

Aus dem
CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Jalid Sehouli

Habilitationsschrift

Erkenntnisse über die operative Therapie des primären Ovarialkarzinoms. Eine Abhandlung über die Fortschritte und Limitationen sowie die sich daraus ableitenden Implikationen für die Selektion von Patientinnen für die Primäroperation.

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Florian Heitz
geboren am xx.xx.xxxx in Berlin

Eingereicht: Mai 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Christian Marth

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung.....	4
1.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms	4
1.2 Histo-pathologische Einteilung und Entstehung des Ovarialkarzinoms	4
1.3 Risikofaktoren für die Entstehung des Ovarialkarzinoms	6
1.4 Therapie des frühen epithelialen Ovarialkarzinoms (FIGO IA-IIB).....	7
1.4.1 Operative Therapie (Staging-Operation)	7
1.4.2 Systemische Therapie beim frühen Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIB)	7
1.5 Therapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms	8
(FIGO IIIA-IVB).....	8
1.5.1 Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	9
1.5.2 Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	11
1.6 Nachsorge	12
1.7 Zielsetzung der vorgelegten Schrift.....	12
2. Eigene Arbeiten.....	13
Arbeit 2.1 “Early tumor regrowth is the main contributor to impaired survival in patients with completely resected advanced ovarian cancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12”; Gynecol Oncol. 2019 Feb;152(2):235-242. (61).....	14
Arbeit 2.2 “Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery”; Gynecol Oncol. 2016 May;141(2):264-70. (51)	21
Arbeit 2. “Abdominal Wall Metastases in Patients with Ovarian Cancer After Laparoscopic Surgery- Incidence, Risk Factors, and Complications”; Int J Gynecol Cancer 2010;20: 41-46. (65).....	30
Arbeit 2.4 “Impact of Abdominal Wall Metastases on Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer.”; Int J Gynecol Cancer. 2016 Nov;26(9):1594-1600. (64)	37
Arbeit 2.5 “Stage and histologic subtype dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy.”; Ann Surg Oncol. 2018 Apr 9. doi: 10.1245/s10434-018-6412-y. (69).....	46
3. Diskussion.....	55
4. Zusammenfassung	62
5. Literaturangaben.....	64
Danksagung	75
Erklärung	76

Abkürzungen

ACTION	Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ARID1A	AT-rich interactive domain-containing protein 1A
AWM	Abdominal wall metastases (Bauchwandmetastasen)
BMI	Body mass index
BRAF	Sserine/threonine-protein kinase B-Raf
CT	Computertomographie
CTNNB1	Catenin Beta 1
ECOG-PS	Eastern Co-operative Oncology Group- performance status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GCG	Gynecologic Cancer Group
IDS	Intervall Debulking Operation
KG	Körpergewicht
KRAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog
LSK	Laparoskopie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NCRI	National Cancer Research Institute
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben
PDS	Primäre Debulking Operation
PFS	Progressionsfreies Überleben
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PPP2R1A	Protein Phosphatase 2 Scaffold Subunit Aalpha
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
RAD51C	DNA Repair Protein RAD51 Homolog 3
RNA	Ribonukleinsäure
TP53	tumor protein p53

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom wird nach ICD-10 unter C56 geführt. Dabei werden die unterschiedlichen histologischen Varianten nicht unterschieden, epitheliale und nicht-epitheliale Tumoren werden zusammengefasst. In Deutschland erkrankten 2012 laut Robert-Koch Institut 7.380 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Dies entspricht 3,3% aller malignen Erkrankungen der Frau. Damit ist das Ovarialkarzinom die acht häufigste maligne Erkrankung der Frau und das zweithäufigste Genitalkarzinom nach dem Endometriumkarzinom. Allerdings liegt die Sterbehäufigkeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom an fünfter Stelle und 5,3% aller Krebssterbefälle bei Frauen entfallen auf das Ovarialkarzinom (1). Dies liegt zum einen daran, dass das Ovarialkarzinom bei bis zu 75% der Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (2). Zum anderen sind die therapeutischen Möglichkeiten der Primärtherapie aktuell noch nicht ausreichend. Wie bei den meisten malignen Erkrankungen ist das Alter ein wesentlicher Risikofaktor für das Ovarialkarzinom, so dass die Inzidenz bis zum 85 Lebensjahr kontinuierlich ansteigt, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Seit einigen Jahren sinkt die Erkrankungs-, aber auch die Sterberate am Ovarialkarzinom; sind 2013 und 2014 7.560 und 7.250 Frauen am Ovarialkarzinom erkrankt, liegt die vorhergesagte Neuerkrankungsrate 2018 bei 6.900 (1).

