwischen 3 und 10 Jahre nach der Erstdiagnose und zwischen 2 und 142 Monate nach der letzten Chemotherapie (mittlere Zeit 16 Monaten). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen lag ein FIGO III Stadium (67,3%) vor. Bei >90% der Patientinnen zeigte sich <500 ml Aszites, bei 38 (77,6%) Patientinnen zeigte sich eine diffuse Peritonealkarzinose. Nur vier Patientinnen wurden notfallmäßig operiert; die Mehrheit der Patientinnen (n=45, 91,8 %) wurden elektiv mit dem Ziel der Zytoreduktion operiert. Die mittlere Operationsdauer betrug 292 min (62-670 min). Eine makroskopische Tumorfreiheit wurde bei 32,6% der Patientinnen erreicht. Das Tumorverteilungsmuster ist in der Tabelle 5 detailliert gezeigt. Um eine optimale Tumorresektion zu erreichen, war in der Regel ein multiviszeraler Ansatz erforderlich (n>70%). Die mittlere Zahl der Darmresektionen und Darmanastomosen betrug jeweils 1 (Bereich 0-4); bei 10% der Patientinnen wurden vergrößerte Lymphknoten paraaortal reseziert. Die Rate einer Hauptkomplikation war 28,6% (Sepsis 18,4%, Thrombose/Embolie 2%, Anastomoseninsuffizienz 6,1%, postoperative

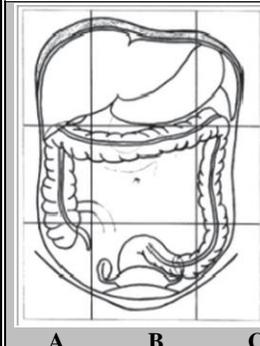
Nachblutung 8,2%), wobei die 30-Tages Mortalität bei 2% lag. Das progressionsfreie Überleben (PFS) des gesamten Kollektivs lag bei 22,5 Monaten, wobei das Gesamtüberleben (OS) bei 23 Monaten lag. Bei 16 Patientinnen (32,6%), die tumorfrei operiert wurden, betrug das OS 43 Monate. Bei den restlichen Patientinnen, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit nicht erreicht werden konnte, lag das OS bei 13,4 Monaten, dieser Unterschied war statistisch signifikant $p=0.001$. Entsprechend einer univariaten Analyse hatten Faktoren wie der Tumorrest, die multifokale Tumorverbreitung, und keine postoperative Chemotherapie eine statistisch signifikante negative Auswirkung auf das OS. Nichtsdestotrotz zeigte sich nach einer multivariaten Analyse, dass nur die multifokale

Tumorverbreitung (> 4 IMO fields) eine unabhängige negative Auswirkung auf das OS hatte. In ähnlicher Weise hatte eine postoperative systemische Chemotherapie einen statistisch signifikant

positiven Effekt auf das Gesamtüberleben. Dreißig Patientinnen (63,3%) erhielten keine systemische Chemotherapie postoperativ (eine Patientin starb, 23 Patientinnen weigerten sich, sieben Patientinnen waren in einem inadäquaten Allgemeinzustand, um eine Chemotherapie zu erhalten). Das Gesamtüberleben war bei diesen Patientinnen signifikant niedriger, im Vergleich zu den Patientinnen, die eine Chemotherapie postoperativ erhielten (12,03 Monaten vs. 40,5 Monaten).

