

Aus dem
Charité Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie mit Schwerpunkt offene Tumorchirurgie
Campus Virchow- Klinikum
Direktor: Prof. Dr. med. W. Lichtenegger

Habilitationsschrift

Aktuelle Aspekte der operativen Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité- Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christina Fotopoulou
geboren am 14.03.1978 in Athen

Eingereicht: 11. September 2009
Dekanin: Frau Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Walther Kuhn (Bonn)
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Fritz Jänicke (Hamburg)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1.	Das epitheliale Ovarialkarzinom: Epidemiologie, Stadieneinteilung und histologische Differenzierung.	7
1.2.	Präoperative bildgebende Diagnostik maligner Ovarialtumore.	10
1.3.	Leitliniengerechte operative Therapie des Ovarialkarzinoms in der Primär- und Rezidivsituation.	11
1.4.	Tumorbedingte Thrombophilie: Pathophysiologie und klinische Konsequenzen.	16
1.5.	Einfluss des Alters auf die Prognose und das Outcome in der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms.	19
2	Eigene Arbeiten	
2.1.	Präoperative Diagnostik maligner Ovarialtumore mittels transvaginalen Ultraschalls.	21
2.2.	Tumorausbreitungsmuster, chirurgisches Outcome und Überleben bei jungen Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom.	23
2.3.	Radikale zytoreduktive Chirurgie bei älteren Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom: Überlebensanalyse, Morbidität und Tumorausbreitungsmuster.	25
2.4.	Einfluss venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom nach Operation unter platinbasierter Kombinationschemotherapie.	27
2.5.	Einfluss venöser Thromboembolien auf das Gesamtüberleben von Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom nach Operation und Chemotherapie.	30
2.6.	Sexualität und Körperbild bei Frauen mit gynäkologischen Malignomen nach radikalen Eingriffen im Bereich des kleinen Beckens und nach Neovaginaanlage.	32
3	Diskussion	
3.1.	Präzision und Nutzen diagnostischer Verfahren vor zytoreduktiver Radikalchirurgie beim epithelialen Ovariakarzinom.	34
3.2.	Prognosefaktoren für den Erfolg der operativen Therapie bei Ovarialkarzinompatientinnen.	36

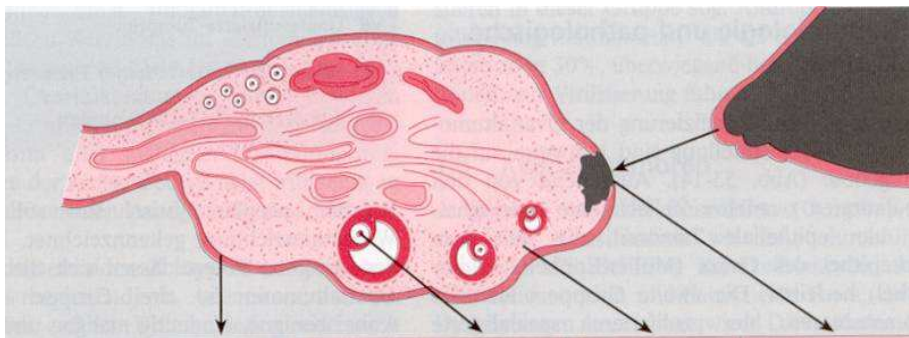
3.3.	Thrombose und Malignität am Beispiel des epithelialen Ovarialkarzinoms.	39
3.4.	Lebensqualität und Körperbild von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen nach radikalchirurgischen Eingriffen.	42
4	Zusammenfassung	45
5	Literaturverzeichnis	48
6	Danksagung	56
7	Eidstattliche Erklärung	57

Abkürzungen

ADS-k15	Allgemeine Depressionsskala
AFP	α 1- Fetoprotein
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
APST	Atypical Proliferative Serous Tumor
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
BRCA	Breast Cancer Antigen
CA	Cancer Antigen
CP	Cancer Procoagulant
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d' Obstétrique
FSFI-d	Female Sexual Function Index -deutsche Version
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer
IMO	Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulare Heparine
PAI	Plasminogen- Aktivator- Inhibitor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTEN	Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10
SBT	Serous Borderline Tumor
SF-12	Fragebogen zum Gesundheitszustand
TF	Tissue-Faktor
TNM	Tumor –Nodes (=Lymphknoten) –Metastasen
TVS	Transvaginale Sonographie
tPA	Tissue-Plasminogen-Aktivator
UFH	Unfraktioniertes Heparin
u-PA	Urokinaseplasminogenaktivator
vs.	versus
5-JÜR	5- Jahres- Überlebensrate
95%-CI	95%- Konfidenzintervall

1. Einleitung

Der Begriff Ovarialkarzinom subsumiert eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Tumorarten, mit unterschiedlichen molekulargenetischen Ursachen, bestehend aus dem epithelialen Ovarialkarzinom, Keimzell- und Keimstrangstromatumoren. Die Tumorentstehung ist gekennzeichnet durch eine meist starke chromosomale Instabilität auf dem Boden hereditärer oder erworbener funktioneller Gendefekte. Die epithelialen Tumore nehmen mit ca. 90% den größten Anteil der malignen Ovarialtumore ein. Dabei unterscheidet man seröse, muzinöse, endometroide, klarzellige und Brenner-Tumore.¹



§ Epitheliale Tumore (90 %)	Keimzell-tumore (3%)	Keimstrang-tumore (5-8%)	Metastasen (3%)
§ serös (40 %)	Dysgerminom	Granulosa-Tumor	Mamma-Ca
§ muzinös	Teratom	Sertoli-Leydig-Tumor	Gastrointestinales Ca
§ endometroid			
§ klarzellig			
§ transitionalzellig			

Abbildung 1: Ursprung maligner Ovarialtumore.

Das epitheliale Karzinom des Ovars entsteht durch die maligne Transformation des ovariellen Oberflächenepithels, welches eine Kontinuität mit dem Mesothel des Peritoneums bildet.² Die genauen Entstehungsmechanismen auf molekularbiologischer Ebene verbleiben weitgehend unklar und sind bisher nicht vollständig definiert. Mutationen und/oder Überexpression der Onkogene HER2, c-myc und K-ras, Akt und Mutation des Tumorsuppressorgens p53 werden häufig bei Ovarialkarzinompatientinnen beobachtet, während die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene PTEN und p16 in der Entstehung ebenfalls eine Rolle zu spielen scheint.^{3,4} Epigenetische Prozesse und Phänomene sind, wie bei den meisten Krebserkrankungen, von besonderer Bedeutung.

Auch wenn 5-10% der Ovarialtumore hereditär und mit einer hoch penetranten, autosomal dominanten genetischer Prädisposition (BRCA1/2 Keimmutationen, HNPCC- Syndrom) assoziiert sind,⁵ weisen epidemiologische und experimentelle Studien darauf hin, dass die ovarielle Karzinogenese hauptsächlich durch ovulations- und reproduktionsassoziierte Faktoren gesteuert wird. Als Risikofaktoren für die Entstehung des Ovarialkarzinoms gelten Nulliparität, frühe Menarche, späte Menopause, Behandlung mit ovulationsfördernden Mitteln sowie Zustände, die auf eine gestörte Ovarialfunktion hinweisen (Infertilität, habituelle Aborte). Dagegen bedeuten Schwangerschaften, Stillen oder hormonelle Kontrazeption einen Schutz. Auch eine Tubenligatur oder eine Hysterektomie senken das Risiko. In Industrieländern findet man eine höhere Inzidenz als in Entwicklungsländern, so dass vermutlich auch Umweltfaktoren und Lebensstil das Risiko beeinflussen.⁶

Zwei Hypothesen beschäftigen sich mit der Rolle der Stimulation der Ovarialfunktion und deren Einfluss auf das Ovarialkarzinomrisiko. Die Hypothese der „ständigen Ovulation“ geht davon aus, dass wiederholte Ovulationen das Ovariepithel zerstören und dadurch das Risiko einer malignen Transformation durch ineffektive Reparaturmechanismen erhöht wird.⁷ Die Gonadotropinhypothese besagt, dass eine übermäßige Ausschüttung von hypophysären Gonadotropinen zu einer Überstimulation der Ovarien führt. Dies kann einerseits durch die Gabe von menopausalem Gonadotropin (zur Ovulationsauslösung) oder andererseits durch die Gabe von Clomiphen (zur Stimulation der endogenen Gonadotropinproduktion) ausgelöst werden.⁶ Beide Hypothesen gehen von dem Ansatz aus, dass eine übermäßige ovarielle Stimulation das Ovarialkarzinomrisiko erhöhen kann. Sie werden durch die Tatsache unterstützt, dass Multiparität und die Anwendung oraler Kontrazeptiva protektive Effekte zeigen. Hier scheinen allerdings muzinöse und nicht-muzinöse Ovarialtumore unterschiedliche kausale Mechanismen aufzuweisen, wobei bei den muzinösen Ovarialtumoren die hormonelle Stimulation eher eine untergeordnete Rolle spielt.⁸

Nach dem neuen, dualistischen Modell der ovariellen Karzinogenese lassen sich nach Kurman et al.⁹ alle epithelialen Tumore der ovariellen Oberfläche nach histologischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Aggressivität einteilen: Typ I umfasst endometrioide, muzinöse, klarzellige- und gut differenzierte mikropapilläre, seröse Karzinome, die vorwiegend in der ovariellen Rindenzone entdeckt werden, und deren Entwicklung oft stufenweise aus einer „Adenom- Karzinom- Sequenz“ voranschreitet. Diese Tumore zeichnen sich durch relative genetische Stabilität aus. Zu Typ II zählen mäßig und schlecht differenzierte seröse Karzinome, von denen die meisten auf der ovariellen Oberfläche entdeckt werden mit häufigem Befall der Tuben und des parietalen und viszeralen

Peritoneums. Kennzeichnend für diese Tumore ist die „de novo“ Entstehung, rasantes Wachstum, p53- Mutationen und genetische Instabilität.

Trotz der vielen Erklärungsansätze lässt sich allerdings die genaue Tumorentstehung der Ovarialkarzinome aufgrund der Variabilität in ihrer Biologie und dem jeweiligen klinischen Verlauf nicht in allen Einzelheiten klären.

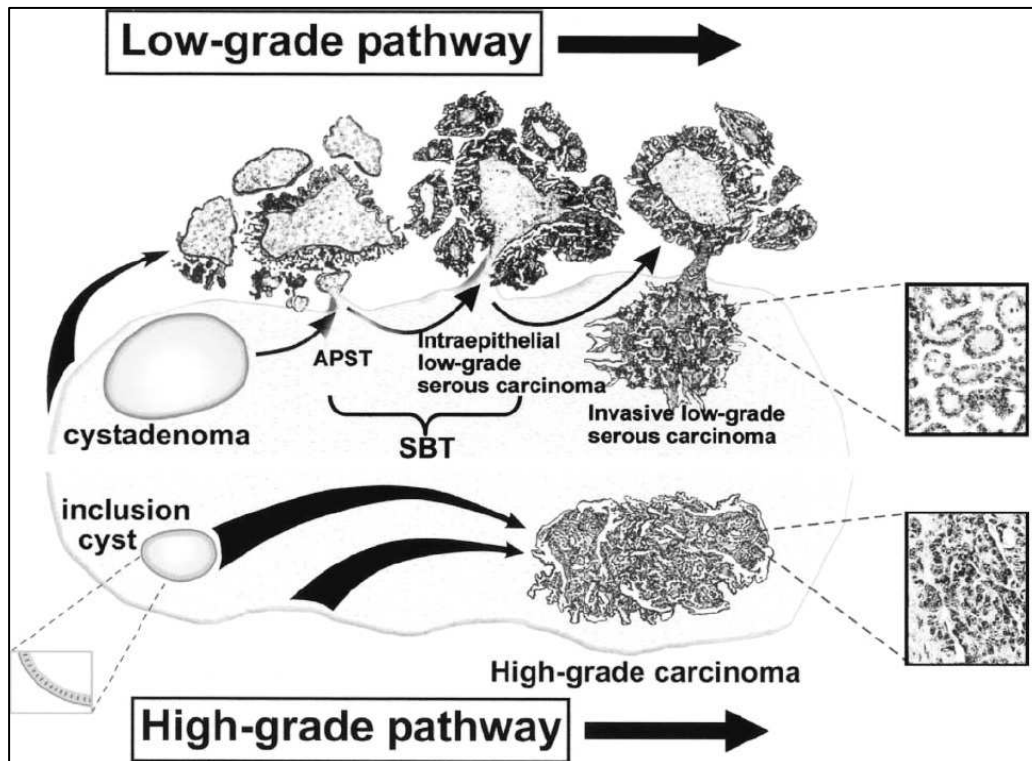


Abbildung 2: Dualistisches Modell der Tumorentstehung für „low-grade“ und „high-grade“ Ovarialkarzinome. (Abkürzungen: SBT-Serous Borderline Tumor; APST-Atypical Proliferative Serous Tumor). Nach Shih und Kurman.⁹

1.1. Das epitheliale Ovarialkarzinom: Epidemiologie, Stadieneinteilung und histologische Differenzierung

Das Ovarialkarzinom ist das zweithäufigste gynäkologische Malignom und nimmt mit seiner schlechten Prognose den ersten Platz in der Mortalitätsstatistik der gynäkologischen Malignome ein.¹¹ Insgesamt gilt es als das fünfthäufigste Karzinom der Frau. Statistisch gesehen erkrankt in Deutschland etwa jede 66. Frau daran. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr beläuft sich auf ca. 8000 Frauen, wobei wegen fehlender aktueller Vorsorge- und

Screeningmöglichkeiten 75% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits extrapelvine Metastasen aufweisen (FIGO III/IV).^{12,13}

Das Ovarialkarzinom wird bei den meisten Frauen zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr erstdiagnostiziert. Nicht- epitheliale Tumore wie Keimstrangstromatumore und Keimzelltumore sind hingegen häufiger eher bei jüngeren Frauen anzutreffen.

Zu Beginn der Krankheit bestehen meist keine oder nur uncharakteristische Symptome im Sinne von Unterleibs- oder diffusen Abdominalbeschwerden. Als häufigstes Symptom gilt die Abdomenumfangszunahme. Durch den häufigen peritonealen Befall klagen die Patientinnen über Obstipationsbeschwerden oder Stuhlunregelmäßigkeiten. Aszites und Pleuraerguss rufen Übelkeit, Dyspepsie, Appetitlosigkeit oder Dyspnoe hervor. Akute Symptome wie Schmerzen und Blutung wegen einer Torsion oder Ruptur des Tumors sind seltener.

Die endgültige Diagnosesicherung und Stadieneinteilung für das Ovarialkarzinom können nur intraoperativ erfolgen. Zur Einteilung der Ovarialkarzinome hat sich die FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d' Obstétrique) durchgesetzt.¹⁴ Entsprechend der Krankheitsausbreitung werden vier wesentliche Tumorstadien unterschieden, die für die Patientinnen in Bezug auf ihre Prognose von entscheidender Bedeutung sind (Tabelle 1).

TNM	FIGO	Kriterien
T1	I	Tumor auf die Ovarien beschränkt
T1a	IA	Tumor in einem Ovar, Kapsel intakt, kein Aszites
T1b	IB	Tumor in beiden Ovarien, Kapsel intakt
T1c	IC	Tumor in einem oder beiden Ovarien, Kapselruptur, Tumor an der Oberfläche, maligne Zellen in der Peritoneallavage oder im Aszites
T2	II	Tumor auf das Becken beschränkt
T2a	IIA	Befall von Uterus und/oder Tuben, ohne Aszites
T2b	IIB	Befall anderer Beckengewebe, ohne Aszites
T2c	IIC	Befall von Beckenorganen, maligne Zellen in der Peritoneallavage oder im Aszites
T3	III	Tumor in einem oder beiden Ovarien, peritoneale Metastasen und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA	mikroskopische peritoneale Metastasen
T3b	IIIB	makroskopische peritoneale Metastasen < 2 cm
T3c	IIIC	Metastasen > 2cm und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (Lunge, Leber, Skelett, ZNS) außerhalb der Bauchhöhle
N0		kein Anhalt für Befall der regionären Lymphknoten
N1		Befall regionärer Lymphknoten

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach TNM und FIGO.