1.2 Histo-pathologische Einteilung und Entstehung des Ovarialkarzinoms

Ovarialneoplasien können der Entstehung nach in nicht-epitheliale und epitheliale Tumoren eingeteilt werden. Nicht-epitheliale Tumoren entwickeln sich aus den Stromazellen des Ovars und werden definitionsgemäß nicht als Karzinome bezeichnet. Unterteilt werden diese nicht-epithelialen Tumoren in Keim-Strang-Stroma Tumoren und Keimzell-Tumoren und haben einen Anteil von ca. 10% am Gesamtanteil der Ovarialneoplasien.

Die epithelialen Ovarialkarzinome werden verschiedenen histomorphologischen Gruppen zugeteilt (3). Den unterschiedlichen histomorphologischen Typen werden wiederum unterschiedliche Pathomechanismen der Entstehung zugeordnet; auch die Prognose der verschiedenen Typen ist unterschiedlich. War man früher der Auffassung, dass auch die

Karzinome am Ovar selbst entstehen, so ist man heute eher der Auffassung, dass das Ovar der Ort ist, an dem sich verschiedenen Erkrankungen zeigen, aber nicht der definitive Ausgangspunkt für alle Subtypen (4, 5). Stattdessen wird davon ausgegangen, dass sich high-grade seröse Karzinome vermutlich aus dem Epithel des Fimbrientrichters (4, 6, 7) und endometrioid differenzierte Karzinome aus Endometrium- oder Endometriosezellen entwickeln (8, 9). Weitere histo-pathologischen Tumortypen sind low-grade seröse, muzinöse, klarzellige und gemischte/ undifferenzierte epitheliale Karzinome, welche auch eher letzterer Genese zuzuordnen sind. High-grade seröse Karzinome sind der häufigste Subtyp und machen ca. 75-80% der epithelialen Ovarialkarzinome aus (3).

Wie oben erwähnt, gibt es nach heutiger Ansicht verschiedene Typen unterschiedlicher Ovarialkarzinome, welche sich aufgrund ihrer Ätiologie, Histomorphologie, Tumorbilogie und Tumorgenomik unterscheiden (4, 7). Als Typ I Karzinome werden Tumoren mit low-grade seröser, low-grade endometrioider, muzinöser Differenzierung sowie Klarzelltumoren zusammengefasst. Diese Tumoren werden häufig als große zystische Veränderungen an einem Eierstock auffällig und sind tendenziell langsam wachsend. Diese Tumoren sind genetisch relativ stabil und es finden sich häufig Mutationen in folgenden Genen: *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *ARID1A* und *PPP2R1A* (7, 8). Diese Tumoren entstehen in einer schrittweisen Veränderung von benignen Veränderungen über Borderline Tumoren zu nicht-invasiven Vorläuferläsionen und dann low-grade Karzinomen. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich Endometriose zu einer atypischen Endometriose verändern kann, welche dann im Verlauf maligne entartet (8).

Type II Tumoren sind undifferenzierte (high-grade) seröse, endometrioider, undifferenzierte, oder gemischt-mesodermale Tumoren. Typ II Tumoren sind äußerst aggressiv und werden oft erst in einem späten Stadium entdeckt. Darüber hinaus sind diese Tumoren genetisch instabil, mit vielen chromosomalen Veränderungen und in fast allen Fällen dem Nachweis einer *TP53* Mutation, welche sich über den Krankheitsverlauf nicht wesentlich verändern (7). Bis zum Beginn der 2000er Jahre war man davon ausgegangen, dass sich das Ovarialkarzinom aus Inklusionszysten des Eierstocks entwickeln würde. Nachdem allerdings festgestellt wurde, dass gelegentlich okkulte maligne Veränderungen des Epithels des Fimbrientrichters nachgewiesen werden konnten (6, 10), haben Piek et al. postuliert, dass sich diese okkulten Veränderungen abschlüpfen können, sich an anderen Stellen implantieren und dann anfangen können große Tumoren zu bilden (11). Diese nicht-invasiven Veränderungen würden als „serous tubal intraepithelial carcinoma“ (STIC) bezeichnet. Unter der Kenntnis, dass es STICs Läsionen gibt, findet man bei 48-68% von Patientinnen mit high-grade Karzinomen diese Läsionen (12-14).

Es gibt verschiedene Einteilung der Stadien des Ovarialkarzinoms. Das etablierteste Staging-System erfolgt nach FIGO (15), es kann aber auch über das TNM-System der WHO (16) erfolgen.