1.4 Diskussion

Die immer häufigere Anwendung antiangiogenetischer Medikamente bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom hat zu einem neuen Morbiditätsprofil, v.a. hinsichtlich der Magen- oder Darmmorbidität geführt. Der genaue Mechanismus der Pathogenese der Darmperforation nach einer Behandlung mit Bevacizumab bleibt unklar. In unserer Analyse wurden die chirurgischen Ergebnisse und die Morbidität bei OV-Patientinnen nach einer Behandlung mit Bevacizumab evaluiert. Wir konnten außerdem zeigen, dass die intraperitoneale Catumaxomab-Gabe bei OV-Patientinnen die operative Morbidität nicht erhöht. Drittens, unsere Analyse handelt sich um die



		Median (Bereich)
Ebene I	Anzahl der Felder mit Tumorbeteiligung	4 (1–9)
	Anzahl der Felder mit der höchsten Tumorlast	1 (1–6)
Ebene II	Anzahl der Felder mit Tumorrest	1 (0–9)
	Tumorbefallmuster	n (%)
Ebene III	Ebene 1	42 (85,7)
	Ebene 2	39 (79,6%)
	Ebene 3	21(42,9%)

Tab 5: IMO: Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms

größte systematische Bewertung der quaternären Zytoreduktion bei OV-Patientinnen. Wir konnten zeigen, dass trotz der hoch palliativen Situation nach dem dritten Rezidiv bei OV-Patientinnen, eine maximale Zytoreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit in Kombination mit einer systemischen postoperativen Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant verlängert.

1.4.1 Chirurgische Erfahrungen nach zielgerichteten Therapien bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Heutzutage werden zunehmend zielgerichtete Therapien angewendet, trotzdem ist wenig über ihre Auswirkung auf die chirurgische Morbidität und die klinischen Langzeitergebnisse bekannt. Wir waren in der Lage zu zeigen, dass trotz der Peritonealkarzinose, eine Operation nach intraperitonealer Gabe von Catumaxomab bei OV-Patientinnen möglich ist und zu einer reduzierten Aszitesmenge führt. Die Kombination von Bevacizumab mit einer systemischen Chemotherapie führte mit einer Rate von 1,5-1,6% zu Darmperforationen (43,44). Eine große Metaanalyse von fünf klinischen Studien zeigte, dass nach einer Behandlung mit Bevacizumab im Vergleich mit einer Chemotherapie das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses (3,8% vs. 1,7%) anstieg, sowie die Mortalität (0,8% vs. 0,4%) höher war (45). Im Gegensatz hierzu, scheint eine zielgerichtete Therapie mit Cetuximab, einen monoklonalen Antikörper vom Typ IgG1 gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), bei Patienten mit kolorektalem Karzinom die Komplikationsrate einer Operation nicht zu erhöhen (46). In gleicher Weise zeigte eine Studie von Krueger *et al.* bei Patienten mit Magenkarzinom, die intraperitoneal Catumaxomab erhielten, keine höhere Rate von schweren Reaktionen oder Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, (47). Auch die Analyse unserer Daten deutet darauf hin, dass eine Therapie mit Catumaxomab die Operabilität nicht negativ beeinflusst und dass, die Rate für das Auftreten einer Anastomoseinsuffizienz oder eines thromboembolischen Ereignisses durch die Applikation dieses Antikörpers nicht erhöht wird.

Unsere Arbeit zeigte, dass eine systemische Therapie mit Bevacizumab vor allem dann zu einer höheren Komplikationsrate, mit Wundheilungsstörungen oder lokalen Infektion, führte, wenn die Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv in einer Notfallsituation operiert werden mussten. Hier spielte dann der Zeitraum zwischen der Bevacizumab-Gabe und der Operation keine wesentliche Rolle.. Wurden die Operationen elektiv durchgeführt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit und den Frauen ohne präoperative Bevacizumabtherapie, hinsichtlich Komplikationen, wie Anastomoseninsuffizienz oder Darmperforation, trotz der Radikalität der

Eingriffe. Zahlreiche Studien zeigten eine höhere Inzidenz von Darmkomplikationen, wie Darmperforation oder Fisteln, bei Patientinnen nach Bevacizumab Behandlung (17,48-53).