Wichtigster Tumormarker für das epitheliale Ovarialkarzinom ist das Serum-Glykoprotein CA125; bei den Keimzelltumoren und Keimstrangstromatumoren kommen AFP, β -hCG und Inhibin dazu; bei muzinösen Tumoren stehen eher das CA 72-4 und CA 19-9 im Vordergrund. In Frühstadien findet man nur in 50% einen erhöhten CA125-Wert, während die Sensitivität im Stadium III und IV 91% bzw. 98% beträgt. Insgesamt ist das CA125 bei 80% aller Frauen mit epitheliale Ovarialkarzinom erhöht. Die CA125-Bestimmung dient vor allem der Kontrolle des Krankheits- und Therapieverlaufs, wobei auch hier Einschränkungen bestehen, da ein CA125-Anstieg zwar der erste Hinweis auf ein Rezidiv sein kann, aber der Beginn einer Chemotherapie aufgrund eines alleinigen Tumormarkeranstiegs ohne entsprechendes klinisches Korrelat keine eindeutige Verbesserung der Gesamtüberlebens ergibt.¹⁵

Der serös- papilläre Typ ist mit 75% der häufigste histologische Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms. Muzinöse und endometrioiden histologische Formen sind seltener und machen jeweils 10% aller epithelialen Ovarialkarzinome aus, gefolgt von den klarzelligen, undifferenzierten und transitionellen Karzinomen.¹⁶

Ovarialkarzinome metastasieren hauptsächlich intraperitoneal durch das bestehende Kapillarsystem oder mittels lymphogener Disseminierung. Am häufigsten erfolgt die Metastasierung in die gesamte Peritonealhöhle durch Zellexfoliation und Bildung von invasiven Implantaten. Gemäß des Stromes der Peritonealflüssigkeit, welcher vom Douglas, entlang der parakolischen Rinnen –meistens von rechts nach links- dem Mesenterium folgend zur rechten Zwerchfellkuppe verläuft, findet man gehäuft Tumorzellnester inselgleich in diesem Strom. Peritonealmetastasen im Douglas, in den parakolischen Rinnen beidseits, dem Zwerchfellperitoneum, der Leberkapsel, der Darmserosa und dem Omentum sind daher primär häufiger anzutreffen als an anderen intraabdominalen Lokalisationen. Die Tumorzellen dringen in der Primärsituation zwar eher selten in das intestinale Lumen ein, sie können allerdings durch die zunehmende Peritonealkarzinose zu einer funktionellen Obstruktion und Ileussyptomatik führen.

Die lymphatische Disseminierung in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten ist sehr häufig, besonders in fortgeschrittenen Stadien, wobei durch die Tumorzellwanderung entlang der retroperitonealen Lymphknoten und Lymphgefäße am Zwerchfell die Erkrankung sich auch in den Pleuraraum und die supraklavikulären Lymphknoten ausbreiten kann.¹⁷

Eine hämatogene Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist eher ungewöhnlich, nur 2-3% der Patientinnen zeigen einen parenchymatösen Befall in Leber oder Lunge. Zerebrale Metastasen sind außerordentlich selten.

1.2. Präoperative bildgebende Diagnostik maligner Ovarialtumore

Bei der Palpation pathologischer Adnexbefunde mittels vaginaler und rektaler Untersuchung sind oft Aussagen über einen möglichen Befall des Douglas-Peritoneums möglich. Wichtige Hinweise für den Tumorbefall in der Rezidivsituation kann das Metastasierungsmuster liefern, welches sich bei der Primäroperation intraabdominal gezeigt hat. Zu den am häufigsten eingesetzten Methoden in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms gehören neben der gynäkologischen Untersuchung die Sonographie, CT und MRT. Die Sonomorphologie ist vor allem bei kleineren Ovarialtumoren wegweisend. Aussagen über die tatsächliche Größe des Tumors, das Vorliegen solider und/oder zystischer Anteile, die Dicke etwaiger Septen, das Vorhandensein von Binnenstrukturen, die Viskosität der Zystenflüssigkeit, den ein- oder beidseitigen Befall der Ovarien, die erhöhte Perfusion im Doppler, sowie das Vorliegen von Aszites sind vielfach möglich und müssen bei der präoperativen Indikationsstellung und Therapieentscheidung mit einbezogen werden.

Die transvaginale Sonographie kann anhand verschiedener indirekter und direkter sonographischer Kriterien wichtige Aussagen auch zur Peritonealkarzinose liefern, da häufig der Douglas-Raum als eine der am stärksten betroffenen Regionen eine Peritonealkarzinose aufweist. Hinzu kommt der leicht durchführbare Nachweis von etwaigem Aszites. Die Tatsache allerdings, dass eine Peritonealkarzinose in etwa 50–80% ohne wesentlichen Aszites auftritt, minimiert die Aussagefähigkeit der Sonographie in diesen Fällen.¹⁸⁻²⁰ Zusätzlich lassen sich sowohl bei der transvaginalen als auch der transabdominalen Sonographie die Darmwände, die Appendices epiploica und die Darmperistaltik gut darstellen.^{21,22}

Im klinischen Alltag konkurrieren die verschiedenen Nachweisverfahren miteinander und werden alle in der präoperativen Diagnostik häufig eingesetzt. Dennoch wurden bisher nur wenige vergleichende Studien diesbezüglich beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom durchgeführt. Meistens sind hierüber nur retrospektive Analysen verfügbar mit oft unterschiedlichen Untersuchungsprotokollen, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert.^{23,24}

Häufig werden in der präoperativen Diagnostik Leberkapselmetastasen als intrahepatische Manifestationen fehlinterpretiert, was erhebliche Konsequenzen für die Prognoseeinschätzung, aber auch für die Therapie nach sich ziehen kann. Die Magnetresonanztomographie zeichnet sich durch einen hohen Weichteilkontrast aus, der durch den unterschiedlichen Wassergehalt und die unterschiedlichen Relaxationszeiten der

verschiedenen Gewebe erzeugt wird. Dadurch ist die Detektion von Tumorgewebe im Oberbauch und im kleinen Becken mit hoher Treffsicherheit möglich.²⁵

Zu den neuen bildgebenden Verfahren, deren Anwendung sich im klinischen Management noch nicht etabliert hat, gehört die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Die PET bringt die metabolische und biochemische Aktivität des Tumorgewebes zur Darstellung. Bisher wurden jedoch meist nur Studien mit kleineren Fallzahlen durchgeführt, die aber von hohen Sensitivitätswerten sowie hohen positiven und negativen Vorhersagewerten berichteten. Kombiniert mit einem CT stellt das PET (PET-CT) eines der neuesten Untersuchungsverfahren dar. Es erscheint vielversprechend, ist aber aufgrund der hohen Kosten noch nicht breit verfügbar auch wenn seine klinische Anwendung kontinuierlich zunimmt. Dies gilt auch für die Nachfrage seitens der Patientinnen.^{26,27}

Die diagnostische Wertigkeit des PET-CT bei Frauen mit asymptomatischem Tumormarkeranstieg und unauffälliger konventioneller CT-Diagnostik evaluierten Bristow et al.²⁸ in einer Studienserie mit 22 Patientinnen in platinensibler Situation. Alle Patientinnen wurden nach der PET-CT-Untersuchung explorativ laparotomiert. Es zeigte sich eine Sensitivität hinsichtlich der Detektion von Rezidivtumoren (bis 1 cm Durchmesser) von 83% mit einem positiven prädiktiven Wert von 93%. Drei der 6 Patientinnen mit negativem PET-CT-Ergebnis hatten intraoperativ dokumentierte Tumore von 1 cm Durchmesser, während 2 weitere Patientinnen lediglich millimetergroße Tumorherde aufwiesen. Der generelle Vorteil dieses diagnostischen Verfahrens muss noch durch weitere prospektive Studien, auch im Sinne einer kritischen Kosten -Nutzen-Analyse, evaluiert werden.

1.3. Leitliniengerechte operative Therapie des Ovarialkarzinoms in der Primär- und Rezidivsituation

Die zytoreduktive Chirurgie des Ovarialkarzinoms stellt den unumstrittenen Grundpfeiler im klinischen Management in der Primärsituation dar und basiert in der Regel auf einem radikal multiviszeralen Vorgehen mit einem meist primär interdisziplinären Ansatz. Hier gilt der maximale Durchmesser des postoperativ verbliebenen Tumorrestes als der stärkste unabhängige klinische Prognosefaktor, sowohl bezüglich des rezidivfreien, als auch des Gesamt- Überlebens.^{28,29} Bereits Meigs (1934) und Munnell (1968) haben vor Jahrzehnten die Hypothese aufgestellt, dass Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom von einer maximalen operativen Tumorresektion profitieren.³⁰ Griffith und Hoskins konnten dies später belegen, indem sie den postoperativen Tumorrest als den wichtigsten Prognosefaktor identifizieren

konnten.^{31,32} Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist, dass die Tumorzellen in der Initialphase ein exponentielles Wachstum aufweisen; bei Größenzunahme des Tumors entstehen Engpässe in der Blutversorgung, die zu einer Abnahme der Wachstumsfraktion führen und so eine relative Chemotherapieresistenz induzieren. Das operative Debulking entfernt nicht-proliferierende Tumorzellen, so daß die verbliebenen Tumorzellen wieder anfangen zu wachsen und somit wieder chemotherapiesensibel werden.

Eine Patientin mit Ovarialkarzinom, die lediglich aufgrund eines malignen Pleuraergusses als FIGO IV eingestuft wird, sollte trotzdem eine maximale intraabdominelle Zytoreduktion erhalten, da eine Pleurakarzinose in der Regel gut auf die anschließende systemische Chemotherapie anspricht. Die Überlebensdaten von Patientinnen mit tumorfrei operiertem FIGO-Stadium IV_{Pleura} unterscheiden sich nicht wesentlich von äquivalenten Patientinnen mit Stadium FIGO III.³³

Bristow et al. publizierten diesbezüglich im Jahr 2002 eine der ersten systematischen Metaanalysen auf Basis von 53 Studien mit insgesamt 6885 Patientinnen.²⁸ Sie untersuchten den Einfluss der operativen Tumorreduktion auf das Gesamtüberleben bei operierten Ovarialkarzinompatientinnen ab Stadium FIGO III mit anschließender adjuvanter platinhaltiger Kombinationschemotherapie. Die Autoren konnten zeigen, dass jede 10%-ige Tumorreduktion mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 6,3% verbunden war. Patientinnen, bei denen ein postoperativer Tumorrest kleiner als 2 cm erreicht werden konnte, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten auf. Im Gegensatz hierzu betrug in Patientinnenkollektiv mit einer maximalen Tumorreduktionsrate von weniger als 25% das mediane Gesamtüberleben nur 23 Monate.

Gegenwärtig wird eine Einteilung des postoperativen Tumorrestes in makroskopisch tumorfrei, Tumorrest <0,5cm, 0,5-1 cm und Tumorrest >1 cm empfohlen.³⁴

Das operative Management des Ovarialkarzinoms beinhaltet nach aktuellen internationalen Leitlinien die Längslaparotomie suprasymphysär bis zum Xiphoid, welche eine ausgiebige Exploration des gesamten Abdomens erlaubt, einschließlich beider Zwerchfellkuppeln, der Fascia gerota und der Bursa omentalis. Bei unauffälligen Peritonealverhältnissen sollten eine Zytologie und multiple peritoneale Biopsien (Blasendach, Douglas, para-kolische Rinnen, Zwerchfell) entnommen werden, um mikroskopische Metastasen auszuschließen. Folgende operative Procedures gelten als Standard: Bilaterale Salpingoovarektomie mit hohem Absetzen der Ovaricagefäße, totale Hysterektomie, Deperitonealisierung bei Peritonealkarzinose, infragastrale Omentektomie bis zum unteren Milzpol unter Erhalt der großen Magenarkade bei fehlendem Befall der großen Magenkurvatur. Bei Patientinnen, bei

denen sich so eine makroskopische Tumorfreiheit erreichen lässt, wird die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie zusätzlich durchgeführt. Die Empfehlungen zur Appendektomie differieren in der Literatur erheblich. Unstrittig ist die Resektion bei auffälliger Appendix und bei malignen muzinösen Ovarialtumoren. Eine großzügige Indikation zur Appendektomie wird von einigen Autoren prinzipiell gefordert, da zusätzlich in bis zu 9.4% mikroskopische Tumorabsiedlungen im Wurmfortsatz bei Ovarialkarzinom beschrieben werden.³⁵ Falls weitere Organstrukturen karzinomatös entartet sind, schließen sich weitere Radikaltechniken an, wie z.B. „En bloc“ extraperitoneale Resektionen einschließlich von Darmsegmenten und parietalem Peritoneum (z.B. Beckenwand, Douglas/Rektum, Harnblase), um eine maximale Tumorfreiheit zu erreichen. Die Darmresektionsrate beträgt in verschiedenen Studien für die Primärsituation etwa 41 % bis zu 70 % für die Rezidivsituation, wobei aufgrund moderner Operationstechniken und Geräte nur in 10-15% hiervon eine Anus praeter Anlage erforderlich ist.

Besonderen Stellenwert haben die in den letzten Jahren zunehmend angewandten Radikaltechniken, besonders im Oberbauch, mit ausgedehnter Deperitonealisierung des Zwerchfells bis hin zu Zwerchfellteilresektionen, Splenektomie mit distaler Pankreasresektion und Deperitonealisierung der Bursa omentalis.³⁶ Patientinnen, bei denen ein solch radikales Vorgehen zum Erreichen einer makroskopischen Tumorfreiheit gewählt wurde, zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen deutlichen Vorteil gegenüber Patientinnen, bei denen ein weniger radikales Vorgehen mit verbleibendem Tumorrest durchgeführt wurde. Trotzdem wiesen sie keine wesentlich höheren Morbiditätsraten auf.³⁷

Unklarer und kontroverser stellt sich die Datenlage in der Rezidivsituation des Ovarialkarzinoms dar. Im Gegensatz zur Primärsituation werden Stellenwert und Nutzen der Rezidivchirurgie viel kritischer diskutiert. Größere prospektive, randomisierte Studien existieren kaum; die bisherige, insgesamt limitierte Datenlage fokussiert sich hauptsächlich auf monozentrische und meist retrospektive Studien.³⁸ In der Indikationsstellung von Rezidivoperationen müssen Eingriffe mit dem Ziel der Behebung eines Symptoms (z.B. mechanischer Ileus) als palliative Maßnahme von kurativen Eingriffen mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit unterschieden werden.

Da Ovarialkarzinomrezidive meist ein typisches Befallsmuster im Sinne einer multiviszeralen intraabdominalen, überwiegend peritonealen Metastasierung aufweisen, sind zur optimalen Zytoreduktion ein primär interdisziplinäres Vorgehen und die Anwendung von multiviszeralen Operationstechniken unabdingbar.

Basierend auf der bisherigen Datenlage gelten Patientinnen mit folgenden Charakteristika als geeignete Kandidatinnen für eine sekundäre operative Tumorreduktion:³⁹

- Guter ECOG-Performance-Status
- Progressionsfreies Intervall >6–12 Monate nach Abschluss der Primärtherapie
- Potenziell tumorfrei zu resezierendes Tumorbefallsmuster
- Lokales Tumorrezidiv

In der Analyse von Eisenkop u. Spiros zeigte sich neben dem operativen Tumorrest das rezidivfreie Intervall als wichtigster Prognosefaktor für Patientinnen mit einem Tumorrezidiv. Alter, Tumormarker CA-125, Symptome, Aszites, Performance-Status und Grading waren in dieser Analyse ohne statistisch signifikanten Einfluss.³⁴

Als wichtigster Prognosefaktor scheint, analog zur Primärsituation, auch in der Rezidivsituation der postoperative makroskopische Tumorrest zu gelten. Aktuelle Studien und Metaanalysen, die den Erfolg der sekundären zytoreduktiven Chirurgie evaluierten, konnten ein Gesamtüberleben von 16–61 Monaten bei Patientinnen nach optimalem Tumordebulking versus 8–27 Monaten nach suboptimalem Tumordebulking und makroskopisch postoperativem Tumorrest nachweisen.^{40,41} Anders aber als in der Primärsituation scheinen Patientinnen in der Rezidivsituation von einer alleinigen Tumorreduktion mit Zurücklassen von Tumorresiduen bezüglich einer Verbesserung des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens nicht wesentlich zu profitieren. Dies ergaben sowohl verschiedene monozentrische als auch eine multizentrische Studie der Organkommission Ovar, die DESKTOP-Studie („*Descriptive Evaluation of pre-operative Selection KriTeria for Operability in recurrent ovarian cancer*“).³⁸ Hierbei konnten aus 25 deutschen Zentren insgesamt 267 Patientinnen retrospektiv evaluiert werden. In der multivariaten Analyse erwiesen sich die Variablen Aszites >500 ml (vs. <500 ml), Tumorrest bei der Primäroperation und reduzierter Allgemeinzustand (vs. ECOG 0) als unabhängige Risikofaktoren für eine nicht komplette Tumorresektion bei der Rezidivoperation. Aus diesen 3 Faktoren wurde der sogenannte AGO- Score definiert. Die Faktoren rezidivfreies Intervall und Tumorlokalisation zeigten hingegen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome der Rezidivoperation.