1.3 Risikofaktoren für die Entstehung des Ovarialkarzinoms

Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken wird durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva um 30-50% reduziert (über verschiedene Tumor Typen des Ovarialkarzinoms hinweg), im Vergleich zu Frauen, die nie orale Kontrazeptiva eingenommen haben (17). Da sich allerdings in den letzten Jahrzehnten deutliche Veränderungen sowohl in der Zusammensetzung als auch in der Anwendung oraler Kontrazeptiva ergeben haben, ist nicht abzusehen, ob der risikoreduzierende Effekt weiter anhalten, bzw. weiter zunehmen wird. Ein weiterer, das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, reduzierender Faktor ist die Tubenligation. Frauen, bei denen eine solche Maßnahme im Laufe des Lebens durchgeführt wurde, haben- bezogen auf die Entstehung aller Tumor-Typen des Ovarialkarzinoms- ein reduziertes Risiko, allerdings zeigt sich eine ausgeprägtere Risikoreduktion für endometrioiden und klarzellige Tumoren (18). Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken ist bei Frauen erhöht, die keine Kinder geboren haben, ebenso bei Frauen mit einem erhöhten BMI. Gerade das Risiko an einem endometrioid differenzierten Karzinom zu erkranken ist bei diesen Patientinnen deutlich erhöht (19). Rauchen ist ein Risikofaktor für die Entstehung muzinöser Tumoren, v.a. bei Frauen kaukasischer Abstammung, aber eher nicht bei afrika-stämmigen Amerikanerinnen (20). In den vergangenen Jahren wurden, neben der Evaluation der klinisch-epidemiologischen Risikofaktoren, große Fortschritte in der Kenntnis über genetische Risikofaktoren gemacht. Es wurde primär festgestellt, dass 10-20% der Patientinnen mit Brust- und Eierstockkrebs erst- oder zweit-gradige Verwandte mit ebensolchen Tumoren hatten (21). Im Jahre 1994 wurde das BRCA1 Gen identifiziert (22), 1995 das BRCA2 Gen (23). Diese Gene werden autosomal-dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt. Mutationen in diesen Genen führen zu einem Lebenszeitrisiko von 60-85% an einem Mamakarzinom und 15-45% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (24, 25). Im Jahr 2010 wurde ein drittes Hochpenetranz-Gen (RAD51C) als Risikofaktor für das Auftreten eines Mamma-/ Ovarialkarzinoms identifiziert, welches bei 1,5-4% aller Familien, in denen Mamma- oder Ovarialkarzinome vorliegen, nachgewiesen wurden (26). Neben diesen Hochpenetranz Genen spielt die kombinierte Wirkung moderat- und niedrig-penetranter Genvarianten (*CHEK2*, *RAD51D*, *TP53*, *CDH1*, *BRIP1*, *PALB2*, *ATM*, *PTEN*, *MSH6*, *MSH2*, *MLH1* und *PMS2*) eine große Rolle des genetischen Risikos (27). In Genomweiten Assoziationsstudien

wurde die synergistische Wertigkeit mehrerer Niedrigrisikovarianten mit moderaten Genmutationen sowie weiteren Umweltfaktoren untersucht (28, 29). Das relative Risiko an einem Karzinom zu erkranken, wenn niedrig-penetranz Varianten vorliegt, beträgt 1,2, so dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um Risikoprofile besser zu erstellen (30).

1.4 Therapie des frühen epithelialen Ovarialkarzinoms (FIGO IA-IIIB)

1.4.1 Operative Therapie (Staging-Operation)

Die operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms beinhaltet eine Längsschnittlaparotomie mit Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, Omentektomie, Zytologiegewinnung, Probebiopsien verschiedener peritonealer Flächen sowie die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (bis zur Nierenvene) (31). Diese Maßnahmen sollen dazu dienen sicherzustellen, dass keine weiteren, ggf. auch mikroskopischen Tumorformationen vorliegen, welches zur Klassifikation eines fortgeschrittenen Tumorstadiums führt. Prinzipiell sollte die Operation durch eine Längsschnittlaparotomie vom Schambein bis zum Xiphiod erfolgen. Neben den o.g. Punkten muss das ganze Abdomen kleinschrittig nach Karzinose- verdächtigen Veränderungen abgesucht und diese ggf. entfernt werden. Der klinische Stellenwert einer suffizienten Staginguntersuchung wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen belegt. In einer Arbeit von Grabowski et al. wurden die Daten eines spezialisierten Zentrums für gynäkologische Onkologie analysiert. Bei 40 Patientinnen wurde in anderen Krankenhäusern die Diagnose eines frühen Ovarialkarzinoms gestellt, aber nur bei 5 Patientinnen wurde ein komplettes operatives Staging durchgeführt. Bei 50% der Patientinnen musste nach der erneuten Operation das FIGO Stadium hochgestuft werden, die Indikation zur Chemotherapie wurde bei 53% verändert (32). Ferner zeigte eine retrospektive Analyse der prospektiv-randomisierten Studie EORTC-ACTION-Studie, dass die operative Qualität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom bei nur 1/3 der eingeschlossenen Patientinnen als „optimal“ einzustufen gewesen war, bei 2/3 nicht. Bei Patientinnen mit optimaler Operation konnte ein signifikant verlängertes PFS (HR = 1.82 [95% CI = 1.02 - 3.24]; P = .04) und OS (HR = 2.31 [95% CI = 1.08 - 4.96]; P = .03) beobachtet werden (33).