Es ist eine Herausforderung, die Patientinnen zu identifizieren, die ein höheres Risiko einer Bevacizumab-assoziierten Darmperforation haben. In einem Versuch, prädiktive Faktoren, für das Auftreten einer Darmperforation nach Bevacizumab Behandlung zu finden, zeigte Tanyi *et al.*, dass eine Darmoperation oder ein Ileus in der Anamnese mit einem höheren Risiko für eine Darmperforation auch nach Bevacizumab-Gabe assoziiert war (54). Durch ein entsprechendes prätherapeutisches Patienten-Screening könnte so dass das Risiko solcher Darmkomplikationen durch Bevacizumab bei OV-Patientinnen reduziert werden (55).

Die postoperative Adhäsionsformation erhöht wesentlich die Morbidität im Falle einer erneuten Operation. Studien haben einen Zusammenhang der Angiogenese mit der Adhäsionsbildung gezeigt (56). Zielgerichtete Therapien, wie Bevacizumab beeinflussen somit die Adhäsionsformation. Dennoch sind e chirurgische Erfahrungen nach intravenöser oder intraperitonealer Gabe von Bevacizumab sehr begrenzt (16,57). In unserer Analyse fiel eine höhere Adhäsionsformation nach Behandlung mit Bevacizumab auf. Aufgrund der ausgedehnten Vortherapien war es nicht möglich das verstärkte Auftreten von Adhäsionen allein auf die Bevacizumab- Therapie zu fokussieren.

Letztendlich konnten wir zeigen, dass elektive Eingriffe bei OV-Patientinnen nach Behandlung mit Bevacizumab relativ risikofrei erscheinen. Bei notfallmäßigen Operationen (z.B. Ileus) muss nach vorheriger Bevacizumab mit einer höheren Rate von Komplikationen, wie Wundheilungsstörung, gerechnet werden. In der bevorstehenden Ära werden Bevacizumab, Catumaxomab und weitere zielgerichtete Therapien immer häufiger bei OV-Patientinnen angewendet werden. Das bleibt eine große Herausforderung für die Ärzte, die ihre Behandlungsstrategien und ihre Patientenmanagement angemessen anpassen sollten. In der Therapie maligner Erkrankungen spielen targeted therapies, wie die Antikörpertherapien mit Bevacizumab oder Catumaxomab eine zunehmende Rolle. Nicht für jede Patientin ist eine solche Therapie, gerade im Hinblick auf mögliche Risiken und Nebenwirkungen aber auch tatsächlich mit einem Behandlungsvorteil verbunden. Es wird eine Aufgabe der Zukunft sein, individuelle Behandlungsstrategien für die jeweilige Patientin anhand ihrer persönlichen Anamnese zu entwickeln, um so den maximalen Nutzen bei minimiertem Risiko zu erreichen.

1.4.2 Quaternäre Zytoreduktion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv

Es gibt zahlreiche prospektive Evidenz, dass die Menge des postoperativen Tumorrestes der prognostisch wichtigste Faktor für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist. Obwohl keine prospektiven Daten zum Stellenwert der Tumorresiduen bei der sekundären und tertiären Zytoreduktion existieren, gibt es zahlreiche retrospektive Analysen, die zeigen, dass auch in der Rezidivsituation die totale makroskopische Tumorfreiheit mit einem signifikant günstigerem Gesamtüberleben assoziiert ist (24-26, 28-33, 58,59). Es gibt kaum Daten zum Stellenwert der QZ bei Ovarialkarzinompatientinnen. Unsere Analyse stellt mit 49 Patientinnen die bisher weltweit größte Studie zum operativen und klinischen Outcome nach einer QZ dar. Trotz der umfangreichen Tumorverbreitung bei mehr als der Hälfte unseres Kollektives und der Peritonealkarzinose bei fast 80% der Patientinnen konnte eine optimale Tumorreduktion bei >60% der Patientinnen erreicht werden. Die Tatsache, dass in einer multivariaten Analyse der Tumorrest keinen signifikanten Überlebensvorteil zeigte, ist eventuell auf die relativ geringe Zahl der Patientinnen zurückzuführen.