Die Indikation und das Therapieziel einer operativen Intervention müssen detailliert mit der Patientin besprochen werden. Auf Behandlungsalternativen, wie alleinige systemische Chemotherapie oder abwartendes Management, sollte explizit hingewiesen werden, abhängig natürlich von dem individuellen Tumorrezidivprofil und dem klinischen Beschwerdebild. Die erhöhte Morbidität und Komplikationsrate, ebenso die Gefahr von Fistelentstehung sowie die

Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms mit der Konsequenz einer lebenslangen parenteralen Ernährung, sollten mit der Patientin kritisch besprochen werden.³⁸ Die Morbidität und Mortalität sind im Allgemeinen umso höher, je höher die Tumorlast, je ausgiebiger die Vortherapien, je kürzer das therapiefreie Intervall und je mehr operative Maßnahmen durchgeführt wurden. Hierbei scheinen Operationen in der Ileusituation sowie operative Eingriffe im Oberbauch, wie Pankreasteilresektionen und die Anzahl der Darmanastomosen, mit der Komplikationsrate zu korrelieren.⁴² In einem Übersichtsartikel über 700 Eingriffe bei Patientinnen mit einer Ileusymptomatik bei Ovarialkarzinom wurden Morbiditätsraten von 32% und eine perioperative Mortalität von 15% bei einem medianen Überleben von 17 Wochen beschrieben.⁴³

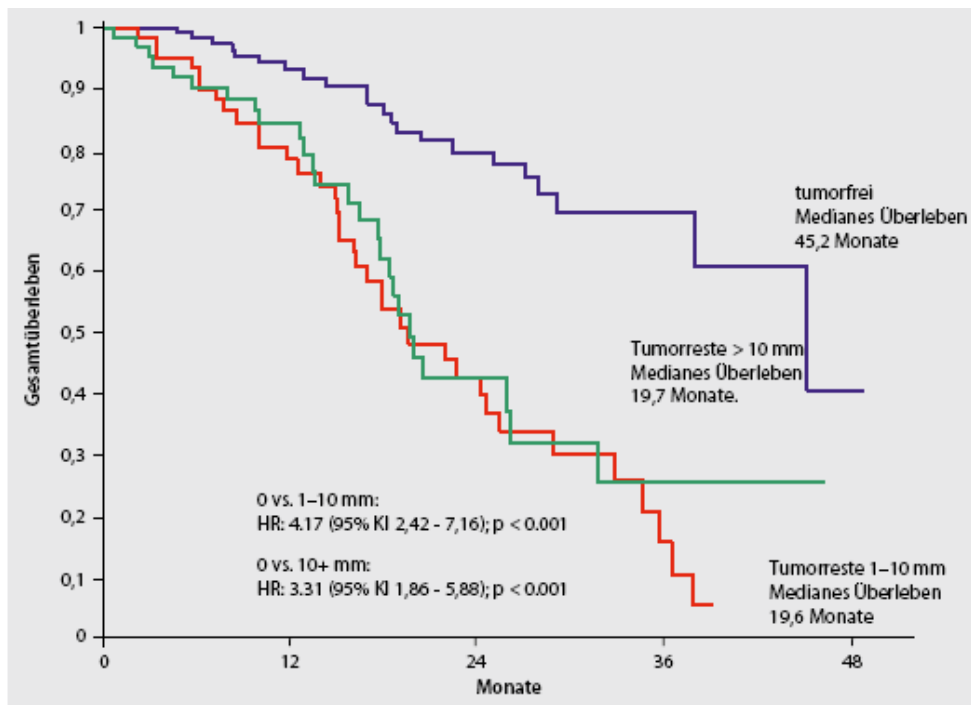


Abbildung 3: AGO- DESKTOP OVAR 1 Studie. Nach Harter et al.³⁸

Prinzipiell ist darauf hinzuweisen, dass eine operative Therapie beim Ovarialkarzinomrezidiv eine systematische Chemotherapie nicht ersetzen, sondern nur ergänzen kann. Prospektive, multizentrische Studien sind erforderlich, um die Datenlage zum Stellenwert der Rezidivchirurgie entscheidend verbessern zu können. Diesbezüglich wurde in Rahmen der DESKTOP II- Studie die Validierung des in der DESKTOP- I festgelegten AGO- Scores vorgenommen. Festzustellen war, mit welcher Häufigkeit unter seiner Anwendung eine makroskopisch tumorfreie Operation beim platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv erreicht werden kann. In der Folgestudie DESKTOP III wird in einem prospektiv randomisierten

Design das Benefit für ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach einer Zweit- Operation bei positivem AGO- Score beim platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv geprüft. Die Studie wird im Laufe diesen Jahres die ersten Patientinnen rekrutieren.

1.4. Tumorbedingte Thrombophilie: Pathophysiologie und klinische Konsequenzen

Die Assoziation zwischen malignen Erkrankungen und venösen Thrombosen wurde bereits 1865 von dem französischen Professor für Innere Medizin, Armand Trousseau, beschrieben. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen für die Entstehung einer Thrombose wurden erstmals von Rudolf Virchow 1858 in seinem Buch „*Die Cellularpathologie*“ veröffentlicht. Die drei wichtigsten kausalen Faktoren, die auch als Virchow-Trias Einzug in die Lehrbücher gefunden haben, sind folgende:⁴⁴

- Veränderungen der Flussverhältnisse.
- Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes.
- Veränderungen an der Gefäßwand.

Aufgrund der besonderen Tumorbiologie gynäkologischer Malignome und speziell des epithelialen Ovarialkarzinoms, sowie des Einsatzes multimodaler Therapien kommt dem Thrombosemanagement in der gynäkologischen Onkologie eine besondere Rolle zu. Die aktuelle Literaturlage speziell zu gynäkologischen Malignomen und Thrombose ist allerdings nur spärlich. Im Vergleich zum Endometrium- und Zervixkarzinom gilt das Ovarialkarzinom als die gynäkologische Malignomerkrankung mit dem höchsten Thromboserisiko.⁴⁵ Die genauen Mechanismen hierfür sind noch nicht vollständig verstanden. In verschiedenen Studien konnten paraklinische Parameter, wie erhöhte Fibrinabbauprodukte und D-Dimere im Serum,⁴⁶ in der Aszitesflüssigkeit⁴⁷ und im Zysteninhalt vom Ovar⁴⁸ bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom Hinweise auf die erhöhte Neigung zu Thrombosen bei diesem Patientenkollektiv liefern. Außerdem wurde in einzelnen experimentellen Studien diskutiert, dass spezifische Koagulationsfaktoren und regulatorische Proteine am Peritoneum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom überexprimiert werden: Faktor II, VII, X–XIII, Fibrinogen, Fibrin, Heparinkofaktor und endothelialer Protein-C-Rezeptor. Diese sollen zugleich eine wichtige Rolle bei der Tumorzellinvasion, Metastasierung und Aszitesbildung spielen.⁴⁹

Tumorzellen produzieren im Allgemein sogenannte Prokoagulantien, die eine Aktivierung der Gerinnungskaskade initiieren. Dies erfolgt direkt oder indirekt durch Induktion einer Akute-Phase-Reaktion mit Inflammation, Nekrosebildung und hämodynamischen Veränderungen. Diese Reaktionen geben eine positive Rückkopplung an die Tumorzellen, die zur Freisetzung

weiterer prokoagulatorischer Substanzen stimuliert werden. Als die zwei wichtigsten Tumorprokoagulantien in der Pathogenese der malignen Thrombophilie gelten der Tissue-Faktor (TF) und der Cancer Procoagulant (CP).⁵⁰⁻⁵³

<i>Einflussfaktoren der Tumorerkrankung auf das Gerinnungssystem</i>	<i>Einfluss auf das Tumorwachstum</i>
Gewebsthromboplastinformation	VEGF-Induktion im Endothelium→ Neoangiogenese
Erhöhte fibrinolytische Aktivität	Tumorzellablösung, Matrixdegradierung, PAI-1 Regulation der Angiogenese
Zytokinproduktion	Hochregulation von Adhäsionsmolekülen, Neoangiogenese
Induktion von Zelladhäsionsmolekülen	Tumorzellinvasion, hämatogene Metastasierung durch direkte Interaktion mit Endothelzellen, Thrombozyten und Leukozyten

Tabelle 2: Hämostaseologische Eigenschaften von Tumorzellen. Nach A. Falanga, 2005⁵¹

Maligne Tumorzellen können außerdem verschiedene Proteine des fibrinolytischen Systems, einschließlich u-PA (Urokinase-Plasminogen-Aktivator), tPA (Tissue-Plasminogen-Aktivator) sowie Inhibitoren wie PAI-1 und 2 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) exprimieren.⁵¹ Bei der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen spielen diese Faktoren und Mechanismen eine wichtige Rolle (Tabelle 2), wobei neuere Studien Wege der „Neoangiogenese“ hiermit in Assoziation bringen.

Thromboembolien stellen insbesondere bei fortgeschrittenen Malignomen eine häufige Todesursache dar.^{54,55} In einer Studie von Svendsen u. Karwinski wurden 6197 Patienten ausgewertet, die bei Präsenz eines Malignoms verstorben waren. Die höchste Embolierate wiesen palliative Patientinnen mit Ovarialkarzinom (34.6%) und Patienten mit Gallengangskarzinom (31.7%) auf.⁵⁶

Tempelhoff et al.⁵⁷ beschrieb in einer Studie mit 47 Patientinnen mit Ovarialkarzinom unter systemischer Chemotherapie mittels routinemäßig angewandten Phlebographieuntersuchungen eine Thromboserate von 10.6%. Zur genauen Prävalenz und Inzidenz von Thrombosen bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen nach Operation bzw. unter Hormon- oder Chemotherapie liegen allerdings in der Literatur nur wenige Daten vor. Die meisten Daten beruhen auf der retrospektiven Auswertung von monozentrischen Studien mit eher kleinen Fallzahlen, wobei die methodische Vergleichbarkeit zunehmend

dadurch erschwert wird, dass die untersuchten Patientinnen unterschiedliche Tumorstadien und -histologien aufweisen und mit unterschiedlichen Strategien behandelt wurden.⁵²

Eine besondere Rolle kommt dem Phänomen der okkulten Malignität bei einem Thromboseereignis zu. Thromboembolische Ereignisse treten häufig auch als Erstsymptom einer bisher nicht diagnostizierten Malignomerkrankung auf.^{53,58,59} Unter den Patienten mit einem akuten thromboembolischen Ereignis ist bei 15–20% bereits ein Malignom bekannt,⁵⁹ während bei 2–10% eine noch nicht entdeckte Tumorerkrankung besteht.⁵³ Eine der ersten systematischen prospektiven Studien, die diese Assoziation untersuchte, wurde 1992 von Prandoni et al.⁶⁰ publiziert. Patienten mit idiopathischer Thrombose zeigten in dieser Analyse ein insgesamt 4- bis 7-fach erhöhtes Risiko für die Diagnose eines okkulten Malignoms verglichen mit Patienten mit einer sekundären Thrombose bei bekanntem Risikoprofil (z. B. Operation, Immobilisation).

Es gibt anhand mehrerer Analysen starke Hinweise, dass Krebspatienten mit dem Nachweis einer Thrombose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Malignomerkrankung signifikant geringere Gesamtüberlebensraten aufweisen im Vergleich zu Krebspatienten ohne Thrombose. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten als Zeichen der Aggressivität und Progredienz der malignen Erkrankung verstanden werden können.⁶¹

Das arterielle und venöse Thromboserisiko steigt bei onkologischen Patientinnen unter einer Chemotherapie zusätzlich an. Die aktuelle Datenlage zur Thromboseprophylaxe unter einer Chemo- oder Hormontherapie allerdings ist noch unzureichend. Levine et al.⁶² untersuchten bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (Stadium IV) und Chemotherapie den Nutzen einer prophylaktischen, niedrig dosierten Antikoagulation mit Warfarin bei einem Ziel-INR zwischen 1,3 und 1,9 bis zu 1 Woche nach dem letzten Zyklus. Hierbei zeigte sich eine relative Risikoreduktion der Thrombosen von 85% ($p=0.031$) ohne Zunahme des hämorrhagischen Risikos. Ein Überlebensvorteil der antikoagulierten Patientinnen konnte aber nicht beobachtet werden. In den TOPIC-I- und -II-Studien wurden NMH (3000 IE Certoparin) vs. Plazebo während systemischer Chemotherapie verglichen. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Mammakarzinom (TOPIC I; $n=353$) und Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (TOPIC II; $n=547$). Die Thromboseraten unterschieden sich in den untersuchten Gruppen nicht und lagen bei etwa 4%.⁶³

Erst nach Auswertung aktueller offener Studien kann eine definitive Aussage zum Stellenwert

der Antikoagulation bei Krebspatienten unter systemischer Chemo- oder Hormontherapie formuliert werden. Hierbei sollten spezielle Studien für Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen konzipiert werden.

1.5. Einfluss des Alters auf die Prognose und das Outcome in der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms

In den letzten Jahren hat sich die Lebenserwartung kontinuierlich um drei Monate pro Jahr erhöht. Andauernde Mortalitätsverbesserungen in allen Altersklassen, jedoch speziell im höheren Alter, führen dazu, dass immer mehr Menschen ein außergewöhnlich hohes Alter erreichen. Nach Aussagen des Max-Planck-Instituts für demographische Forschung wird die Lebenserwartung um zwei bis drei Jahre pro Dekade weiter steigen. Derzeit liegt die Lebenserwartung in Deutschland bei 76.6 Jahren für männliche und 82.1 Jahren für weibliche Neugeborene. Dies führt dazu, dass der Anteil der Menschen über 65 Jahre an der Weltbevölkerung kontinuierlich zunimmt. Sie wird sich bis 2050 auf mehr als 16% verdoppeln.⁶⁴ Mit steigendem Lebensalter steigt auch der Anteil älterer Patientinnen in der gynäkologischen Onkologie und speziell der an einem Ovarialkarzinom erkrankten Frauen. Gegenwärtig ist etwa die Hälfte aller Patientinnen bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms älter als 60 Jahre. Das multimodale onkologische Management, welches radikale operative Techniken miteinschließt, stellt somit im klinischen Alltag eine zunehmend große Herausforderung dar. Als Eckpfeiler der optimalen Primärtherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms gilt für jedes Alter die radikale operative Zytoreduktion gefolgt von platinbasierter Kombinationschemotherapie, immer natürlich unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika und Morbiditätsprofile.

Die Chirurgie geriatrischer Patienten hat über die letzten Jahrzehnte eine große Entwicklung erfahren. Dies ist hauptsächlich auf das bessere Verständnis des Alterungsprozesses, der Grundlagen der Tumorgenese sowie des ständigen technischen und medizinischen Fortschritts zurückzuführen. Trotzdem nimmt mit steigendem Alter die operative Morbidität und Mortalität zu, besonders wenn multiviszzerale radikale operative Techniken angewandt werden. Die Operationen sollten optimal vorbereitet, mit möglichst kurzer Schnitt-Naht-Zeit und von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden. Aufgrund des Einflusses der Operationszeit auf die operationsbedingte Mortalität sind onkologische Operationen bei geriatrischen Patientinnen nicht als Ausbildungsoperationen geeignet. Zur Senkung der Operationsmortalität tragen in gleicher Weise eine risikoadaptierte Thromboseprophylaxe

sowie eine rasche postoperative Mobilisation bei.⁶⁵ Diesbezüglich ist der gynäkologische Onkologe aufgerufen, der älteren Patientin eine ebenso optimale Therapie zukommen zu lassen wie bei entsprechend jüngeren Frauen auch. In einer Analyse über die Auswirkung des Alters auf die chirurgische Onkologie spricht Ramesh et al.⁶⁶ von „Vorurteilen und Diskriminierung“ den Patientinnen gegenüber, die ein bestimmtes chronologisches Alter überschritten haben. Dies bezieht sich nicht nur auf die allgemeinen ausgewählten therapeutischen Strategien, sondern auch auf die restriktive Anwendung multiviszeraler operativer Techniken, die sonst bei jüngeren Patientinnen als „Standard“ erachtet werden. All dies führt zu einem ethischen Dilemma im klinischen Alltag, wo der Arzt unter Berücksichtigung des chronologischen und biologischen Alter eine Gratwanderung zwischen Über- und Untertherapie vollführen muss. Die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie AGO-Ovar konnte in einer kürzlich veröffentlichten Subgruppenanalyse hinsichtlich des Einflusses des Alters auf die Prognose des primären epithelialen Ovarialkarzinoms zeigen, dass eine verminderte operative Radikalität bei der älteren Patientin zu einem schlechteren onkologischen Outcome führte. Junge Patientinnen (<50 Jahre) hatten, statistisch gesehen, eine höhere Wahrscheinlichkeit tumorfrei operiert zu werden im Vergleich zu Patientinnen mittleren (50-65 Jahre) oder höheren (>65 Jahre) Alters. Dies wiederum führte zu einem statistisch signifikant unterschiedlichen Gesamtüberleben von jeweils 60.7, 41.3 und 33.2 Monaten im Median.⁶⁷

In einer entsprechenden Evaluation von Alletti konnte das Alter als unabhängiger Prognosefaktor für eine höhere operative Kurzzeitmorbidity und Kurzzeit- Mortalität nachgewiesen werden.⁶⁸

Trotz der Tatsache, dass das numerische Alter allein ein unzulängliches Kriterium zur Beurteilung der Therapiefähigkeit für spezifische Therapien ist, bleibt in vielen Fällen eine operative Zurückhaltung gegenüber älteren Patientinnen bestehen. Trotzdem, nach aktuellen Befragungen würden Patientinnen um das 75. Lebensjahr in gleicher Weise wie deutlich jüngere Patientinnen eine radikale operative Therapie mit Aussicht auf eine bessere Prognose wählen. Die noch Anfang der 90er Jahre publizierten relativ hohen intraoperativen Komplikationsraten bei Patientinnen oberhalb des 65. Lebensjahres dürften durch optimierte Narkoseverfahren, eine verbesserte perioperative Betreuung sowie standardisierte Operationstechniken heutzutage kein Grund mehr für einen operativen Nihilismus in den höheren Altersgruppen sein.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Präoperative Diagnostik maligner Ovarialtumore mittels transvaginalen

Ultraschalls

Christina Fotopoulou, Wolfgang Henrich*, Ilka Fuchs, Claudia Wolf, Annette Schmider, Carsten Denkert, Werner Lichtenegger, Jalid Sehouli. (*equally contributed)*
Value of Preoperative Transvaginal Ultrasound (TVS) in the Description of tumor pattern in Ovarian Cancer Patients: Results of a Prospective Study.
Anticancer Research 2007 Nov-Dec;27(6C):4289-94.