1.4.2 Systemische Therapie beim frühen Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIIB)

Bei einem FIGO IA, G1 (low-grade) Ovarialkarzinom soll auf eine adjuvante Systemtherapie verzichtet werden, da die Prognose mit einem 5-Jahrsüberleben >90% sehr gut ist (34). Ansonsten sollte eine adjuvante, aus 6 Zyklen bestehende, intravenöse platinhaltige Chemotherapie, im Abstand von 3 Wochen, appliziert werden (31). Diese Empfehlung der S3-Leitlinie geht zurück auf zwei Phase 3 Studien, die zum Ende der 1990er Jahre durchgeführt wurden (33, 35). In einer gemeinsamen Auswertung der beiden Studien zeigte sich ein signifikant verlängertes 5-Jahres progressionsfreies Überleben von 65% auf 76%, aber auch des Gesamtüberlebens von 75% auf 82% (36).

1.5 Therapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms (FIGO IIIA-IVB)

Die grundsätzlichen Therapiesäulen in der Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms bestehen zum einen aus einer Debulking-Operation (PDS) mit dem Ziel der Kompletresektion und zum anderen einer platin-/taxanhaltigen Chemotherapie (37). Untersuchungen haben gezeigt, dass bei suboptimaler Durchführung einer der Therapiemodalitäten (entweder der OP oder der Systemtherapie), die Prognose der Patientinnen entscheidend beeinträchtigt wird. Die optimale Durchführung nur einer der beiden Therapiesäulen kann den Einfluss der suboptimal durchgeführten anderen Therapiesäule nicht korrigieren (38). Mit der Publikation der Ergebnisse von prospektiv-randomisierten „Neoadjuvanz-Studien“ kam eine kontroverse Diskussion über den optimalen Zeitpunkt der Debulking-Operation auf (39, 40). Generell besteht neben dem Ansatz der PDS gefolgt von der Chemotherapie auch die Möglichkeit nach einer histologischen Sicherung 3 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie zu applizieren (NACT), dann im Intervall operieren (IDS) und dann drei weitere Zyklen Chemotherapie zu applizieren. Dieser Ansatz wurde u.a. in einer Studie der EORTC-GCG und NCIC Clinical Trials Group evaluiert (42). In diese Studie wurden Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIIC oder IV randomisiert, entweder zur PDS gefolgt von der Chemotherapie oder zu der IDS nach NACT, gefolgt von weiterer Chemotherapie (42). In dem PDS Behandlungsarm lag die Kompletresektionsrate bei 19,4% und bei 52,2% in dem IDS Behandlungsarm. PFS und OS waren nicht unterschiedlich in beiden Behandlungsarmen. In beiden Behandlungsarmen zeigte sich, dass die Kompletresektion in Bezug auf das Gesamtüberleben der wichtigste Prognoseparameter war. Darüber hinaus zeigten Patientinnen, bei welchen nach PDS eine Kompletresektion erfolgen konnte, die beste Prognose, gefolgt von Patientinnen, bei welchen nach IDS eine Kompletresektion erfolgen

konnte. Allerdings war trotz der hohen Kompletresektionsrate von 51,2% im IDS Behandlungsarm das PFS und OS sehr niedrig und vergleichbar mit dem Überleben von Patientinnen, bei welchen bei Primäroperation ein Tumorrest >1cm verbleiben musste (83, 84). Zwei weitere Phase III Studie verglichen die PDS mit nachfolgender Chemotherapie mit NACT und IDS, mit ähnlichen Ergebnissen (85, 86). Aufgrund der Limitationen der jeweiligen Studien kann bisher nicht mit Sicherheit angenommen werden, dass die NACT gefolgt von der IDS wirklich equieffektiv zu der Sequenz PDS gefolgt von Chemotherapie angesehen werden kann. Die aktuell rekrutierende internationale prospektive AGO-OVAR TRUST (Trial on Radical Upfront Surgery in Advanced Ovarian Cancer)-Studie (NCT02828618) versucht die offenkundigen Limitationen der o.g. Studien zu umgehen, indem nur Zentren Patientinnen einschließen dürfen, bei welchen ein Qualitätsnachweis der operativen Fähigkeiten erbracht wurde. Dem entsprechend bleibt die PDS gefolgt von der Chemotherapie bis auf weiteres die Standardtherapiesequenz in Deutschland (87).