Interessanterweise, zeigten andere Faktoren mit etabliertem prognostischem Wert für die Primärsituation, wie Aszites, das Grading, die Peritonealkarzinose oder das Ansprechen auf Platin, ebenso keinen signifikanten Unterschied auf das OS in unserer Analyse. Alle bisher durchgeführten Studien über tertiäre Zytoreduktion bei OV-Patientinnen zeigten auch, dass die o.g. Faktoren die chirurgische Ergebnisse nicht adäquat vorhersagen konnten (24, 28, 29, 31-33). Dies ist wahrscheinlich auf die sorgfältige Patientenselektion zurückzuführen, so dass Selektionsbias sicherlich nicht ausgeschlossen werden können.

In einer Analyse von Shih et al. über QZ wurde über eine Morbiditätsrate von Hauptkomplikationen von 20% berichtet (60). In unserer Analyse berichten wir über eine ähnliche Rate, welche aufgrund der starken Vorbehandlung und der mehreren Operationen in der Anamnese der Patientinnen nicht als unerwartet hoch angesehen werden kann. Zu beachten ist hierbei, dass beide Studien in Referenzzentren für die Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom durchgeführt wurden. Das betont die enge Assoziation zwischen optimaler chirurgischer Qualität und niedriger operativer Morbidität, was Aletti et al. berichten (21).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Analyse ist, dass die postoperative systemische Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der OV-Patientinnen hat. Wie

vorher hingewiesen, dieser Überlebensvorteil könnte auf das Selektionsbias zurückgeführt werden, da die Patientinnen, die eine postoperative systemische Chemotherapie erhielten, in einem besseren Allgemeinzustand waren und eventuell sowieso ein längeres Gesamtüberleben hätten.

Nichtsdestoweniger korrelieren diese Ergebnisse mit den Ergebnissen der größten multizentrischen internationalen Analyse zur tertiären Zytoreduktion bei OV-Patientinnen, in der gezeigt wurde, dass die postoperative systemische Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant positiv beeinflusst (61).

Abschließend konnten wir zeigen, dass die optimale Tumorresektion in Kombination mit einer postoperativen systemischen Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant auch in fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms, auch nach dem dritten Rezidiv verlängert. Obwohl unsere Studie monozentrisch, nicht randomisiert war und nur einer geringen Patientenzahl auswertbar war, konnten wir zeigen, dass der maximaler therapeutische Einsatz von großer Bedeutung bleibt, auch in der quaternären Zytoreduktion. In der Zukunft sollten größere multizentrische Studien unsere Ergebnisse validieren und unsere Schlussfolgerungen bestätigen.

1.5 Literaturverzeichnis

1. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, DeMatteo R, Poynor EA, Abu-Rustum NR, Barakat RR (2004) Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIc and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 94: 650–654.
2. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, Brady M, Casado A, Cervantes A, Eisenhauer E, Friedlaender M, Fujiwara K, Grenman S, Guastalla JP, Harper P, Hogberg T, Kaye S, Kitchener H, Kristensen G, Mannel R, Meier W, Miller B, Neijt JP, Oza A, Ozols R, Parmar M, Pecorelli S, Pfisterer J, Poveda A, Provencher D, Pujade-Lauraine E, Randall M, Rochon J, Rustin G, Sagae S, Stehman F, Stuart G, Trimble E, Vasey P, Vergote I, Verheijen R, Wagner U. Gynecologic Cancer Intergroup; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GEICO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; Organizational team of the two prior International OCCC (2005) 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI/OCCC 2004). *Ann Oncol* 16(Suppl 8): viii7–viii12.