Der Großteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium FIGO III oder IV, häufig mit Nachweis einer peritonealen Metastasierung. Ein interdisziplinärer operativer Ansatz ist aus diesem Grund ausschlaggebend für das Erreichen eines optimalen chirurgischen Outcomes mit maximaler Tumorfreiheit. Mehrere invasive (Zysto-, Rektoskopie, Laparoskopie) und nicht-invasive (TVS, MRT, CT, PET-CT) Methoden werden zu diagnostischen Zwecken präoperativ angewandt, um das Tumorausbreitungsmuster so umfassend wie möglich zu verifizieren. Alle diese Methoden unterscheiden sich voneinander erheblich hinsichtlich der Kosten, der Verfügbarkeit und des klinischen Aufwands. Die TVS stellt eine nebenwirkungsarme, breit verfügbare und kostengünstige diagnostische Methode dar. Trotzdem gibt es wenige prospektive Studien, die die Ergebnisse der TVS mit dem intraoperativen und histologischen Tumordisseminierungsmuster korrelieren. Ziel unserer aktuellen Arbeit war es, in einem prospektiven Ansatz die Sensitivität und Spezifität der präoperativen TVS hinsichtlich Tumorgöße, Aszites, Peritonealkarzinose, Harnblasen- und Darminfiltration, sowie Befall der pelvinen Lymphknoten zu evaluieren. Die sonographischen Befunde von 39 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom wurden mit den intraoperativen und histopathologischen Befunden verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine hohe Spezifität und einen hohen positiven Vorhersagewert in der Klassifizierung der Tumorgöße, des Vorliegens von Aszites, sowie der Infiltration benachbarter Organe wie Harnblase und Douglasperitoneum. Der positive Vorhersagewert für den Befall pelviner Lymphknoten mittels Transvaginalsonographie lag allerdings bei nur 50%, mit einer Sensitivität von lediglich 8%.

Unsere Ergebnisse konnten den hohen diagnostischen Wert der TVS als nicht invasive, nebenwirkungsarme und breit verfügbare Methode für das präoperative Staging des Ovarialkarzinoms belegen.

Value of Preoperative Transvaginal Sonography (TVS) in the Description of Tumor Pattern in Ovarian Cancer Patients: Results of a Prospective Study

WOLFGANG HENRICH*, CHRISTINA FOTOPOULOU*, ILKA FUCHS, CLAUDIA WOLF, ANNETTE SCHMIDER, CARSTEN DENKERT, WERNER LICHTENEGGER and JALID SEHOULI

Department of Obstetrics and Gynecology, Campus Virchow Clinic, Berlin, Germany

*Shared first authorship.

Abstract. *Background:* This prospective study evaluates the predictive value of preoperative staging by transvaginal sonography (TVS) in ovarian cancer. *Patients and Methods:* In 39 patients presenting with clinical signs and symptoms of ovarian cancer, preoperative systematic staging regarding tumor size (T), presence of ascites (A), peritoneal carcinomatosis (PC), bladder invasion (BI), intestinal invasion (II) as well as pelvic lymph node involvement (LN), were evaluated by TVS. Findings combining conventional B-mode ultrasound and Color Doppler imaging were compared to preoperative findings and final histology results. *Results:* Preoperative staging was correctly achieved by TVS for T in 87%, for A in 97% (95% CI: 90-100), for PC in 96% (95% CI: 86-100), for BI in 99% (95% CI: 95-100), for II in 98% (95% CI: 93-100). The predictive value of TVS for LN was minor (sensitivity: 8%, 95% CI: 7-24). *Conclusion:* TVS is a sensitive and non-invasive method for preoperative staging of suspected ovarian cancer regarding tumor size, ascites, invasion of adjacent organs and peritoneal carcinomatosis, but not for detection of malignant lymph nodes. The need for invasive or more elaborate diagnostic tools such as CT and MRI, cystoscopy, rectoscopy and diagnostic ascites puncture can potentially be reduced by systematic use of TVS.

2.2. Tumorausbreitungsmuster, chirurgisches Outcome und Überleben bei jungen

Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom

Christina Fotopoulou, Konstantinos Savvatis, Guido Schumacher, Werner Lichtenegger, Jalid Sehouli. Surgical outcome and survival analysis of young patients with primary epithelial ovarian cancer. Anticancer Res. 2009 Jul;29(7):2809-15.

Das lebenslange Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt 1.4%, während die altersadjustierte Inzidenzrate 13.5 Fälle pro 100,000 Frauen beträgt. Auch wenn die Inzidenz in den letzten 30 Jahren leicht zu sinken scheint, ist das Gesamtrisiko, dass eine ovarielle Raumforderung einem Malignom entspricht, jeweils 6-11% für die prämenopausale und 29-35% für die postmenopausale Frau. Das mediane Alter bei Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms beträgt 50 bis 55 Jahre. Eine positive Familienanamnese erhöht bei einer 35-jährigen Frau die lebenslange Wahrscheinlichkeit an einem Ovarialkarzinom zu erkranken von 1.6% auf 5%. Hereditäre Syndrome gehen mit einem lebenslangen Karzinomrisiko von 50% einher.

Bei einer insgesamt limitierten Datenlage bezüglich des Tumorausbreitungsmusters, des chirurgischen Outcomes und des Gesamtüberlebens für junge Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom war Ziel dieser Studie, die Charakteristika der Erkrankung bei Frauen unter 35 Jahren zu beschreiben.

Die intraoperative Tumordisseminierung und die entsprechenden histopathologischen Ergebnisse von 31 konsekutiven Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom jünger als 35 Jahre wurden über einen Zeitraum von 19 Jahren systematisch evaluiert. Ebenso wurden die angewandten operativen Techniken, die operative Morbidität, sowie das Gesamt- und rezidivfreie Überleben im Rahmen dieser Studie erfasst.

Die Analyse erfolgte mittels eines validierten operativen und histopathologischen Tumordokumentationssystem (IMO: Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer), welches einer besseren intraoperativen Dokumentation dient.

Wir konnten zeigen, dass das epitheliale Ovarialkarzinom bei Frauen unter 35 Jahren am häufigsten unilateral und von einer serös-papillären Histologie ist. Es ist mit einem günstigeren Gesamt- und rezidivfreien Überleben, einer höheren Platinsensibilitätsrate sowie einem besseren chirurgischen und klinischen Outcome assoziiert, im Vergleich zum Standardpatientenkollektiv des Ovarialkarzinoms. Bei einer hohen Rate von Eingriffen mit radikal operativem Ansatz konnten hohe Raten an Tumorfreiheit erreicht werden bei einer vergleichsweise geringen operativen Morbidität und Mortalität.

Surgical Outcome and Survival Analysis of Young Patients with Primary Epithelial Ovarian Cancer

CHRISTINA FOTOPOULOU¹, KONSTANTINOS SAVVATIS², GUIDO SCHUMACHER³,
WERNER LICHTENEGGER¹ and JALID SEHOULI¹

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Charité, Campus Virchow Clinic, University Hospital, Berlin;

²Department of Cardiology and Pneumology, Campus Benjamin Franklin, University Hospital, Berlin;

³Department for General, Visceral and Transplantation Surgery, Charité, Campus Virchow, Berlin, Germany

Abstract. *Objective:* The mean age of diagnosis of epithelial ovarian cancer (EOC) is in the mid-fifties. Limited data exist about the clinical outcome of patients aged below 35 years. The aim of the present study was to evaluate the cancer related characteristics, intraoperative findings, surgical outcome and survival in this group of young women. *Materials and Methods:* Within the period between 01/1989 and 06/2008 all consecutive patients younger than 35 years with histologically proven EOC were enrolled into this study. All patients' characteristics, intraoperative and histological findings, as well as survival data were systematically analyzed using a validated prospective documentation tool for the intraoperative and postoperative data collection. *Results:* Thirty-one patients younger than 35 years at primary diagnosis (mean age: 28.65years; range: 15-35) were identified among 397 patients with primary EOC (7.8%). FIGO-stage III (45.2%) was the most common tumor stage and serous-papillary (54.8%) was the most frequent histological type. A complete tumor resection was achieved in 18 patients (58.1%) with only few postoperative complications. In a mean follow-up period of 44.65 months 9 patients (29%) died. Mean progression free survival was 74.72 months (95%CI: 34.22-115.22), whereas mean overall survival was 148.15 months (95%CI: 91.63-204.68) and hence longer than the equivalent survival data of the total patient's collective. *Conclusion:* Primary EOC in young patients (≤ 35 years old) seems to be associated with a higher overall and progression free survival, higher platinum-sensitivity rate and a rather better clinical outcome than older patients. Further multicenter studies are warranted to evaluate the underlying reasons for these observations.

2.3. Radikale zytoreduktive Chirurgie bei älteren Patientinnen mit primärem epithelalem Ovarialkarzinom: Überlebensanalyse, Morbidität und Tumorausbreitungsmuster

Christina Fotopoulou, Konstantinos Savvatis, E. Steinhagen-Thiessen, Marcus Bahra, Werner Lichtenegger, Jalid Sehouli. Primary Radical Surgery in Elderly Patients with Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of Surgical Outcome and Long-term Survival. International Journal of Gynecological Cancer 2009; in Druck

Der rasante Anstieg der Lebenserwartung sowie der dynamische Rückgang der Sterblichkeit im höheren Erwachsenenalter haben dazu geführt, dass der Anteil der älteren Menschen mit Malignomerkrankungen zunimmt und somit die geriatrische Onkologie und Onkochirurgie der medizinischen Behandlung in den Vordergrund tritt. Aufgrund der höheren Lebenserwartung von Frauen ist die Mehrzahl der älteren Menschen weiblich. Hiermit in Zusammenhang steht der Anstieg der Inzidenz des epithelialen Ovarialkarzinoms bei der älteren Frau, das in Zukunft zunehmende Bedeutung erlangen wird.

Unabhängig vom Alter bleibt die erste Säule der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms die operative Zytoreduktion, die mit einem hohen Ausmaß an Radikalität die makroskopische Tumorfreiheit als Ziel hat. Mit zunehmendem Alter verschlechtern sich allerdings das gesundheitliche Befinden; physische Beschwerden und chronische Erkrankungen nehmen zu, woraus sich ein höheres Komorbiditätsprofil ergibt. Daher haben ältere Patientinnen mit Ovarialkarzinom deutlich geringere operative Ressourcen, so dass operative Radikaleingriffe, die bei jüngeren Patientinnen als Standard gelten, bei älteren Frauen nicht oder nur viel seltener angewandt werden. Inwiefern ist es aber tatsächlich sinnvoll, ältere Patientinnen den erhöhten Komplikationen radikaler operativer Techniken auszusetzen?

Ziel dieser Studie war die Bedeutung der zytoreduktiven Chirurgie für die Prognose, das Gesamt- und rezidivfreie Überleben und die damit assoziierte Morbidität und Mortalität für Ovarialkarzinompatientinnen älter als 69 Jahre systematisch zu evaluieren. Bei einem Tumorausbreitungsmuster equivalent dem der jüngeren Patientinnen konnten wir am klinischen und operativen Verlauf von insgesamt 101 älteren Frauen zeigen, dass, obwohl die Rate an radikalen Operationsschritten vor allem im Oberbauchbereich, wie z.B. Zwerchfeldeperitonealisierung, Splenektomien und Resektionen in der Bursa omentalis, deutlich geringer war im Vergleich zum Standardkollektiv, bei den älteren Patientinnen eine höhere operative Morbidität und Mortalität auftrat. In der Multivariatanalyse konnte allerdings auch bei diesem speziellen Patientenkollektiv die inkomplette Tumorsektion als unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden, zusammen mit einem fortgeschrittenem Alter über 75 Jahre.

Primary Radical Surgery in Elderly Patients With Epithelial Ovarian Cancer *Analysis of Surgical Outcome and Long-Term Survival*

Christina Fotopoulou, MD,* Konstantinos Savvatis, MD,† Elisabeth Steinhagen-Thiessen, MD, PhD,‡
Marcus Bahra, MD, PhD,§ Werner Lichtenegger, MD, PhD,* and Jalid Sehouli, MD, PhD*

Objective: Geriatric population life expectancy is increasing and so is the incidence of epithelial ovarian cancer (EOC) in elderly women. The aim of our study was to determine the impact of radical cytoreductive surgery, the cornerstone of clinical management in primary EOC, in this population with special regard to the associated morbidity.

Methods: Through a pooled data analysis, cancer-related patient characteristics, intraoperative tumor pattern, and surgical and clinical outcomes were evaluated according to a validated documentation data collection tool. Kaplan-Meier curves were calculated for overall survival (OS). The Cox regression analysis was performed to identify independent predictors of mortality.

Results: One hundred one EOC patients older than 69 years (mean [SD] age, 75.54 [4.49] years) were evaluated. The mean (SD) follow-up period was 22.63 (22.92) months. Advanced International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III (60.4%) was the most common tumor stage. A complete tumor resection was achieved in 45 patients (44.6%) with an associated complication rate of 40.6%. The postoperative mortality was 6%. The mean OS was 47.29 months (95% confidence interval, 36.24–58.34). The multivariate analysis identified age older than 75 years, incomplete tumor resection, and absence of adjuvant chemotherapy to negatively affect OS.

Conclusions: Radical surgery for primary EOC obtaining complete tumor resection is associated with a significantly prolonged OS in elderly patients (≥ 70 years). The increased postoperative morbidity must be considered, underlining the high requirement for special interdisciplinary postoperative management in this special collective.

Key Words: Ovarian cancer, Elderly, Cytoreductive surgery, Morbidity, Geriatric assessment

Received May 7, 2009, and in revised form September 10, 2009.

Accepted for publication September 14, 2009.

(*Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 34–40)

2.4. Einfluss venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom nach Operation unter platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN, Trappe R, Aminossadati B, Schmalfeldt B, Pfisterer J, Sehouli J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology 2008 Jun 1;26(16):2683-9.

Sørensen hat erstmalig im Jahr 2000 durch eine große retrospektive Analyse des dänischen Krebsregisters systematisch zeigen können, dass bei Krebspatienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer malignen Erkrankung ein fortgeschritteneres Tumorstadium und eine signifikant ungünstigere Gesamtprognose vorliegt. Viele Theorien existieren, inwiefern Thromboembolien als Zeichen einer „aggressiveren“ Malignomerkkrankung gelten können. Pathophysiologisch konnten mehrere Autoren zeigen, dass die Tumorzellen selbst hämostatische Eigenschaften besitzen, die gleichzeitig die eigenen Progressions- und Metastasierungskaskaden induzieren. Darüber hinaus besitzen die antitumorösen Therapien wie systemische zytostatische und (anti-) hormonelle Therapien, sowie die chirurgische Behandlung ein zusätzliches thrombogenes Potential, was das Gesamtrisiko eines Krebspatienten, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, wesentlich potenziert.

Entsprechende Daten speziell für Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom sind nach aktueller Literaturlage sehr limitiert. Ziel dieser Studie war die Rolle venöser Thromboembolien in der Primärsituation des Ovarialkarzinoms in Bezug auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben zu definieren. Ausserdem wurden Faktoren wie die operative Radikalität (i.e. Darmresektionen, systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie und Tumorrest), sowie tumorassoziierte Merkmale wie Aszites und das FIGO- Stadium nach ihrem prognostischen Wert für das Outcome der Tumorerkrankung evaluiert, aber auch hinsichtlich ihres Risikopotentials für die Induktion von Thrombosen.

Das chirurgische Outcome und der postoperative Verlauf von 2743 Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom wurden anhand einer retrospektiven Analyse von 3 Datenbanken der AGO- OVAR evaluiert.

Sechsuundsiebzig (2.8%) symptomatische thromboembolische Episoden wurden während der initialen 6-monatigen postoperativen Periode erfasst. Die Hälfte davon trat bereits in den ersten 2 Monaten auf. Die Multivariatanalyse identifizierte einen erhöhten BMI (>30kg/m²)

und zunehmendes Alter als die zwei einzigen unabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen. Operative Radikalität, Tumorstadium und Tumorrest hatten keinen Einfluss auf die Rate symptomatischer Thrombosen.

Das Gesamtüberleben war signifikant kürzer in der Gruppe der Ovarialkarzinompatientinnen die eine Lungenembolie erlitten (im Median 29.8 versus 36.2 Monate / $p=0.03$). Eine alleinige tiefe Beinvenenthrombose schien allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben. Als weitere unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben konnten steigendes Alter, fortgeschrittenes Tumorstadium (\geq FIGO IIIc) und inkomplette Tumorresektion identifiziert werden, wobei die pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte.