Aufgrund der Gegebenheiten bei manchen Patientinnen (z.B. Alter/ Allgemeinzustand/ Comorbiditäten, parenchymatöse Leber-/Lungenmetastasen) kann es allerdings doch sinnvoll sein, eine neoadjuvante Chemotherapie zu initiieren. Nach 3 Zyklen der Chemotherapie wird dann erneut evaluiert, ob eine Operation durchgeführt werden kann. Dies ist gerade bei transienten Comorbiditäten, wie Thrombosen/ Embolien häufig der Fall. Sind parenchymatöse Metastasen nicht soweit zurückgegangen, dass eine Kompletresektion herbeiführen kann, oder hat sich an dem Allgemeinzustand der Patientin nicht deutlich gebessert, wird die Chemotherapie fortgeführt und auf die Operation ganz verzichtet.

1.5.1 Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

In Anbetracht der o.g. Ausführungen zur den Kritikpunkten der Studien, welche die neoadjuvante Therapie evaluiert haben, führt die aktuelle S-3 Leitlinie den Weg der primären Operation gefolgt von einer Systemtherapie als das Standardvorgehen auf: "Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden." (31). In der Literatur werden die potentiellen Vorteile einer primären Operation wie folgt begründet: 1. Die Resektion schlecht vaskularisierter Tumorareale führt dazu, dass Bereiche, an welche keine suffiziente Chemotherapie gelangen kann, reduziert werden (41); 2. Zur Eradikation kleinerer Tumoren werden weniger Chemotherapiezyklen benötigt, so dass das Risiko der Induktion einer Chemotherapieresistenz reduziert wird; 3. Die Entfernung Chemotherapie-resistenter Klone (42) wird erhöht; 4. Es erfolgt die

Erhöhung der Immunkompetenz durch Resektion großer Tumormassen (43). Schon Anfang der 1930er Jahre (1934) beschrieb der Amerikaner Meigs die erste Debulking-Operation beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, um den Effekt der postoperativen Bestrahlung zu erhöhen (43). Im weiteren Verlauf konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben der Patientinnen von dem maximal verbliebenen Tumorrest abhängig war (44). Historisch betrachtet wurde das generelle Ziel der Operation („optimales Debulking“) auf die Reduktion der Tumormassen auf $\leq 1\text{cm}$ festgelegt. Im Laufe der Zeit wurden allerdings die Operationstechniken, gerade an spezialisierten Zentren, deutlich besser und die Rate von Patientinnen, bei denen der Tumor komplett reseziert werden konnte, wurde dadurch höher. Dies war auch mit einem besseren Gesamtüberleben verbunden im Vergleich zu Patientinnen, bei welchen ein Tumorrest zwischen 1-10mm verbleiben musste (45-47). Dem entsprechend wurde das Ziel der operativen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms geändert und aktuell gilt die vollständige Entfernung aller makroskopisch auffälligen Tumormanifestationen als Ziel der Operation (31, 48). In diesem Zusammenhang ist es unerheblich, ob die Komplettresektion durch einfachere operative Prozeduren wie eine Omentektomie, oder Resektion der Ovarien herbei geführt wird, oder ob radikal-chirurgische Maßnahmen wie die Entfernung des Zwerchfellperitoneums, des rektosigmoidalen Übergangs, oder die Resektion paraaortaler Lymphknoten dafür eingesetzt werden müssen (49, 50). In einer Metaanalyse der AGO-Studiengruppe konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, bei welchen eine Komplettresektion möglich war, im Median 99,1 Monate überlebten, im Vergleich zu Frauen, bei denen ein Tumorrest zwischen 1 mm und 10 mm verbleiben musste (36,2 Monate) und Frauen, bei denen ein Tumorrest $>10\text{ mm}$ verbleiben musste (29,6 Monate) (49). Vergleichbare Daten zeigten sich auch in Einzelzentren, wo Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Komplettresektion im Median 56 Monate überlebten, im Vergleich zu Patientinnen, bei denen Tumorrest zwischen 1-10mm (32 Monate) und Tumorrest $>1\text{cm}$ verbleiben musste (17 Monate) (51). Die Operation umfasste die Resektion aller mit Tumor behafteten Strukturen, häufig das Omentum majus, das Peritoneums der parakolischen Rinnen, des Peritoneums des Zwerchfells, der Leberkapsel, des Uterus, der Adnexen, des Becken-, Blasen- und Douglasperitoneums und in ca. 60% der Fälle auch des sigmo-rektoidalen Übergangs (54). Diese Prinzipien gelten auch bei Patientinnen mit FIGO IV Ovarialkarzinom, bei welchen die Komplettresektion auch mit einem besseren Überleben assoziiert ist (52). Aufgrund einer prospektiven Studie mit verschiedenen Schwächen (55) und retrospektiver Untersuchungen (44) wurden nach makroskopischer Komplettresektion noch die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, bis zur Nierenvene, systematisch entfernt. Die Entfernung der Lymphknoten war in der