3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J (2009) Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGOVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115(6): 1234–1244.
4. Fanfani F, Fagotti A, Gallotta V, Ercoli A, Pacelli F, Costantini B, Vizzielli G, Margariti PA, Garganese G, Scambia G (2010) Upper abdominal surgery in advanced and recurrent ovarian cancer: role of diaphragmatic surgery. *Gynecol Oncol* 116(3): 497–501
5. Bristow RE (2000) Surgical standards in the management of ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 12(5): 474–480.
6. Zivanovic O, Eisenhauer EL, Zhou Q, Iasonos A, Sabbatini P, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS (2008) The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to the greater omentum on surgical outcome for stage IIIC epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 108(2): 287–292.
7. Parsons SL, Kutarska E, Koralewski P, Gore M, Wimberger P, Burges A, Stroehlein MA, Lahr A, Jaeger M and Heiss MM: Treatment of ovarian cancer patients with malignant ascites using the trifunctional antibody catumaxomab: Results of a phase II/III study. *J Clin Oncol* 25: 5520, 2007
8. Parsons SL, Murawa PX, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Koralewski P, Razbadauskas A, Stroehlein MA, Friccius-Quecke H, Jaeger M and Heiss MM: Treatment of epithelial cancer patients with malignant ascites using catumaxomab: results of the nonovarian stratum of a phase II/III study. *Proc Gastrointest Cancer Symp* 106, 2008.
9. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittel A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A and Parsons SL: The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 127(9): 2209-2221, 2010.

10. Assessment report for Removab. International Nonproprietary Name: catumaxomab. Procedure No. EMEA/H/C/000972, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/100434/2009, European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use.
11. Teoh DG, Secord AA. Antiangiogenic therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancer Control*. 2011;18:31–43.
12. Eskens FA, Sleijfer S. The use of bevacizumab in colorectal, lung, breast, renal and ovarian cancer: where does it fit? *Eur J Cancer*. 2008;44:2350–6.
13. Burger RA. Experience with bevacizumab in the management of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:2902–8.
14. Burger RA. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121:230–8.
15. Koskas M, Chereau E, Ballester M, Selle F, Rouzier R, Darai E. Wound complications after bevacizumab treatment in patients operated on for ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2010;30:4743–7.
16. Sfakianos GP, Numnum TM, Halverson CB, Panjeti D, Kendrick JE 4th, Straughn JM Jr. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2009;114:424–6.
17. Chereau E, Stefanescu D, Selle F, Rouzier R, Darai E. Spontaneous rectovaginal fistula during bevacizumab therapy for ovarian cancer: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200: e15–6.
18. Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;117:497–504.
19. Bansal N, Hoffman M. Bladder perforation in a patient with recurrent epithelial ovarian cancer after treatment with bevacizumab. *Gynecol Oncol*. 2011;120:313–4.
20. Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, Pugmire G, Burger RA. Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;102:140–4.
21. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA (2009) Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 208(4): 614–620.

22. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, Poelcher M, Wimberger P, Ortmann O, Canzler U, Richter B, Wagner U, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Meier W, Huober J, Fink D, Schroeder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, du Bois A (2009) Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 16(5): 1324–1330.
23. Wimberger P, Wehling M, Lehmann M, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, du Bois A (2010) 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). *Ann Surg Oncol* 17: 1642–1648.
24. Leitao Jr MM, Kardos S, Barakat RR, Chi DS (2004) Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 95:181–188.
25. Pfisterer J, Harter P, Canzler U, Richter B, Jackisch C, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Bois A. AGO Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR) (2005) The role of surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15(Suppl 3): 195–198.
26. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, Venkatraman ES, Aghajanian C, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR (2006) Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 106(9): 1933–1939.
27. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schroeder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J (2006) Surgery in recurrent ovarian cancer: the AGO DESKTOP Ovar trial. *Ann Surg Oncol* 13(12): 1702–1710.
28. Karam AK, Santillan A, Bristow RE, Giuntoli 2nd R, Gardner GJ, Cass I, Karlan BY, Li AJ (2007) Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: selection criteria and survival outcome. *Gynecol Oncol* 104(2): 377–380.
29. Gultekin M, Velipas, aog˘lu M, Aksan G, Dursun P, Dogan NU, Yuce K, Ayhan A (2008) A third evaluation of tertiary cytoreduction. *J Surg Oncol* 98(7): 530–534.
30. Schorge JO, Wingo SN, Bhore R, Heffernan TP, Lea JS (2010) Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 108(2): 123–127.

31. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao Jr MM (2010) Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 117: 330–335.
32. Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, Schmidt SC, Neuhaus P, Lichtenegger W, Sehouli J (2011) Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 18: 49–57.
33. Hızlı D, Boran N, Yılmaz S, Turan T, Altınbaş SK, Çelik B, Koşse MF (2012) Best predictors of survival outcome after tertiary cytoreduction in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 163(1): 71–75.
34. Chekerov R, Reinthaller A, Reimer D, Reimer T, Angleitner- Boubenizek L, Halfen M, Lindhofer H, Braicu I, Oskay-Ozcelik G and Sehouli J: Intraoperative immunotherapy with the trifunctional antibody catumaxomab in patients with ovarian cancer: Results from a phase II study. *J Clin Oncol* 28(7): 5039, 2010.
35. Pietzner K, Linke RG, Jager M, Lindhofer H, Friccius-Quecke H, Chen F, Braicu EI, Oskay-Ozcelik G and Sehouli J: Phase II clinical trial to evaluate the safety of repeated cycle of intra-peritoneal catumaxomab for treatment of malignant ascites (SECIMAS). *J Clin Oncol*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, No 15_suppl (May 20 Supplement), TPS155, 2010.
36. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Changing in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. *Am J Obstet Gynecol* 156: 263-264, 1987.
37. Kristensen G, Perren T, Qian W, Pfisterer J, Ledermann JA, Joly F, et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29: LBA5006.
38. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, Poelcher M, Wimberger P, Ortmann O, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16: 1324–30.
39. Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, et al. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2009;99:424–7.

40. Sehouli J, Ko'nsgen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, et al. "IMO"-intraoperative mapping of ovarian cancer. *Zentralbl Gynakol*. 2003;125:129–35.
41. Adhesion Scoring Group, Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring systems. *Fertil Steril*. 1994;62: 984–8.
42. Cohen Z, Senagore AJ, Dayton MT, Koruda MJ, Beck DE, Wolf BG, et al. Prevention of post-operative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1130–9.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R and Kabbinavar F: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342, 2004.
44. Kozloff M, Cohn A, Christiansen N, Flynn P, Kabbinavar F, Robles R and Ulcickas-Yood M: Safety of bevacizumab (BV) among patients (pts) receiving first-line chemotherapy (CT) for metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary results from a larger registry in the U.S, *J Clin Oncol* 23: 3566, 2005.
45. Skillings JR, Johnson DH, Miller K, Kabbinavar E, Bergsland E, Holmgren SN, Holden SN, Hurwitz H and Scappaticci F: Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy, *J Clin Oncol* 23: 3019, 2005.
46. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I and Van Cutsem E: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345, 2004.
47. Krueger CM, Berdov BA, Roman LA, Luft AV, Lampe P, Lindhofer H, Bartelheim K, Klein A and Heiss MM: Intraoperative, adjuvant treatment of gastric cancer with the trifunctional antibody catumaxomab compared to surgery alone: A phase II study *J Clin Oncol* 26(15S): 15529, 2008.
48. August DA, Serrano D, Poplin E. "Spontaneous" delayed colon and rectal anastomotic complications associated with Bevacizumab therapy. *J Surg Oncol*. 2008;97:180–5.