Hinsichtlich des Risikos ein Ovarialkarzinorezidiv zu erleiden wurden folgende Parameter als unabhängige Riskofaktoren identifiziert: Alter >60 Jahre, fortgeschrittenes Tumorstadium (\geq FIGO IIIc) und inkomplette Tumorresektion. Pelvin und/oder paraaortale Lymphonodektomie scheinen einen protektiven Wert zu besitzen.

Weder eine tiefe Beinvenenthrombose noch das Auftreten einer Lungenembolie hatten in der Multivariatanalyse einen prognostischen Wert für das Rezidivrisiko eines Ovarialkarzinoms.

Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Ovarian Cancer Undergoing Platinum/Paclitaxel-Containing First-Line Chemotherapy: An Exploratory Analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group

Christina Fotopoulou, Andreas duBois, Alexandros N. Karavas, Ralf Trappe, Behnaz Aminossadati, Barbara Schmalfeldt, Jacobus Pfisterer, and Jalid Sehouli

From the Department of Gynecology and Obstetrics, Charité University Hospital, Berlin; Department of Hematology and Oncology, Charité University Hospital, Campus Virchow Klinikum; Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Dr Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden; Coordinating Center for Clinical Trials, University Marburg, Marburg; Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum rechts der Isar Technical University Munich, Munich; Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; and the Department of Surgery, St Elizabeth's Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA.

Submitted January 5, 2008; accepted February 27, 2008.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Christina Fotopoulou, MD, Department of Gynecology and Obstetrics, Charité University Hospital, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany; e-mail: christina.fotopoulou@charite.de.

© 2008 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/08/2616-2683/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1109

A B S T R A C T

Purpose

Venous thromboembolism (VTE) has been associated with negative prognosis in cancer patients. Most series reporting on VTE have included different tumor types not differentiating between recurrent or primary disease. Data regarding the actual impact of VTE on primary advanced ovarian cancer (AOC) are limited.

Patients and Methods

Between 1995 and 2002, the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study group (AGO-OVAR) recruited 2,743 patients with AOC in three prospectively randomized trials on platinum paclitaxel-based chemotherapy after primary surgery. Pooled data analysis was performed to evaluate incidence, predictors, and prognostic impact of VTE in AOC. Survival curves were calculated for the VTE incidence. Univariate analysis and Cox regression analysis were performed to identify independent predictors of VTE and mortality.

Results

Seventy-six VTE episodes were identified, which occurred during six to 11 cycles of adjuvant chemotherapy; 50% of them occurred within 2 months postoperatively. Multivariate analysis identified body mass index higher than 30 kg/m² and increasing age as independent predictors of VTE. International Federation of Gynecology and Obstetrics stage and surgical radicality did not affect incidence. Overall survival was significantly reduced in patients with VTE (median, 29.8 v 36.2 months; *P* = .03). Multivariate analysis identified pulmonary embolism (PE), but not deep vein thrombosis alone, to be of prognostic significance. In addition, VTE was not identified to significantly affect progression-free survival.

Conclusion

Patients with AOC have their highest VTE risk within the first 2 months after radical surgery. Only VTE complicated by symptomatic PE have been identified to have a negative impact on survival. Studies evaluating the role of prophylactic anticoagulation during this high risk postoperative period are warranted.

J Clin Oncol 26:2683-2689. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

2.5. Einfluss venöser Thromboembolien auf das Gesamtüberleben von Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom nach Operation und Chemotherapie.

C. Fotopoulou, A. Karavas, R. Trappe, R. Chekerov, Lichtenegger W, J. Sehouli. Venous thromboembolism in Recurrent Ovarian Cancer-Patients: A Systematic evaluation of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO). Thromb Res. 2009 May 7. [Epub ahead of print]

Der Stellenwert venöser thromboembolischer Ereignisse beim Ovarialkarzinomrezidiv ist bisher nicht untersucht. Im Gegensatz zur Primärsituation maligner Erkrankungen ist die Datenlage bezüglich der Bedeutung der Thromboembolie im Rahmen der Rezidivsituation von Tumorerkrankungen spärlich. Es ist mehr als fraglich, ob das Phänomen der thromboseassoziierten Verschlechterung des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom auf die Rezidivsituation projiziert werden kann.

Ziel dieser Studie war die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse, die entsprechenden Risikofaktoren sowie die Auswirkung der Thrombosen auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben von Patientinnen mit dem ersten Rezidiv eines Ovarialkarzinoms nach Tumordebülking- Operation und Chemotherapie zu beschreiben.

Insgesamt wurden 525 Patientinnen aus zwei großen Datenbanken der Nord-Ost-Deutschen-Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) systematisch evaluiert.

Siebenunddreißig (7%) symptomatische thromboembolische Episoden wurden in einer Zeitperiode von 6 Monaten nach Beginn der 2nd line Chemotherapie identifiziert. 70% davon ereigneten sich bereits in den initialen 2 Monaten. Aszites, als Zeichen der Peritonealkarzinose und somit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, war der einzige unabhängige Risikofaktor für die Entstehung von Thrombosen beim Ovarialkarzinomrezidiv. Die sonst etablierten Risikofaktoren Operation, Alter und BMI schienen, im Gegensatz zur Primärsituation, keinen Effekt zu haben.

Guter Performance Status (ECOG 0), Platinsensibilität, serös- papilläre Histologie und Rezidivchirurgie zeigten in der Multivariatanalyse einen statistisch signifikanten protektiven Effekt auf die Gesamtprognose der Tumorerkrankung in der Rezidivsituation. Hinsichtlich des Risikos für ein erneutes Ovarialkarzinomrezidiv wurden Aszites und Platinresistenz als unabhängige Risikofaktoren identifiziert. Rezidivchirurgie zeigte diesbezüglich keinen relevanten Effekt.

Im Gegensatz zur Primärsituation waren Gesamt- und rezidivfreies Überleben in dem Patientenkollektiv mit und ohne Thrombose nicht signifikant verschieden.



Regular Article

Venous thromboembolism in recurrent ovarian cancer-patients: A systematic evaluation of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO)

C. Fotopoulou^{a,*}, A. Karavas^b, R. Trappe^c, R. Chekerov^a, W. Lichtenegger^a, J. Sehouli^a

^a Department of Gynecology&Obstetrics, Charité-University Hospital, Berlin, Germany

^b Departments of Cardiac Surgery and Thoracic Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA

^c Department of Hematology and Oncology, Charité, University Hospital, Campus

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 January 2009

Received in revised form 30 March 2009

Accepted 30 March 2009

Available online 8 May 2009

Keywords:

Thrombosis

Recurrent ovarian cancer

Surgery

Survival

Progression

ABSTRACT

Introduction: Systemic chemotherapy and surgery for patients with recurrent ovarian cancer (ROC) constitute a therapeutic challenge. Venous thromboembolism (VTE) seems to have a negative prognostic impact in patients with solid tumors including primary ovarian cancer in many series. Only limited contemporary data exist regarding the impact of VTE on ROC.

Patients and methods: Two large multicenter prospective controlled phase I/II-III studies on 2nd-line topotecan-based chemotherapy with platinum-sensitive or resistant ROC (N=525) were conducted on both operated and non-operative patients by the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO). Analysis was performed to identify incidence, predictors and prognosis of VTE. Survival analysis, univariate and Cox-regression analysis were performed to identify independent predictors of VTE, overall and progression free survival.

Results: Thirty-seven (7%) VTE-episodes during chemotherapy were identified; 70% of them occurred within the first 2 months after initiation of chemotherapy. Ascites, as a sign of peritoneal carcinomatosis and advanced tumor disease, was identified as independent predictor of VTE. Advanced age and high BMI did not appear to affect significantly the VTE-incidence. High performance status, platinum-sensitivity, serous-papillary histology, lack of ascites and surgery appeared to positively affect survival by multivariate analysis. Overall survival and progression free survival were similar between the VTE and no-VTE patients.

Conclusion: ROC-patients appear to have the highest risk for developing VTE when ascites exists and during the first 2 months following chemotherapy initiation. In contrast to primary ovarian cancer, VTE could not be identified to affect overall survival in relapsed malignant ovarian disease.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

2.6. Sexualität und Körperbild bei Frauen mit gynäkologischen Malignomen nach radikalen Eingriffen im Bereich des kleinen Beckens und nach Neovaginaanlage.

Christina Fotopoulou, Ulf Neumann, Christine Klapp, Werner Lichtenegger, Jalid Sehouli. Long-term effects of neovaginal reconstruction with sigmoid loop technique on sexual function and self image in patients with gynecologic malignancies: Results of a prospective study. Gynecologic Oncology 2008 Sep;111(3):400-6.

Es ist unstrittig, dass die etablierte Therapie gynäkologischer Malignome die Lebensqualität, Integrität und das Selbstbild der betroffenen Frauen stark beeinflusst. Im klinischen Alltag zeigen Patientinnen nach Abschluss ihrer multimodalen Therapie, wie Operation und Radiochemotherapie häufig Einbußen sowohl auf psychischer als auch auf somatischer Ebene. Aus diesen Gründen richtet die moderne operative gynäkologische Onkochirurgie ihr Interesse zunehmend auf die Entwicklung zeitnah durchgeführter rekonstruktiver Techniken. Die vorliegende Arbeit ist eine Auswertung hinsichtlich der Zufriedenheit der Frauen, ihrer Lebensqualität, der Wahrnehmung ihrer Sexualität und der Funktionalität der Neovagina bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen nach multiviszeralen operativen Eingriffen und radiochemotherapeutischer Behandlung. Alle Patientinnen, die im Zeitraum von 2003 bis 2007 aufgrund radikaler Beckenchirurgie bei gynäkologischen Malignomen mit einer Neovagina aus Colon sigmoideum versorgt worden waren, wurden mittels leitfadengestützter Interviews anhand validierter Fragebögen (allgemeine Depressionsskala: ADS-k15; weiblicher Sexueller Funktionsindex: FSFI-d und Fragebogen zum Gesundheitszustand: SF-12) zu Lebensqualität, Körperbild, Gesundheitszustand und Sexualität befragt.

Wir konnten zeigen, dass die Karzinomkrankung zusammen mit der radikalen Beckenchirurgie die Lebensqualität, Sexualität und das Körperbild der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigt trotz der Anwendung rekonstruktiver Techniken. Auch wenn nicht explizit Ovarialkarzinompatientinnen in diese Studie mit eingeschlossen wurden, wird durch unsere Daten der hohe Bedarf an professioneller psychologischer Betreuung von Frauen mit gynäkologischen Malignomen nach radikaler zytoreduktiver Chirurgie erneut unterstrichen und in den Vordergrund gestellt.



Long-term effects of neovaginal reconstruction with sigmoid loop technique on sexual function and self image in patients with gynecologic malignancies: Results of a prospective study

Christina Fotopoulou^{a,*}, Ulf Neumann^b, Christine Klapp^a, Werner Lichtenegger^a, Jalid Sehouli^a

^a Department of Gynecology and Obstetrics, Charité, Campus Virchow Clinic, University Hospital, Berlin, Germany

^b Department for General, Visceral and Transplantation Surgery, Charité, Campus Virchow Clinic, University Hospital, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Received 30 May 2008

Available online 22 October 2008

Abstract

Objective. We evaluated the long-term results of sigmoid vaginoplasty in women with gynecologic malignancies after radical pelvic surgery, with specific focus on safety and effects of the procedure on patients' sexuality and self image.

Methods. This prospective study included women with gynecologic malignancies who underwent partial or complete colpectomy as part of the cancer treatment. In all cases a pedicled sigmoid loop was used for the neovaginal reconstruction. Systematic clinical examination was performed and validated questionnaires about sexuality (Female Sexual Function Index), quality of life (SF-12) and susceptibility to depression (ADSK-15) were answered by all patients at the earliest 6 months after vaginoplasty.

Results. Seven patients with sigmoid vaginoplasty, recruited between 11/2003 and 02/2008, were evaluated in the present analysis. Mean patients age was 48 ± 8.49 years. Mean neovaginal length was 6.4 cm (range: 2–12 cm). The mean Female Sexual Function Index (FSFI)-score of all patients was 16.6 ± 12.6 . In the subset of sexually active patients the mean FSFI-score was 22.5 ± 9.4 higher. Regarding early operative morbidity and complications, sigmoid vaginal reconstruction appears to be a safe procedure, though in a long-term assessment 85% of the patients developed a vaginal stenosis with the need for operative bougienage.

Conclusions. The vaginal reconstruction using a sigmoid loop is a safe and well accepted procedure in patients with gynecologic malignancies. However lower sexuality scores seem to be achieved than in non-cancer patients after equivalent vaginoplasty. Cancer-related physical and psychological comorbidity seem to have negative effects on the overall outcome and patient's satisfaction.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Gynecologic cancer; Vaginal reconstruction; Sigmoid colon; Female Sexual Function Index

3. Diskussion

3.1. Präzision und Nutzen diagnostischer Verfahren vor zytoreduktiver Radikalchirurgie beim epithelialen Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist eine sehr heterogene Krankheit. In der Mehrzahl der Fälle lassen sich frühe Stadien, bei denen die Aussicht auf eine Heilung besteht, nicht entdecken. In fortgeschrittenen Stadien ist ein interdisziplinäres, primär operatives Vorgehen entscheidend. Ein adäquates präoperatives Staging spielt hierbei eine große Rolle. Im klinischen Alltag wird die Sonographie für die Primärcharakterisierung von Ovarialtumoren angewandt, während CT und PET-CT für ein umfassendes Staging bzw. für die Umfelddiagnostik in der Rezidivsituation einen großen Stellenwert haben. Das MRT eignet sich für komplexe Fragestellungen im Bereich des kleinen Beckens sowie die genauere Differenzierung von Tumorf infiltration benachbarter Strukturen, wie Gefäßen, Harnblase und Rektum.⁶⁹ Eine akkurate präoperative Diagnostik ist nicht nur für die optimale Vorbereitung einer ausgedehnten operativen Zytoreduktion ausschlaggebend, sondern vor allem für die Identifizierung funktioneller Zysten oder benignen Läsionen mit hohem Spontanremissionspotential (z.B. eingeblutete Corpus luteum Zysten) und somit die Vermeidung unnötiger operativer Eingriffe. Die TVS besitzt ein hohes diagnostisches Potential, um benigne von malignen ovariellen Raumforderungen zu differenzieren. In verschiedenen Studien, in denen die diagnostische Wertigkeit der TVS diesbezüglich untersucht wurde, konnten Sensitivitätsraten zwischen 62% und 100% mit einer Spezifität zwischen 83% und 95% erreicht werden.⁷⁰ Die Indikationsstellung zur Laparoskopie oder zur primären Laparotomie wird durch vorherige sonographische Kontrolluntersuchungen erleichtert.⁶⁹ In einem kürzlich publizierten systematischen Review von Geomini et al. hat sich der kombinierte Einsatz von CA125- Wert, TVS und Menopausenstatus als der beste Prediktor für die korrekte Einschätzung ovarieller Raumforderungen erwiesen.⁷⁹

Wir konnten im Rahmen einer prospektiven präoperativen Evaluation von Patientinnen mit dem hochgradigen Verdacht eines Ovarialkarzinoms zeigen, dass die Tumorg röße in 87% der Fälle richtig klassifiziert werden konnte. Ähnliche Ergebnisse wurden von Grische et al. geliefert, der bereits im Jahr 1988 über den hohen diagnostischen Wert der TVS berichtete, nicht nur hinsichtlich der Tumorg röße, sondern auch hinsichtlich der Infiltration benachbarter Beckenorgane.⁷¹ Buy el al. zeigten eine hohe Präzision der TVS in Bezug auf die

Detektionsrate von Ovarialtumoren mit einer Spezifität der Sonographie hinsichtlich der Charakterisierung maligner versus benigner Läsionen von 92%.⁷²

Die diagnostische Wertigkeit der TVS kann ferner durch die Anwendung der farbkodierten Dopplersonographie oder von dreidimensionalen Darstellungsverfahren maximiert werden.⁷³

Bezüglich der intestinalen Infiltration war der Vorhersagewert der TVS unzureichend; nur 38.5% der Patientinnen mit Darmbefall wurden mittels TVS richtig erkannt. Guidozi et al. berichten über equivalent niedrige Sensitivitätsraten von lediglich 5%.⁷⁴ Die Studiengruppe von Houvenaeghel *et al.* konnte durch die Kombination von transvesikalem, trasrektalem und transvaginalen Ultraschall bessere Ergebnisse erreichen.⁷⁵ Bedenkt man, dass sich die Tumordinfiltration von Dünn- und Dickdarm bei Ovarialkarzinomen meist nicht nur auf das kleine Becken beschränkt, welches der TVS gut zugänglich ist, scheint diese daher als Verfahren ungeeignet zu sein, um einen intestinalen Befall auszuschließen. Indirekte Hinweiszeichen auf eine Darminfiltration wie z.B. (Sub-)Ileus, Aszites und Peritonealkarzinose können jedoch auch mit TVS gut dargestellt werden.