prospektiven Studie mit einer Verbesserung des PFS, die retrospektiven Untersuchungen auch mit einer Verbesserung des OS vergesellschaftet. Allerdings zeigte die internationale, randomisierte Phase III Studie AGO-OVAR LION (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms) Studie, dass die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie zwar mit höheren Komplikationsraten, nicht aber mit einem verbesserten PFS oder OS assoziiert waren (56). Dem entsprechend sollten Lymphknoten nur dann reseziert werden, wenn diese klinisch auffällig sind.

1.5.2 Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Die primäre systemische Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms beinhaltet die intravenös applizierte Kombinationschemotherapie aus 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² alle drei Wochen (53). Die zusätzliche Applikation des monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab ist ab dem FIGO Stadium IIIB (FIGO-Klassifikation 2016 Stadium IIIC) zugelassen. Die Hinzunahme von 15 mg/kg KG Bevacizumab alle drei Wochen mit Beginn der Chemotherapie und über die Chemotherapie hinaus für insgesamt 15 Monate ist mit einer Verlängerung des PFS von 3,8 Monaten assoziiert (54). Dem entsprechend wird von der S3-Leitlinie erläutert, dass „Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB-IV) (...) eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden (kann)“ (31). Darüber hinaus wurden aktuell die Daten einer internationalen randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie publiziert, in welcher die Effektivität von 300 mg Olaparib als Erhaltungstherapie nach Abschluss einer erfolgreichen Chemotherapie untersucht wurde (55). Eingeschlossen werden konnten Patientinnen mit einer BRCA1, BRCA2 oder beiden Mutationen, die ein fortgeschrittenes high-grade seröses oder high-grade endometrioides Ovarialkarzinom, primäres Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom aufwiesen. Patientinnen mussten eine Chemotherapie abgeschlossen haben und diese mit einer klinischen Partialremission oder Komplettremission beendet haben. In dieser Studie wurden 391 Patienten in einer 2:1 Randomisierung in die Therapie mit Olaparib oder Placebo randomisiert. Nach einem medianen follow-up von 41 Monaten war das Risiko eines Progresses oder Todes 70% niedriger bei Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden, im Vergleich zu der Behandlung im Placebo-Arm. Das krankheitsfreie Überleben/Tod nach 3 Jahren lag in der Gruppe, die Olaparib erhielt, bei 60%, im Vergleich zu der Gruppe, die Placebo erhielt, von 27% (Hazard ratio für Progress/Tod: 0,3, 95%, Konfidenzintervall 0,23-0,41; P<0,001).

1.6 Nachsorge

„Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapieassoziierter Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung und Reintegration, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung des Rezidivs.“ (31) S. 62). Nachsorgeuntersuchungen werden durch den niedergelassenen Frauenarzt durchgeführt und umfasst die Anamnese, die gynäkologisch-körperliche, rektale und vaginalsonographische Untersuchung. Regelmäßige CA-125 Kontrollen sollten bei Patientinnen ohne Symptome nicht durchgeführt werden, ebenso wenig wie eine weitere apparative Diagnostik (31). Diese Daten beruhen u.a. auf einer prospektiv-randomisierten Studie, in welcher bei 529 Patientinnen in der Nachsorge alle 3 Monate der Tumormarker CA-125 bestimmt wurde. Bei einer Verdopplung des CA-125 über den Normalwert, wurden die Patientinnen 1:1 randomisiert in den direkten Beginn einer Chemotherapie vs. die Verzögerung der Chemotherapie bis zum Auftreten von klinischen Symptomen und/ oder Beschwerden. Nach einem follow-up von fast 5 Jahren, zeigte sich kein Vorteil im Gesamtüberleben, ob Patientinnen früher, oder später mit der Chemotherapie begonnen hatten (56). Dem entsprechend sollte auf ein „CA-125-Screening“ bei asymptomatischen Patientinnen in der Nachsorge verzichtet werden.

1.7 Zielsetzung der vorgelegten Schrift

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Erkenntnisse über die Fortschritte und Limitationen der operativen Therapie des primären Ovarialkarzinoms zu formulieren und die sich daraus ableitenden Implikationen auf das Therapiemanagement zu erörtern.