49. Wolf I, Urban D, Pfeffer R, Catane R, Aderka D. High incidence of fistula formation during bevacizumab treatment in rectal cancer patients. *Acta Oncol.* 2007;46:550–3.
50. Adenis A, Vanseymortier L, Foissey D, Colombel JF. Bevacizumab and postponed suture leakages after surgery for ulceration cancer. *Gut.* 2007;56:734.
51. Ley EJ, Vukasin P, Kaiser AM, Ault G, Beart RW. Delayed rectovaginal fistula: a potential complication of bevacizumab (Avastin). *Dis Colon Rectum.* 2007;50:930.
52. Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2007;105:3–6.
53. Diaz JP, Tew WP, Zivanovic O, Konner J, Sabbatini PJ, dos Santos LA, et al. Incidence and management of bevacizumab-associated gastrointestinal perforations in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2010;116:335–9.
54. Tanyi JL, McCann G, Hagemann AR, Coukos G, Rubin SC, Liao JB, et al. Clinical predictors of bevacizumab-associated gastrointestinal perforation. *Gynecol Oncol.* 2011;120:464–9.
55. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol.* 2007;107:118–23.
56. Sookhai S, Wang J, Austin K, Maguire D, Blankson S, Kirwan WO and Redmond HP: Anti-vascular endothelial growth factor therapy prevents peritoneal adhesion formation without adversely affecting wound strength or anastomotic integrity, *British Journal of Surgery* 87(7): 950-951, 2000.
57. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S and Hurwitz H: Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 91(3): 173-180, 2005.
58. Gadducci A, Iaconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A (2000) Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 79:344–349.
59. Benedetti P, De Vivo A, Bellati F, Mancini N, Perniola G, Basile S, Muzii L, Angioli R (2007) Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 14(3): 1136–1142.
60. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao Jr MM (2010b) Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 116(3): 364–369.

61. Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, Cibula D, Ayhan A, Liu D, Richter R, Braicu I, Mahner S, Harter P, Trillsch F, Kumar S, Peiretti M, Dowdy SC, Maggioni A, Trope C, Jalid S (2013) Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Ann Surg Oncol*; 20(4): 1348-1354.

1.6 Abkürzungsverzeichnis

CA-125	Cancer-Antigen 125
CD3-Antigen	„Cluster of differentiation“ zählender Protein-Komplex
CT	Computertomographie
EMEA	Europäische Arzneimittelagentur
EpCAM	Epitheliales Zelladhäsionsmolekül
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
IMO	Intraoperative mapping of ovarian cancer
MRT	Magnetresonanztomographie
OV	Ovarialkarzinom
o.g.	oben genannt
OS	Gesamtüberleben
QZ	Quaternäre Zytoreduktion

2. Erklärung über den Anteil der Publikationen als Promotionsleistung

Der Promovend Georgios Papanikolaou hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1

Papanikolaou G, Fotopoulou C, Braicu I, Chekerov R, Schmidt SC, Pietzner K, Sehouli J: First surgical experience of intraperitoneal treatment with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCam x anti-CD3) for epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2011 Aug; 31(8):2603-8

Impact-Factor 1,713

- Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik 90%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes 80%

Publikation 2

Sehouli J*, **Papanikolaou G***, Braicu EI, Pietzner K, Neuhaus P, Fotopoulou C: Feasibility of surgery after systemic treatment with the humanized recombinant antibody bevacizumab in heavily pretreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol. 2012 Apr; 19(4):1326-3 Impact-Factor 4,120

*equally contributing authors (mit entsprechender Kennzeichnung im Artikel)

- Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik 85%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes 80%

Publikation 3

Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P, Braicu IE, **Papanikolaou G**, Pietzner K, Schmidt SC, Sehouli J: Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? Br J Cancer. 2013 Jan 15;108(1):32-8. Impact-Factor 5,082

- Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik 30%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes 30%

Unterschrift Promovend
Georgios Papanikolaou

Unterschrift Betreuende Hochschullehrerin
Prof. Dr. med. C. Fotopoulou

3. Ausgewählte Publikationen

3.1 Papanikolaou G. et al (2011)

Papanikolaou G, Fotopoulou C, Braicu I, Chekerov R, Schmidt SC, Pietzner K, Sehouli J:

First surgical experience of intraperitoneal treatment with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCam x anti-CD3) for epithelial ovarian cancer.