Auch im CT und MRT können Darm- oder Mesenterialbefall nicht immer zuverlässig nachgewiesen werden. Ricke et al. berichten in einer prospektiven Analyse über MRT-Sensitivitätsraten zwischen 73% und 77% in der Diagnostik von Darm- oder Mesenterialbefall. Die berichtete Sensitivität, was den Befall pelviner Lymphknoten (28%), des Omentum majus (38%) und der Bursa omentalis (43%) betraf, war in dieser Studie sehr niedrig.⁷⁶

Hinsichtlich der Evaluation und Erkennung einer Peritonealkarzinose betragen in unserer Studie TVS-Sensitivität und Spezifität jeweils 74.1% und 100%. Auch wenn der direkte Vergleich mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich ist, da unterschiedliche Kriterien zur Patientenselektion und unterschiedliche Definitionen des Tumorbefalls vorliegen, scheint das MRT in mehreren Fallserien keine bessere diagnostische Aussage zu liefern.⁷⁷ Man muss allerdings berücksichtigen, dass die Darstellung peritonealkarzinomatöser Veränderungen durch TVS sehr durch das Vorliegen von Aszites erleichtert wird, da sich dadurch die Peritonealblätter besser visualisieren lassen.

In Bezug auf den Lymphknotenbefall hat die TVS, wie erwartet, keinen diagnostischen Wert zeigen können. Beim Ovarialkarzinom, vor allem in der Primärsituation, steht der Befall paraaortaler Lymphknoten bedingt durch den anatomischen Verlauf der Ovarialgefäße im Vordergrund. Bei 20-30% der Fälle liegen bei negativen pelvinen Lymphknoten paraaortale Metastasen vor.⁷⁸ Aufgrund ihrer nur geringen Reichweite kann die TVS hier erwartungsgemäß keine Informationen liefern.

Eine neue Dimension hat aktuell die TVS im Rahmen des Screenings ovarialer Malignome erlangt. Die „United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening“ (UKCTOCS)- Studie,⁸⁰ die im Rahmen eines randomisiert kontrollierten Protokolls den Effekt des Ovariakarzinom-Screenings auf das Gesamtüberleben als Ziel hatte, untersuchte bei 202 638 postmenopausalen Frauen einen diagnostischen Algorithmus, der jährliche transvaginale Sonographien (Sonographie-Arm), oder TVS in Kombination mit jährlichen Kontrollen des CA125- Wertes (Multimodaler Arm) beinhaltete. Die ersten Ergebnisse der Sensitivität beider Arme waren sehr ermutigend. Die Spezifität im multimodalen Arm war höher als im Sonographie-Arm, was wiederum mit niedrigerer Rate von wiederholten Untersuchungen und operativen Eingriffen assoziiert war. Ob das Screening und somit die Früherkennung ovarialer Tumore tatsächlich Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen haben wird, muss zukünftig noch ermittelt werden.

Zunehmend mehr Ärzte setzten im klinischen Alltag das PET-CT ein, auch wenn es noch nicht so breit verfügbar ist wie konventionellere Methoden, wie das MRT und CT. Auch wird dieses von Patientinnen als diagnostische Alternative zunehmend gefordert. In einer großen prospektiven multizentrischen Studie aus Australien wurden 90 Patientinnen mit Verdacht auf Ovariakarzinomrezidiv zusätzlich mittels PET-CT evaluiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass das PET-CT in der Rezidivsituation des Ovariakarzinoms eine Änderung des therapeutischen Managements in über 60% der Patientinnen zur Folge hatte und hinsichtlich der Entdeckung lymphogener, peritonealer und hepatischer Metastasierung den konventionellen Methoden überlegen war.⁸¹

In der Primärsituation, wie auch in der Rezidivsituation, hat das PET-CT eine equivalent hohe diagnostische Aussagekraft. Seine Bedeutung bei der klinischen Entscheidungsfindung beim primären Ovariakarzinom ist allerdings nicht so relevant, da der Eckpfeiler der Therapie in der Primärsituation der operative Ansatz mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion bleibt. Außerdem sind in der Primärsituation Filiae im Parenchym anderer Organe wie Leber und Lunge mit 2-3% selten.

3.2. Prognosefaktoren für den Erfolg der operativen Therapie bei Ovariakarzinopatientinnen.

Der wichtigste Prognosefaktor der operativen Therapie sowohl für die Primär-, als auch für die Rezidivsituation ist der postoperative Tumorrest. Die Optimierung und Entwicklung multiviszeraler Resektionstechniken, der postoperativen Intensivüberwachung, die

Ausbildung hochqualifizierter gynäkologischer Onkologen, die Bildung von spezialisierten Zentren für gynäkologische Malignome und die Therapie der Patientinnen im Rahmen von klinischen Studien haben eine deutliche Verbesserung der 5-JÜR von Ovarialkarzinompatientinnen im fortgeschrittenem FIGO- Stadium III oder IV von 35% auf 45% über die letzten 25 Jahre erbracht.⁸²

In unseren Ergebnissen konnten wir anhand des Verlaufs von 2743 Patientinnen mit primärem und 525 Patientinnen mit rezidiviertem epitheliale Ovarialkarzinom den prognostischen Wert des FIGO- Stadiums, des postoperativen Tumorrestes, des Alters und des Performance-Status für das Outcome der Tumorerkrankung bestätigen. Der Einfluss der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphonodektomie konnte in unserem Studienkollektiv nur auf das rezidivfreie und nicht auf das Gesamtüberleben belegt werden.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass sämtliche untersuchte Patientinnen in Studienzentren im Rahmen der drei multizentrischen AGO-Studien (AGO –OVAR 3, 5 und 7) behandelt worden sind und somit ein selektioniertes Patientenkollektiv darstellen. Du Bois et al. konnten in mehreren Analysen zeigen, dass Patientinnen, die in Studienkliniken behandelt wurden, häufiger die leitliniengerechte operative und systemische Standardtherapie erhielten und damit eine statistisch signifikante höhere Überlebenschance hatten im Vergleich zu Patientinnen die in Nicht- Studienkliniken behandelt worden waren. Im Rahmen der Qualitätssicherung deutscher Kliniken erbrachte die Auswertung von 476 Ovarialkarzinompatientinnen, die in 165 unterschiedlichen deutschen Kliniken behandelt wurden, eine 2- Jahres- Überlebensrate von 72% für diejenigen Patientinnen, die ihre Therapie in einer Studienklinik erhielten. Hingegen war die 2 Jahres-Überlebensrate für Frauen, die sich zur Behandlung in eine Nicht-Studienkliniken begeben hatten, nur 64%. Das Klinikmerkmal Studienteilnahme war ein nachprüfbares Kriterium für bessere Therapiequalität und Ergebnisse.^{83,84} Die korrekte Umsetzung der Therapieleitlinien und die Tatsache, dass die Patientinnen in Studienkliniken eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten von einem gynäkologischen Onkologen betreut zu werden, sind Gründe hierfür. Es konnte mehrmals in den letzten Jahren auf internationaler Ebene gezeigt werden, dass das Ausmaß und die Radikalität der Operation, sowie die Prognose mit der Spezialisierung der behandelnden Ärzte korrelieren.⁸⁵ Fakt ist allerdings, dass die Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland und weltweit immer noch einer erheblichen Heterogenität unterliegt.⁸³ Die Qualitätssicherungsstudie der AGO konnte eindeutig zeigen, dass Patientinnen mit optimaler Operation und optimaler Chemotherapie die besten Langzeitergebnisse aufweisen, und dass eine suboptimale Behandlung in einem der beiden

Arme erhebliche negative Effekte auf das progressionsfreie- und auf das Gesamt- Überleben haben.

Bezüglich des Stellenwerts der systematischen Lymphonodektomie ist die aktuelle Datenlage noch nicht schlüssig. Aufgrund der anatomischen und biologischen Besonderheiten beim Ovarialkarzinom, bedingt durch den hohen Abgang der Ovaricagefäße bds., sind die Lymphknoten der Paraaortalregion trotz negativen pelvinen Lymphknoten in bis zu 20% metastatisch befallen.⁸⁶ Hierbei erfolgt die Metastasierung in die paraaortale bzw. parakavale Region über den Lymphbahnplexus entlang des Lig. infundibulopelvicum, deswegen sollte ein hohes Absetzen der Ovaricagefäße erfolgen. Verschiedene Untersuchungen deuten sogar auf eine retrograde Lymphknotenmetastasierung von der paraaortalen-parakavalen Region in die pelvine Lymphknotenebene hin.⁸⁷ Nach verschiedenen Untersuchungen sind bis zu 55% der Lymphknotenmetastasen bei Ovarialkarzinom kleiner als 2mm, was die Aussagefähigkeit der alleinigen Palpation der Lymphknotenregionen erheblich einschränkt.⁸⁸ Während der prognostische Stellenwert des Lymphknotenbefalls in der Literatur unumstritten ist, konnte der therapeutische Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bisher nicht eindeutig belegt werden. Für die Frühstadien (Ia–IIa) ist der Lymphknotenstatus unverzichtbar, um ein exaktes FIGO- Staging der Erkrankung zu erreichen und somit eine definitive Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie stellen zu können.⁸⁹

Die multizentrische Studie von Panici et al.⁹⁰ konnte bei insgesamt 427 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO IIIB–IV Pleuraerguss) und einen intraabdominalen Tumorrest < 1 cm, zeigen, dass mit der systematischen Lymphonodektomie gegenüber einem alleinigen Sampling vergrößerter Lymphknoten (bulky nodes) ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben (29.4 versus 22.4 Monate; $p = 0.01$) einhergeht. Dieses hatte jedoch kein Einfluss auf das Gesamtüberleben. Hierbei muss betont werden dass die Studie erhebliche methodische Schwierigkeiten aufwies, die die Interpretation der Ergebnisse relativiert. Prinzipiell bleibt damit die Frage zum Nutzen der systematischen Lymphonodektomie für Patientinnen mit fehlendem intraabdominalen Tumorrest wissenschaftlich ungeklärt. Daher wurde die multizentrische LION-Studie (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms) von der AGO-Studiengruppe und Kommission Ovar konzipiert, um diese Fragestellung prospektiv zu klären. Für diese Studie konnten bereits seit März 2009 die ersten Patientinnen deutschlandweit rekrutiert werden. Die Ergebnisse der Studie werden in Zukunft hoffentlich eine evidenzbasierte Empfehlung zu Indikation und Durchführung der Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ermöglichen.⁹¹

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten von ca. 75% der platinbasierten First-Line-Chemotherapie erleiden etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression. Auf der Suche nach einem "besseren" Therapiestandard wurde als weiteres Konzept in Deutschland die nicht-randomisierte Phase-II Studie mit intraoperativer intraperitonealer Applikation von Catumaxomab entwickelt. Es handelt sich um einen gegen das EpCAM Antigen gerichteten trifunktionalen Antikörper, der vor Beginn der konventionellen Chemotherapie appliziert wird. Die Gabe beginnt bereits intraoperativ nach Anlage eines intraoperativen Ports am Ende der Primäroperation und wird innerhalb der nächsten 2 Wochen insgesamt 5 Mal wiederholt. Mit Ergebnissen dieser Studie ist frühestens in 3 Jahren zu rechnen.

Eine Subgruppenanalyse der AGO-Studiengruppe und der Kommission Ovar zeigte, dass erhöhtes Alter mit einer geringeren operativen Radikalität bei Ovarialkarzinompatientinnen assoziiert ist, woraus wiederum eine ungünstigere Gesamtprognose resultiert.⁹² Alletti et al. belegte in einer Auswertung der postoperativen Morbidität und des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, dass erhöhtes Alter sowohl mit einer Kurzzeit- Morbidität als auch mit einer erhöhten Kurzzeit- Mortalität assoziiert war.⁹³ Unsere Daten belegen, dass radikale Operationstechniken besonders im oberen Abdomen, wie Zwerchfellresektion oder -deperitonealisierung, Splenektomie, distale Pankreasresektion und Leberteileresektionen bei der Gruppe der jungen Patientinnen (<35 Jahre) viel häufiger als bei älteren Patientinnen (>70 Jahre) durchgeführt werden bei vergleichbarem Tumorausbreitungsmuster. Das chronologische Alter sollte keinesfalls den einzigen Parameter zur Entscheidungsfindung für die operative Therapie des Ovarialkarzinoms darstellen, und der gynäkologische Onkologe sollte auch älteren Patientinnen die Möglichkeit geben, eine optimale Primärtherapie zu erhalten, ein entsprechendes Komorbiditätsprofil vorausgesetzt.

3.3. Thrombose und Malignität am Beispiel des epithelialen Ovarialkarzinoms

Die Zunahme der operativen Radikalität, der höhere Anteil älterer Patientinnen mit Ovarialkarzinom, sowie die Entwicklung multimodaler Therapieansätze, die zunehmend zielgerichtete Therapien mit rekombinanten Proteinen wie etwa Bevacizumab (Avastin®), beinhalten, haben das Nebenwirkungsprofil der Krebstherapien erheblich verändert. Speziell das thromboembolische Risiko, welches bei Patientinnen mit maligner Erkrankung ohnehin erhöht ist, kann sich durch bestimmte Therapieansätze noch verstärken. Dies stellt besondere

Anforderungen an die Weiter- und Fortbildungsaktivitäten der Fachgesellschaften mit der Notwendigkeit neue Leitlinien, speziell für das postoperative Management zu konzipieren.⁹⁴

Die Ergebnisse unserer Auswertung für die Primär- und Rezidivsituation des Ovarialkarzinoms zeigten, dass embolische Ereignisse in der Primärtherapie einen negativen, statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. In der Rezidivsituation hingegen scheinen thromboembolische Ereignisse weniger bedeutend zu sein. Das progressionsfreie Überleben war weder in der Primär-, noch in der Rezidivsituation durch venöse Thromboembolien beeinflusst. Die operative Radikalität, das erhöhte Tumorstadium und der postoperative Tumorrest hatten keinen Einfluss auf die Thromboserate, entgegen der Theorie, wonach eine „erhöhte Tumoraggressivität“ mit einem stärkeren Thromboserisiko behaftet ist.

In den letzten Jahren scheint sich die Datenlage für einen eigenständigen „Antitumoreffekt“ für niedermolekulare Heparine (NMH) zu verdichten. Studien, wie FAMOUS⁹⁵ und MALT⁹⁶ haben in einem prospektiven Design niedrig dosierte NMH (Dalteparin bzw. Nadroparin) vs. Placebo bei Patienten mit malignen Erkrankungen untersucht. Es wurden Hinweise gefunden, dass die mit NMH behandelten Malignompatienten eine bessere Überlebensrate hatten, wobei diese Beobachtung v. a. für Patienten mit frühen Tumorstadien galt. Weitere prospektive Studien müssen allerdings durchgeführt werden, um die Fragestellung des antitumorösen Effekts der NMH definitiv beantworten zu können. So hat beispielsweise Kakkar eine internationale Studie an 2000 Patientinnen mit Ovarialkarzinom konzipiert, die in Kürze starten wird.⁹⁴

Entscheidend für die Indikation zur antikoagulativen Therapie ist die Erstellung eines individuellen Risikoprofils (z. B. Tumorstadium, Aktivitätsstatus, Komorbidität). Zudem muss das onkologische Gesamtkonzept (z. B. Operation, Chemotherapie oder Radiatio) berücksichtigt werden. Das postoperative Thromboserisiko ist bei Tumorpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Tumorleiden im Allgemeinen ungefähr 2- bis 3-fach höher.⁹⁷ Von verschiedenen Autoren wird der Einsatz von niedermolekularen Heparinen (NMH) der Gabe von unfraktioniertem Heparin (UFH) vorgezogen. Die Vorteile können in einer höheren Bioverfügbarkeit (>90%), der längeren Halbwertszeit durch geringere Eiweißbindung, einem geringeren Risiko für eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) und der fehlenden Notwendigkeit eines engmaschigen Labormonitorings gesehen werden. In verschiedenen randomisierten Studien wurde der prophylaktische Einsatz von UFH, 3-mal/Tag, mit dem von NMH verglichen und eine vergleichbare Effizienz und Sicherheit gezeigt.⁹⁸

Nach den aktuellen (2008) Richtlinien der American College of Chest Physicians (ACCP)⁹⁹, wurden folgende Empfehlungen für die primäre postoperative Thromboseprophylaxe bei größeren gynäkologisch-onkologischen Operationen formuliert:

Anstreben einer frühzeitigen Mobilisierung, mögliche Effektpotenzierung durch Kombination mit mechanischen Maßnahmen (angepasste Stützstrümpfe oder intermittierende pneumatische Kompression (Empfehlungsgrad 1C), routinemäßige postoperative Thromboseprophylaxe UFH 3×5000 IU/Tag (Empfehlungsgrad 1A) *oder* NMH 1×>3400 IU/Tag mindestens bis zur Demissio (Empfehlungsgrad 1A). Bei selektionierten Patienten, die vor allem älter als 60 Jahre sind, ein thrombembolisches Ereignis in der Anamnese haben und /oder eine ausgedehnte zytoreduktive Operation erhalten haben, wird die Fortsetzung der Thromboseprophylaxe für weitere 3–4 Wochen nach Entlassung empfohlen (Empfehlungsgrad 2C).