2. Eigene Arbeiten

Bei der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms stellt die makroskopische Komplettresektion den wichtigsten Prognoseparameter dar, welcher vom behandelnden Arzt beeinflusst werden kann (57). Der Prognosevorteil durch die Komplettresektion ist unabhängig davon, ob die Komplettresektion mit überschaubaren operativen Prozeduren erreicht wird, oder mit radikal operativen Prozeduren (58). In bereits vorliegenden Studien wurde beschrieben, dass obwohl am Ende der Operation eine signifikante Zytoreduktion auf <1cm erreicht worden war, kurz vor Beginn der Chemotherapie wieder Tumormassnahmen in der CT-Untersuchung nachweisbar gewesen waren (59, 60). Allerdings war aufgrund kleiner Fallzahlen die prognostische Wertigkeit dieser Analysen nicht hinreichend. Die Beurteilung, ob eine Komplettresektion vorliegt obliegt dem Operateur am Ende der Operation. Diese Beurteilung ist anfällig für bias. In Abhängigkeit der operativen Expertise des Operateurs kann es sein, dass nicht alle peritonealen Oberflächen adäquat beurteilt werden, und deshalb „unwissentlich“ Tumorrückstände verbleiben. Darüber hinaus besteht die Gefahr, dass der Operateur, ob des Wissens, dass die Komplettresektion der wichtigste Prognoseparameter ist und ein Qualitätsindikator für die operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms darstellt eine Komplettresektion beschreibt, obwohl dies nicht der Fall gewesen ist.

Ziele der folgenden Arbeit waren, die Häufigkeit diskrepanter Angaben der Tumormetrik zwischen dem Operateur und einer vor der Chemotherapie durchgeführten CT Untersuchung zu beschreiben und deren prognostische Wertigkeit zu determinieren. Darüber hinaus sollte versucht werden zu evaluieren, welche Gründe für Diskrepanzen verantwortlich waren.

Arbeit 2.1 Heitz F, Harter P, Åvall-Lundqvist E, Reuss A, Pautier P, Cormio G, Colombo N, Reinthaller A, Vergote I, Poveda A, Ottevanger PB, Haker LC, Leminen A, Alexandre J, Canzler U, Sehouli J, Herrstedt J, Fiane B, Merger M, du Bois “Early tumor regrowth is the main contributor to impaired survival in patients with completely resected advanced ovarian cancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12”; *Gynecol Oncol.* 2019 Feb;152(2):235-242. (61)

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.008>

Diese Studie war eine retrospektive Erhebung der prospektiv randomisierten Phase III Studie AGO-OVAR 12, in welche 1.366 Patientinnen mit Erstdiagnose eines fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV eingeschlossen wurden. Eingeschlossene Patientinnen erhielten eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel und wurden randomisiert zur Therapie mit Nintedanib oder Plazebo. Vor Einschluss in die Studie wurde der, durch den Operateur definierte Resektionsstatus und operative Maßnahmen erhoben. Vor Beginn der Chemotherapie wurde bei allen Patientinnen eine CT des Thorax/ Abdomen/ Becken durchgeführt und es wurde beurteilt, ob tumor-suspekte Läsionen vorlagen. Schlussendlich lagen von 1.345 Patientinnen (98,5% des Gesamtstudienkollektives) die Daten für die operativen und radiologischen Ergebnisse vor. Bei Patientinnen, bei welchen eine Komplettresektion durch den Operateur angegeben worden war, bei der radiologischen Beurteilung aber tumor-suspekte Läsionen nachgewiesen wurden, wurde eine dritte Beurteilungsmethode angewendet, die integrierte Beurteilung. Dafür wurden OP-Berichte und Pathologiebefunde der Operationen ausgewertet, in wie fern an den Stellen, an welchen in der radiologischen Beurteilung tumor-suspekte Läsionen zu sehen waren, wirklich operiert worden war. Schlussendlich zeigte sich eine operativ-radiologisch Diskordanz bei Patientinnen mit vom Operateur angegebener makroskopischer Komplettresektion bei 191 Patientinnen (27,8%). Nach der integrierten Beurteilung waren noch bei 141 (21,3%) der Patientinnen Diskordanzen nachweisbar. In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell wurde nach Faktoren gesucht, welche mit einer Diskordanz assoziiert waren. Eingeschlossen wurden das FIGO-Stadium, Alter, ECOG, Histopathologie, Ethnie, der operative Zugangsweg, Behandlungsarm der Studie und Zeit zwischen Operation und Bildgebung. Es zeigte sich, dass das FIGO-Stadium und die Zeit zwischen Operation und Bildgebung maßgebliche Faktoren für Diskordanzen waren. In der Folge erfolgte die Auswertung der prognostischen Relevanz, der operativ-radiologischen oder operativ-integrierten Konkordanz/ Diskordanz. Dabei zeigte sich, dass das