Anticancer Res. 2011 Aug; 31(8):2603-8

Impact-Factor 1,713

<http://ar.iiarjournals.org/content/31/8/2603.long>

Seiten 27-32

3.2 Sehouli J., Papanikolaou G. et al. (2012)

Sehouli J, Papanikolaou G*, Braicu EI, Pietzner K, Neuhaus P, Fotopoulou C:*

Feasibility of surgery after systemic treatment with the humanized recombinant anti-body bevacizumab in heavily pretreated patients with advanced epithelial ovarian cancer.

Ann Surg Oncol. 2012 Apr; 19(4):1326-3

*equally contributing authors (mit entsprechender Kennzeichnung im Artikel)

Impact-Factor 4,120

<http://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-011-2134-0>

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-2134-0>

Seiten 34-41

3.3 Fotopoulou C. et al. (2013)

Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P, Braicu IE, Papanikolaou G, Pietzner K, Schmidt SC, Sehouli

J: Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter?

Br J Cancer. 2013 Jan 15;108(1):32-8.

Impact-Factor 5,082

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.544>

<http://www.nature.com/bjc/journal/v108/n1/full/bjc2012544a.html>

Seiten 43-49

4. Lebenslauf

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

5. Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten (peer-reviewed):

Papanikolaou G, Fotopoulou C, Braicu I, Chekerov R, Schmidt SC, Pietzner K, Sehouli J: First surgical experience of intraperitoneal treatment with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCam x anti-CD3) for epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2011 Aug; 31(8):2603-8

Sehouli J*, **Papanikolaou G***, Braicu EI, Pietzner K, Neuhaus P, Fotopoulou C: Feasibility of surgery after systemic treatment with the humanized recombinant antibody bevacizumab in heavily pretreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012 Apr; 19(4):1326-3

*equally contributing authors (mit entsprechender Kennzeichnung im Artikel)

Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P, Braicu IE, **Papanikolaou G**, Pietzner K, Schmidt SC, Sehouli J: Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? *Br J Cancer.* 2013 Jan 15; 108(1):32-8.

Neumann UP, Fotopoulou C, Schmeding M, Thelen A, **Papanikolaou G**, Braicu EI, Neuhaus P, Sehouli J: Clinical outcome of patients with advanced ovarian cancer after resection of liver metastases. *Anticancer Res.* 2012 Oct; 32(10):4517-21

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Georgios Theofilos Papanikolaou, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Palliative Chirurgie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in der Ära der zielgerichteten Therapien 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 den ausgewählten Publikationen 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.“

12.03.2014

Unterschrift

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mich bei diesem Dissertationsprojekt unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meine Doktormutter und Mentorin, Frau Prof. Dr. med. Christina Fotopoulou, die mir mit ihrem Fachwissen zur Seite stand, für die Bereitstellung der Thematik, für die außergewöhnliche Betreuung und für das Vertrauen in meine wissenschaftlichen Fähigkeiten. Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um meinen tiefen Dank zum Ausdruck zu bringen. Durch ihre hervorragende fachliche Beratung sowie die freundliche und kompetente Unterstützung hatte ich die Möglichkeit die Durchführung dieser wissenschaftlichen Projekte durchzuführen.

Ebenfalls bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Jalid Sehoulis für sein großes Engagement und der ständigen Gesprächsbereitschaft, ohne seine Zusammenarbeit diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Trotz seiner engen Einbindung in Klinik und Forschung fand er stets die Zeit mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Jalid Sehoulis und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Frauenklinik der Charité, Campus Virchow, die mir stets Ansprechpartner waren und mein Forschungsprojekt durch ihre Ideen, ihre Anregungen und ihre konstruktive Kritik bereicherten, möchte ich herzlich für die hilfsbereite und außerordentlich freundliche Arbeitsatmosphäre danken.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meine Familie, die mich immer sehr unterstützten und in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.