Die Dauer der optimalen postoperativen Thrombosprophylaxe ist bisher für Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen nach ausgedehnter Tumorchirurgie noch nicht endgültig definiert und wird weiterhin kontrovers diskutiert. Um diese Fragestellung zu klären, wurde die ENOXACAN-II-Studie als prospektive, plazebokontrollierte doppelblind randomisierte Multizenterstudie mit 600 Malignompatienten durchgeführt. Nach Laparotomie wurde die optimale Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe untersucht. In der Plazebogruppe erhielten die Patienten nach der stationären Prophylaxe mit Enoxaparin, 40 mg 1-mal/Tag s. c. über 6–10 Tage, keine weitere Antikoagulation. Die Vergleichsgruppe wurde für weitere 21 Tage mit Enoxaparin behandelt. Alle Patienten erhielten eine Kontrollphlebographie beider unterer Extremitäten zwischen dem 25. und 31. postoperativen Tag. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des postoperativen Thromboserisikos in der Vergleichsgruppe, nicht nur während der Zeit der Heparinabgabe, sondern sie erstreckte sich auch über die darauffolgenden 3 Monate. Bezüglich des Blutungsrisikos und der Inzidenz thrombozytopenischer Episoden wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.¹⁰⁰ In einer Metaanalyse von Rasmussen konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion des Thromboserisikos unter einer prolongierten postoperativen Heparinisierung bei Tumorpatientinnen belegt werden.¹⁰¹ Dennoch ist die definitive Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe weiter unklar und Gegenstand aktueller, groß angelegter Studien. Speziell für das Ovarialkarzinom, dessen primäre operative Therapie in fortgeschrittenen Stadien ausgedehnte Deperitonealisierungen und damit die Erzeugung grosser Wundflächen mit hohem postoperativen Flüssigkeitsverlust, Elektrolytverschiebungen und die Mobilisation von Gerinnungsfaktoren beinhaltet, müssen prospektive Studien die optimale Dauer und

Dosis der postoperativen Thromboseprophylaxe endgültig definieren. In unserer Auswertung konnten wir zeigen, dass sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation mehr als die Hälfte aller thromboembolischer Ereignisse bereits in den ersten 2 Monaten nach Operation und Chemotherapiebeginn stattfanden. Von den 27 Patientinnen mit einer postoperativen Lungenembolie verstarben 21; 6 von ihnen innerhalb der ersten 2 Tage und 7 innerhalb des ersten Monats nach dem embolischen Ereignis.

Auch für die prolongierte Sekundärprophylaxe wird aktuell bei Patienten mit Krebserkrankung die Applikation von NMH empfohlen und dem Einsatz von Kumarinderivaten vorgezogen. Unter einer systemischen Chemotherapie sind die pharmakologischen Wechselwirkungen zwischen Chemotherapeutikum und Antikoagulanzen (z. B. über Cytochrom-P-450-System und über Eiweißbindungen) bei Kumarinderivaten häufiger als bei Heparinen. Aufgrund der geringeren Halbwertszeit der Heparine im Vergleich zur Halbwertszeit der Kumarinderivate, kann mit Heparin eine bessere Steuerbarkeit der antikoagulativen Therapie erreicht werden, was beispielsweise bei einer chemotherapieinduzierten Thrombopenie von klinischer Relevanz ist. Diese Empfehlung für NMH beruht auf verschiedenen prospektiven randomisierten Studien (LITE, CANTHANOX, CLOT), die einheitlich eine signifikant bessere Verträglichkeit der NMH hinsichtlich des Blutungsrisikos sowie auch eine signifikant geringere Thromboserezidivrate zeigten.¹⁰²

Ob die erhöhte Mortalität von Ovarialkarzinompatientinnen mit Thrombose im Vergleich zu dem Kollektiv ohne Thrombose an einer erhöhten Aggressivität der Tumorerkrankung liegt, welche die thrombophile Diathese zusätzlich erhöht, oder ob die höhere Mortalität als Folge aufgetretener Lungenembolien zu sehen ist, bietet einen weiteren Ansatz zukünftiger Untersuchungen.

3.4. Lebensqualität und Körperbild von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen nach radikalchirurgischen Eingriffen.

Die Folgen der Krebserkrankung, vor allem im Bereich des weiblichen Genitaltraktes, stellen für viele Frauen eine große körperliche und seelische Belastung dar. Der Organverlust und die veränderte Sexualität können, vor allem bei jüngeren Frauen, erhebliche Auswirkungen auf Selbstverständnis und Selbstwertgefühl haben. Durch die Tatsache, dass viele Frauen bewusst oder unbewusst „Frau sein“ mit „Fruchtbar sein“ gleichsetzen, ist es für viele betroffene Patientinnen ein psychologisches Problem, keine Gebärmutter und keine Eierstöcke mehr zu haben. Speziell für jüngere Frauen bedeuten darüber hinaus das vorzeitige Eintreten der

Menopause und der plötzliche Verlust der Fertilität zusätzliche Einbußen sowohl auf psychischer, als auch auf körperlicher Ebene. Typische postmenopausale Symptome wie verminderte Libido und Lubrikation der Vagina, körperliche Erschöpfung, Hitzewallungen, Nachtschweiß, Schlafstörungen und labile Stimmungslage führen häufig zur Ausbildung einer depressiven Symptomatik.¹⁰³

Unter der Perspektive der insgesamt ungünstigen Prognose der Erkrankung, gewinnt die individuelle Berücksichtigung der Lebensqualität für die Patientin an Bedeutung. Aus diesem Grund beinhalten heutzutage die meisten chemotherapeutischen und operativen Studien auch die Erfassung und Auswertung der Lebensqualität der Studienpatientinnen. Die sorgfältige Evaluation der Auswirkung der Therapie auf die psychosoziale Gesundheit jeder Patientin ist ausschlaggebend für die Entwicklung psychoonkologischer therapeutischer Vorgehen, die sich auf die entsprechenden Bedürfnisse der betroffenen Patientinnen ausrichten müssen.

Angesichts der existentiellen Bedrohung konzentrieren sich die meisten Patientinnen zunächst auf die notwendige Therapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen und körperlichen Veränderungen. Sexualität und Körperbild treten sowohl für die Patientin, als auch für die Therapeuten zunächst in den Hintergrund.¹⁰³ Aber auch nach Abschluss der Primärbehandlung erhalten sexuelle Wünsche und Bedürfnisse nicht ihren ursprünglichen Stellenwert zurück. Sexualität, Selbstwertgefühl und Zufriedenheit in der Partnerschaft bleiben so oft beeinträchtigt. Der Lebenspartner spielt hierbei eine entscheidende Rolle. In unserer Auswertung der körperlichen Wahrnehmung und Sexualität von Frauen nach Radikaloperationen im Bereich des kleinen Beckens konnten wir zeigen, dass die Patientinnen, die bereits vor der Operation geschieden waren oder keinen Partner hatten, ein gestörtes Verhältnis zur Kohabitation entwickelten und postoperativ keine neue Partnerschaft eingingen. Die operative Rekonstruktion der verkürzten Scheide als Möglichkeit das sexuelle Leben der betroffenen Patientinnen wieder zu normalisieren, zeigte meist nur unzureichende Ergebnisse. Die erreichten Funktionsindizes lagen deutlich unter dem Niveau gesunder Personen. Die gemessenen FSFI-Scores zeigten, dass ein befriedigendes Sexualleben bei Tumorpatientinnen nach Operation durchaus erreicht werden kann, die Werte lagen allerdings signifikant niedriger als die entsprechenden Werte bei Patientinnen nach Beckenoperation im Rahmen einer benignen Erkrankung. Unsere Befragung belegt erneut den hohen Bedarf an professioneller psychologischer Mitbetreuung und rehabilitativer Unterstützung von Frauen mit gynäkologischen Malignomen. Die validierte und standardisierte Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität und Sexualität wird durch die Anwendung standardisierter und validierter Fragebögen wie das FSFI und die ADS-k15 erleichtert.

Wie Hasenburg et al. in ihrem Review über die Nachsorge und Rehabilitation nach Therapie eines Ovarialkarzinoms betonen, haben Ärztinnen und Ärzte eine Vorbildfunktion. Wenn sie Patientinnen auf sexuelle Probleme ansprechen, zeigen sie, dass sie Sexualität als einen selbstverständlichen Teil der Lebensqualität betrachten. Mit dem Interesse für die sexuellen Probleme der Patientinnen wird signalisiert, dass nicht nur das Überleben, sondern auch die Qualität des weiteren Lebens der Patientinnen wichtig ist.¹⁰³

Eine große Auswertung von Schulman-Green et al. über Frauen mit fortgeschrittenem primärem Ovarialkarzinom zeigte, dass jüngere Frauen mit hohem Bildungsniveau und eher frühen Stadien der Erkrankung die niedrigsten Lebensqualitäts- Funktionsindizes aufwiesen.¹⁰⁴ Eine weitere Auswertung im Rahmen eines amerikanischen Rehabilitationsprogramms für Frauen mit Ovarialkarzinom zeigte, dass psychoonkologische Betreuung, die Teilnahme an Selbsthilfegruppen und die Inanspruchnahme von psychosozialer Hilfe gerade in der ersten Phase der Krebserkrankung am wichtigsten waren und nicht erst am Ende der Erkrankung.¹⁰⁵ Eine norwegische Querschnittsstudie zeigte, dass die Rate sexuell aktiver Frauen mit Ovarialkarzinom niedriger ist als in der Normalbevölkerung. Die Rate sexueller Befriedigung war niedriger, die Rate sexuellen Diskomforts höher. Der größte Anteil von sexuell aktiven Tumorpatientinnen lebte in einer festen Partnerschaft. Sie wiesen bessere Lebensqualitätsscores, ein höheres Selbstwertgefühl und eine bessere körperliche Wahrnehmung auf als nicht sexuell aktive Patientinnen.¹⁰⁶

In jedem Fall sollte zu einer patientengerechten onkologischen Therapie ein individuell ausgerichtetes Rehabilitationsangebot gehören, das sich an den somatischen und psychischen Bedürfnissen jeder Patientin orientiert. Trotz der Entwicklung diverser rekonstruktiver Techniken, wie Neovaginaanlage bei Vaginalverkürzung oder –stenosen, weisen die Patientinnen erhebliche Beeinträchtigungen ihrer Sexualität und ihres Selbstwertgefühls auf, welche neben der operativen auch eine psychoonkologische Mitbetreuung notwendig machen. Darüber hinaus sollte die Anwendung validierter Evaluationsbögen zur Lebensqualität und Sexualität im klinischen Alltag während der onkologischen Therapie berücksichtigt werden.

4. Zusammenfassung

Die operative Therapie epithelialer Ovarialkarzinome hat in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung innerhalb der gynäkologischen Onkologie erfahren. Die operative Therapie stellt den Grundpfeiler der multimodalen Therapie des primären Ovarialkarzinoms dar. Radikale Resektionstechniken wie extraperitoneale „en-block“- Präparationen des Tumors, ausgedehnte Deperitonealisierungen und Tumordebulking im Bereich des Oberbauches haben zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose von Ovarialkarzinompatientinnen geführt. Der wichtigste Prognosefaktor sowohl für die Primär- als auch für die Rezidivsituation ist der postoperative Tumorrest.

Mindestens 75% der Patientinnen weisen zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium III oder IV mit extrapelviner Metastasierung auf. Grund hierfür sind fehlende optimale Screeningmöglichkeiten, die die Erkrankung in ihren Frühstadien aufdecken könnten.

Im Rahmen einer prospektiv evaluierten Analyse konnten wir zeigen, dass der präoperative Einsatz der Transvaginalsonographie (TVS) bei Patientinnen mit ovariellen Tumoren eine hohe Spezifitätsrate sowie einen hohen positiven Vorhersagewert bezüglich der Klassifikation der Tumorgroße, Diagnose von Aszites, Peritonealkarzinose und Harnblaseninfiltration zeigte. Die sonographischen Befunde von 39 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom wurden mit den intraoperativen und histopathologischen Befunden verglichen. Der positive Vorhersagewert für den Befall pelviner Lymphknoten mittels TVS war allerdings limitiert mit einer Sensitivität von lediglich 8%.

Das epitheliale Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung, die vor allem im Falle mäßig und schlecht differenzierter seröser Karzinome primär auf der ovariellen Oberfläche entsteht und sich gemäß des Stromes der Peritonealflüssigkeit vom Douglas, entlang der parakolischen Rinnen –meistens von rechts nach links- dem Mesenterium folgend zur rechten Zwerchfellkuppe ausbreitet. In einer Auswertung der tumorspezifischen Charakteristika, der Tumorausbreitungsmuster, sowie des operativen Outcomes in zwei speziellen Patientenkollektiven von jungen Frauen unter 35 Jahren und älteren Patientinnen über 69 Jahre konnten wir zeigen, dass das epitheliale Ovarialkarzinom bei jüngeren Frauen am häufigsten unilateral und von einer serös- papillären Histologie ist. Es ist im Vergleich zum Standardpatientenkollektiv des Ovarialkarzinoms mit einem höheren Gesamt- und rezidivfreien Überleben, einer höheren Platinsensibilitätsrate, sowie einem besseren

chirurgischen und klinischen Outcome assoziiert. Wir konnten eine hohe Rate an Tumorfreiheit erreichen bei verhältnismäßig geringer operativer Morbidität und Mortalität.

Die systematische Evaluation von Patientinnen älter als 69 Jahre zeigte ein Tumorausbreitungsmuster equivalent dem der jüngeren Patientinnen bei allerdings niedrigerer Rate an radikalen Operationsschritten vor allem im Oberbauchbereich, wie z.B. Zwerchfeldeperitonealisierung, Splenektomien und Resektionen in der Bursa omentalis. Es trat im Vergleich zum Standardkollektiv eine höhere operative Morbidität und Mortalität auf. In der Multivariatanalyse konnte auch bei diesem speziellen Patientenkollektiv die inkomplette Tumorresektion als unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden, zusammen mit einem fortgeschrittenen Alter über 75 Jahre. Basierend auf den Ergebnissen unserer systematischen Evaluation sollte auch älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinom die Möglichkeit einer optimalen chirurgischen Therapie gegeben werden, natürlich unter Berücksichtigung der Komorbiditätsprofile.

Die Assoziation zwischen malignen Erkrankungen und venösen Thrombosen wurde bereits 1865 vom Armand Trousseau beschrieben. Auf Basis neuer molekularbiologischen Techniken konnte dieser Zusammenhang seitdem zunehmend besser verstanden werden. Die tumorbedingte Thrombophilie wurde von mehreren Autoren als Zeichen einer „aggressiveren“ malignen Erkrankung bezeichnet, bedingt durch die besondere Rolle bestimmter durch den Tumor induzierter Gerinnungsfaktoren, die bei der Tumorzellinvasion, Metastasierung und Aszitesbildung ebenfalls eine Rolle spielen.

In einer großen retrospektiven Analyse von 2743 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom nach zytoreduktiver Chirurgie konnten wir eine Rate symptomatischer Thrombosen in Höhe von 2.8% feststellen. Die Hälfte der Ereignisse trat bereits in den ersten zwei postoperativen Monaten auf. Ein erhöhter BMI ($>30\text{kg/m}^2$) und zunehmendes Alter wurden als die zwei einzigen unabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Thrombosen identifiziert. Operative Radikalität, Tumorstadium und Tumorrest hatten keinen Einfluss auf die Thromboserate, so dass die Theorie einer erhöhten Aggressivität der Tumorerkrankung, wenn assoziiert mit Thrombose, anhand unserer Ergebnisse nicht belegt werden konnte. Das Gesamtüberleben war signifikant kürzer in der Gruppe der Ovarialkarzinompatientinnen die eine Lungenembolie erlitten. Eine alleinige tiefe Beinvenenthrombose hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Als weitere unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben konnten steigendes Alter, fortgeschrittenes Tumorstadium (\geq FIGO IIIc) und inkomplette Tumorresektion identifiziert werden.

Bezüglich des progressionfreien Überlebens wurden folgende Parameter als unabhängige Risikofaktoren identifiziert: Alter >60 Jahre, fortgeschrittenes Tumorstadium (\geq FIGO IIIc) und inkomplette Tumorsektion. Hingegen schienen pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie einen protektiven Wert zu besitzen. Weder eine tiefe Beinvenenthrombose noch das Auftreten einer Lungenarterienembolie hatten in der Multivariatanalyse einen prognostischen Wert für das Rezidivrisiko eines Ovarialkarzinoms. In der Rezidivsituation des Ovarialkarzinoms ist mit 7% die Inzidenz venöser Thromboembolien höher als in der Primärsituation. Bei der systematischen Evaluation des klinischen Verlaufs von 525 Patientinnen mit dem ersten Ovarialkarzinomrezidiv konnten wir im Gegensatz zu der Primärsituation keinen signifikanten Einfluss thrombotischer Ereignisse auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben belegen. Aszites als Zeichen einer Peritonealkarzinose und somit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung wurde als der einzige unabhängige Risikofaktor für die Entstehung von Thrombosen beim Ovarialkarzinomrezidiv identifiziert. Die sonst etablierten Risikofaktoren Operation, Alter und hoher BMI schienen in der Rezidivsituation keinen Effekt zu haben. Guter Performance Status, Platinsensibilität, serös- papilläre Histologie und Rezidivchirurgie zeigten in der Multivariatanalyse einen statistisch signifikanten protektiven Effekt auf die Gesamtprognose der Tumorerkrankung. Aszites und Platinresistenz waren unabhängige Risikofaktoren für ein erneutes Ovarialkarzinomrezidiv. Rezidivchirurgie konnte in dieser Hinsicht keinen relevanten Effekt aufweisen.

Im Rahmen einer Auswertung der Sexualität und Lebensqualität von Frauen nach radikaler Beckenchirurgie wurden die psychoonkologischen Aspekte gynäkologischer Malignome aufgezeigt, sowie der hohe Bedarf an professioneller psychologischer Betreuung von Patientinnen nach radikaler zytoreduktiver Chirurgie erneut unterstrichen. Unsere Analyse bestätigte die erhebliche Beeinträchtigung der Sexualität und der Wahrnehmung des Körperbildes der betroffenen Frauen. In dem Versuch die Prognose des Ovarialkarzinoms durch radikalere operative Techniken zu verbessern, sollte man die psychologischen, sexuellen und körperlichen Bedürfnisse der Patientinnen keinesfalls unbeachtet lassen.

5. Literaturverzeichnis

- ¹ Reln D, Arnold N, Niederacher D. Ovarialkarzinom: Epidemiologie, Genetik und Prävention. *Gynäkologe* 2006;39:420–427.
- ² Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351(24):2519-2.
- ³ Havrilesky L, Darcy M, Hamdan H, Priore RL, Leon J, Bell J, Berchuck A. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3814-25.
- ⁴ Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, Perdelli L, Papadia A, Lorenzi P, Rubagotti A, Ragni N, Boccardo F. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. Clinical study. *Oncology* 2005;68(2-3):154-61.
- ⁵ Russo A, Calò V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):28-44. Epub 2008 Jul 24.
- ⁶ Zheng H, Kavanagh JJ, Hu W, Liao Q, Fu S. Hormonal therapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):325-38.
- ⁷ Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2(8135):170-3.
- ⁸ Purdie DM, Siskind V, Bain CJ, Webb PM, Green AC. Reproduction-related risk factors for mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153(9):860-4.
- ⁹ Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164:1511-1518.
- ¹⁰ Landen CN Jr, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):995-1005. Epub 2008 Jan 14.
- ¹¹ Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96. Epub 2008 Feb 20.
- ¹² www.seer.cancer.gov (accessed June 5, 2007).
- ¹³ International Federation of Gynecology and Obstetrics. Changing in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:263-4.
- ¹⁴ International Federation of Gynecology and Obstetrics. Changing in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:263-4.
- ¹⁵ Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351(24):2519-29.
- ¹⁶ Scully, RE, Young, RH, Clement, PB. Endometrioid tumors. In: *Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998.

- ¹⁷ Feki A, Berardi P, Bellingan G, Major A, Krause KH, Petignat P, Zehra R, Pervaiz S, Irminger-Finger I. Dissemination of intraperitoneal ovarian cancer: Discussion of mechanisms and demonstration of lymphatic spreading in ovarian cancer model. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Jan 27. [Epub ahead of print]
- ¹⁸ Shen-Gunther J, Mannel RS. Ascites as a predictor of ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):77-83.
- ¹⁹ Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8): 727-31.
- ²⁰ Lorenz R, Beyer D, Friedmann G, Heuser L. Sonographische Diagnose der Peritonealkarzinose. *Röfo* 1984;140(2):168-72.
- ²¹ Lorenzen M, Braun J, Gehrckens A, Nicolas V. Wertigkeit der MRT, der CT und des Untersuchungsbefundes beim Staging gynäkologischer Malignome. *Aktuelle Radiol* 1998;8(6):266-72.
- ²² Thelen M, Leicher-Düber A, Schayan K, Schweden F. Bildgebende Diagnostik der Peritonealkarzinose. *Rofo* 1990;152(6):654-61.
- ²³ Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, Sciote C, Malbec L, Vadrot D, Paniel BJ, Decroix Y. Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings. *Radiology* 1988;169(3):691-4.
- ²⁴ Walkey MM, Friedman AC, Sohotra P, Radecki PD. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. *Am J Roentgenol* 1988;150(5):1035-41.
- ²⁵ Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hänninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol* 2003;13(5):943-9. Epub 2002 Nov 5.
- ²⁶ Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):462-8.
- ²⁷ Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(1):75-96.
- ²⁸ Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-59.
- ²⁹ Schmalfeldt B, Kommission Ovar der AGO. Operative Therapie der Patientin mit Ovarialkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67:29–52.
- ³⁰ Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: McMillan, 1934.

- ³¹ Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma: Symposium on ovarian cancer. *Nat Cancer Inst Mamographs* 1975;42:1010–1014
- ³² Hoskins WJ. The influence of cytoreductive surgery on progressionfree interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Baillières Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3(1):59–71.
- ³³ Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997;64:9–12.
- ³⁴ Eisenkop SM, Spirtos NM. The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2001;82:143–149.
- ³⁵ Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, Yuce K, Usubutun A, Kucukali T. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? *Obstet Gynecol* 2005;105:719–724.
- ³⁶ Kehoe SM, Eisenhauer EL, Chi DS. Upper abdominal surgical procedures: liver mobilization and diaphragm peritonectomy/resection, splenectomy, and distal pancreatectomy. *Gynecol Oncol* 2008;111(2 Suppl):51-5.
- ³⁷ Devolder K, Amant F, Neven P, van Gorp T, Leunen K, Vergote I. Role of diaphragmatic surgery in 69 patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):363-8.
- ³⁸ Harter P, 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(12):1702-10.
- ³⁹ Güngör M, Ortaç F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):74-9.
- ⁴⁰ Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, Mancini N, Perniola G, Basile S, Muzii L, Angioli R. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1136-42.
- ⁴¹ Koensgen D, Mustea A, Weidemann H, Lichtenegger W, Sehouli J. (2007) 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 25: 16036
- ⁴² Feuer DJ, Bradley KE, Shepherd JH, Barton DP. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002764.
- ⁴³ Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, Venkatraman E, Barakat RR, Chi DS.

- Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer:an updated series. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):306-13.
- ⁴⁴ Virchow R. Die Cellularpathologie. Zehnte Vorlesung vom 17. März. Hirschwald, Berlin; 1858: 176–187.
- ⁴⁵ Wang X, Fu S, Freedman RS, Kavanagh JJ. Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:458-71.
- ⁴⁶ Gadducci A, Baicchi U, Marrai R, Del Bravo B, Fosella PV, Facchini V. Pretreatment plasma levels of fibrinopeptide-A (FPA), D-dimer (DD), and von Willebrand factor (vWF) in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;53(3):352-6.
- ⁴⁷ Wilhelm O, Hafter R, Henschen A, Schmitt M, Graeff H. Role of plasmin in the degradation of the stroma-derived fibrin in human ovarian carcinoma. *Blood* 1990;75(8):1673-8.
- ⁴⁸ Kanayama N. Th role of D-dimer in diagnosis of ovarian cancer. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991;43:485.
- ⁴⁹ Wang E, Ngalame Y, Panelli MC, Nguyen-Jackson H, Deavers M, Mueller P, Hu W, Savary CA, Kobayashi R, Freedman RS, Marincola FM. Peritoneal and subperitoneal stroma may facilitate regional spread of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:113-22.
- ⁵⁰ Lee A. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treatment Reviews* 2002; 28: 137–40.
- ⁵¹ Falanga A. Thrombophilia in Cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2005;31(1): 104–110.
- ⁵² Levine M, Lee A, Kakkar A. Thrombosis and Cancer. *ASCO* 2005. 1092-9118/05/748-757.
- ⁵³ Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6–12.
- ⁵⁴ Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patient. *JCO* 2006;24(3):484–90.
- ⁵⁵ Linenberger ML, Wittkowsky AK. Thromboembolic complications of malignancy. *Oncol* 2005;19(7):853–61.
- ⁵⁶ Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989;42(8):805-9.
- ⁵⁷ von Tempelhoff GF, Dietrich M, Nieman F. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77:456-461.
- ⁵⁸ Otten HM, Prins M. Venous Thromboembolism and occult malignancy. *Thrombosis Research* 2001;102:187–194.

- ⁵⁹ Monreal M, Lensing AWA, Prins M, Bonet M, Prandoni P. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876–81.
- ⁶⁰ Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327(16): 1128-33.
- ⁶¹ Sorensen TH, Mellekjaer Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343(25):1846–50.
- ⁶² Levine M, Hirsch J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A. Double-blind randomised trial of a very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343(8902): 886–9.
- ⁶³ Haas S. Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Krebspatienten. *Vascular Care* 1/2006 Vol 10. p.49.
- ⁶⁴ <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/340119/life-expectancy>
- ⁶⁵ Martín LG. [Peculiarities of the surgery in the elderly. I. General considerations]. *An R Acad Nac Med (Madr)* 2008;125(2):277-309.
- ⁶⁶ Ramesh HS, Jain S, Audisio RA. Implications of aging in surgical oncology. *Cancer J* 2005;11(6):488-94.
- ⁶⁷ Wimberger P, Lehmann N et al. for the AGO-OVAR. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2006;100(2):300-7.
- ⁶⁸ Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, et al. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):676.e1-7.
- ⁶⁹ Shaaban A, Rezvani M. Ovarian cancer: detection and radiologic staging. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52(1):73-93.
- ⁷⁰ Benjapibal M, Sunsaneevitayakul P, Phatihattakorn C, Suphanit I and Iamurairat W. Sonographic morphological pattern in the pre-operative prediction of ovarian masses. *J Med Assoc Thai* 2003;86(4):332-337.
- ⁷¹ Grischke EM, Boos R, Leucht W, Kuhn W, Heberling D, and Schmidt W. Ultrasonography in the primary diagnosis and follow up of ovarian tumors. *Ultraschall Med* 1988;9(5):204-211.

- ⁷² Buy JN, Ghossain MA, Sciote C, Bazot M, Guinet C, Prévot S, Hugol D, Laromiguière M, Truc JB and Poitout P: Epithelial tumors of the ovary. CT findings and correlation with US. *Radiology* 1991;178(3):811-818.
- ⁷³ Joshi M, Ganesan K, Munshi HN, Ganesan S, Lawande A. Ultrasound of adnexal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29(2):72-97.
- ⁷⁴ Guidozi F and Sonnendecker EW. Evaluation of preoperative investigations in patients admitted for ovarian primary cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 1991;40: 244-247.
- ⁷⁵ Houvenaeghel G, Martino M, Resbeut M, Rosello R, Perez T, Delpero JR, Jacquemier J and Guerinel G. Pelvic staging of advanced and recurrent gynecologic cancers: contribution of endosonography. *Gynecol Oncol* 1994;55: 393-400.
- ⁷⁶ Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hanninen EL, Lichtenegger W and Felix R: Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol* 2003;13(5): 943-9.
- ⁷⁷ Ricke J, Sehouli J, Hosten N, Stroszczyński C, Amthauer H, Rieger J, Buchmann E and Felix R. Fettsaturierte kontrastverstärkte Spin-Echo-Sequenzen in der magnetresonanztomographischen Diagnostik der Peritonealkarzinose. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999;171(6):461-7.
- ⁷⁸ Sehouli J. und Lichtenegger W: *Multimodales Management des Ovarialkarzinoms*. 1. Auflage. Uni- Med- Verlag. 2006
- ⁷⁹ Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:384-94.
- ⁸⁰ Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopes A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso NN, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawney A, Skates SJ, Parmar M, Jacobs I. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):327-40.
- ⁸¹ Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):462-8.
- ⁸² Barnholtz-Sloan JS; Schwartz AG; Qureshi F et al. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1120-7.

- ⁸³ du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Welchen Einfluss haben Klinikmerkmale auf die Prognose beim Ovarialkarzinom in Deutschland? *Zentralbl Gynäkol* 2005;127:18-30.
- ⁸⁴ du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Welchen Einfluss haben Klinikmerkmale auf die Prognose beim Ovarialkarzinom in Deutschland? *Zentralbl Gynäkol* 2005;127(1):18-30.
- ⁸⁵ Chan JK, Kapp DS, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K, Leiserowitz GS, Cress RD, O'Malley C. Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1342-50.
- ⁸⁶ Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40:103–106.
- ⁸⁷ Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, Yamamoto R, Minakami H, Sakuragi N. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:161–166.
- ⁸⁸ Wu PC, Lang JH, Huang RL et al. Lymph-node metastasis and retroperitoneal lymphonodectomy in ovarian cancer. *Baillières Chir Obstet Gynecol* 1989;3:143–155.
- ⁸⁹ Sehoul J, Fotopoulou C, Lichtenegger W. Die operative Behandlung gynäkologischer Malignome: Aktuelle Trends. *Geburtsh Frauenheilk* 2008;68:31–39.
- ⁹⁰ Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):560–566.
- ⁹¹ Schmalfeldt B, für die Mitglieder der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Aktuelle und zukünftige Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms. *Geburtsh Frauenheilk* 2008;68:382–388.
- ⁹² Wimberger P, Lehmann N et al. for the AGO-OVAR. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2006;100(2):300-7.
- ⁹³ Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, et al. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):676.e1-7.
- ⁹⁴ Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehoul J. Venöse Thrombosen bei Patientinnen mit

- Gynäkologischen Malignomen. Aktuelle Aspekte zur Pathophysiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie *Onkologe* 2006;12(10):1055-68.
- ⁹⁵ Kakkar A, Levine M, Kadziola Z, Lemoine N. Low Molecular Weight Heparin, Therapy With Dalteparin, and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *JCO* 2004; 22(10): 1944–8.
- ⁹⁶ Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. (MALT-study). *J Clin Oncol* 2005;23(10):2130-5.
- ⁹⁷ Hiller E. Venöse Thromboembolie bei Tumorpatienten. *Arzneimitteltherapie* 2006;24:35-2.
- ⁹⁸ Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *Arch Intern Med* 2002;162:1729–1735.
- ⁹⁹ Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- ¹⁰⁰ Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, Eldor A. ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(13):975–80.
- ¹⁰¹ Rasmussen M. Does prolonged thromboprophylaxis improve outcome in patients undergoing surgery? *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29: 15–17.
- ¹⁰² Lee A, Levine M, Baker R, Bowden C, Kakkar A, Prins M, Rickles F. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2): 146–153.
- ¹⁰³ Hasenburg A, Schröck R, Schmalfeldt B, Ortmann A. Nachsorge und Rehabilitation nach Therapie eines Ovarialkarzinoms. *Onkologe* 2008;14(11):1172–1178.
- ¹⁰⁴ Schulman-Green D, Ercolano E, Dowd M, Schwartz P, McCorkle R. Quality of life among women after surgery for ovarian cancer. *Palliat Support Care* 2008;6(3):239-47.
- ¹⁰⁵ Levine EG, Silver B. A pilot study: evaluation of a psychosocial program for women with gynecological cancers. *J Psychosoc Oncol* 2007;25(3):75-98.
- ¹⁰⁶ Liavaag AH, Dørum A, Bjørø T, Oksefjell H, Fosså SD, Tropé C, Dahl AA. A controlled study of sexual activity and functioning in epithelial ovarian cancer survivors. A therapeutic approach. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):348-54.

6. Danksagung

Zu aller erst möchte ich Herrn Prof. Werner Lichtenegger, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe herzlich danken, für die stets großzügige Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten, für zahlreiche Anregungen sowie die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Jalid Sehoul. Er hat mich an die klinische Forschung herangeführt und hat meine Begeisterung für die gynäkologische Onkologie stets gefördert. Seine visionären Ideen haben mich sehr beeinflusst. Er hat nie an meinem Potential gezweifelt und mich sowohl klinisch als auch wissenschaftlich immer bestärkt und begleitet.

Herr Prof. Joachim W. Dudenhausen hat mich gerade zu Beginn meines klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs stets gefördert und unterstützt und tut dies immer noch. Nicht nur im Wissenschaftlich- Klinischen sondern auch im Menschlichen war er für mich immer ein Vorbild. Dafür gilt ihm mein herzlicher Dank.

Für seine langjährige Unterstützung, fruchtbare Zusammenarbeit und kontinuierlichen Anregungen möchte ich mich bei Prof. Wolfgang Henrich bedanken. Er hat immer an mich geglaubt und nie aufgehört mich zu unterstützen und zu fördern.

Ich möchte mich bei den vielen Mitarbeitern und DoktorandInnen der Arbeitsgruppe Tumorbank Ovarian Cancer (TOC) sehr bedanken, die mit viel Ausdauer und Präzision die Datensammlung und Dokumentation im und außerhalb des Operationssaals durchgeführt haben und ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Besonderer Dank gilt hier an Frau Susanne Kunath.

Herrn Professor Christoph Bühner und Herrn Robert Krätschell herzlichen Dank für das Korrekturlesen des Manuskripts, die exzellenten Anmerkungen und ihre Geduld.

Dann möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexandros Karavas für seine Hilfe bei Fragen zu komplexen statistischen Sachverhalten bedanken.

Ein großer Dank gebührt Herrn Dr. Konstantinos Savvatis, der mich in jeder Hinsicht auf dem gesamten Weg begleitete und mit Geduld und herausragender Hilfsbereitschaft und Effizienz mir aus jedem persönlichen, technischen und statistischen Ausweg geholfen hat.

Und schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern, Prof. Alexios Fotopoulos und Dr. Eleni Fotopoulou, und meiner Schwester Eugenia Fotopoulou vom tiefsten Herzen bedanken für ihre stets grenzenlose Unterstützung in allen Lebenslagen, ohne die nichts möglich wäre.

7. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

11.09.2010
Datum

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Hötter', written over a horizontal line.

Unterschrift