Gesamtüberleben der Patientinnen mit vom Operateur angegebener Komplettresektion deutlich unterschiedlich war, ob in der Bildgebung oder in der integrierten Beurteilung tumor-suspekte Läsionen nachweisbar waren. Das 5-Jahres Gesamtüberleben aller Patientinnen mit vom Operateur angegebener Komplettresektion lag bei 67%. Bei Patientinnen, bei welchen keine tumor-suspekten Läsionen nachweisbar gewesen waren zeigte sich ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 72%, im Vergleich zu Patientinnen, bei denen tumor-suspekten Läsionen nachweisbar gewesen waren mit einem 5-Jahres Gesamtüberleben von 47%. Patientinnen, bei denen der Operateur keine Komplettresektion angegeben hatte, hatten ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 37%.

Wie bereits in verschiedenen Arbeiten dargelegt, haben Patientinnen mit Komplettresektion eine deutlich bessere Prognose als Patientinnen mit verbleibendem Tumorrest. Allerdings zeigten sich bei ca. 20% der Patientinnen mit Komplettresektion am Ende der Operation zu Beginn der Chemotherapie im CT wieder tumor-suspekte Läsionen. Diese Patientinnen hatten eine schlechtere Prognose, als Patientinnen, bei denen keine tumor-suspekten Läsionen zu Beginn der Chemotherapie nachweisbar gewesen waren. Neben dem Tumorstadium war die Zeit zwischen der Operation und der Bildgebung ein bedeutsamer Faktor, der mit Diskordanz zwischen der Einschätzung des Operateurs und der Bildgebung assoziiert war. Dies bedeutet, dass der Tumor zwischen der Operation und der Bildgebung wieder gewachsen sein muss. Der operative Zugangsweg, welcher als Surrogat-Maß für die operative Expertise und möglicherweise vorliegendem bias des Operateurs definiert wurde, war nicht bedeutsam mit diskrepanten Befunden assoziiert. Dem entsprechend kann aufgrund der Analysen nicht nachgewiesen werden, dass Operateure wissentlich, oder unwissentlich falsche Angaben über den Tumorrest am Ende der Operation machen. Die makroskopische Komplettresektionsrate in der gesamten Studie lag bei 49%, welches deutlich höher ist, als die Raten der Komplettresektion aus Deutschland, welche laut der Qualitätssicherungserhebung aus dem Jahr 2012 bei ca. 44% lag (62) . In einer Metaanalyse der AGO-Datenbank, bei welcher die Daten von mehr als 3.000 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom analysiert wurden, zeigte sich eine Komplettresektionsrate von 33,5% (49). Wenn man sich Zentren anschaut, die auf die operative Therapie des Ovarialkarzinoms spezialisiert sind, liegt die Komplettresektionsrate zwischen 58% und 69,2% (45, 63, 64). Diese Daten legen nahe, dass die operative Expertise in verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich ist und dass die Gründe, keine Komplettresektion zu erreichen, unterschiedlich sind. Allerdings gibt es auch in ausgewiesenen Zentren Patientinnen, bei welchen keine Komplettresektion möglich ist. Die Gründe, warum auch bei maximaler operativer Radikalität und Expertise keine Komplettresektion beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom möglich ist, wurden in der folgenden Arbeit beleuchtet.

Arbeit 2.2 Florian Heitz, Philipp Harter, Piero F. Alesina, Martin K.Walz, Dietmar Lorenz, Harald Groeben, Sebastian Heikaus, Anette Fisseler-Eckhoff, Stephanie Schneider, Beyhan Ataseven, Christian Kurzeder, Sonia Prader, Bianca Beutel, Alexander Traut, Andreas du Bois: “Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery”; Gynecol Oncol. 2016 May;141(2):264-70. (51)

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.015>

In diese Arbeit wurden alle Patientinnen (N=739) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom aufgenommen, welche in der Horst-Schmidt Klinik Wiesbaden (01/2005-12/2010) und den Kliniken Essen-Mitte (01/2011-09/2015), behandelt wurden. Von den 739 Patientinnen konnten 21,8% nicht der primären Debulking-Operation zugeführt werden, da bei diesen Patientinnen zusätzliche Co-Morbiditäten (z.B. akute Lungenembolie, 3-Etagen Thrombose) vorlagen, oder in einer anderen Klinik bereits eine Chemotherapie begonnen worden war. Von 578 Patientinnen, welche mit dem Ziel der Komplettresektion operiert wurden, konnte bei 382 Patientinnen (66,1%) eine Komplettresektion erreicht werden. Bei 147 Patientinnen (25,4%) der Patientinnen musste ein Tumorrest zwischen 1-10mm verbleiben, bei 49 Patientinnen (8,5%) ein Tumorrest >10mm. Grund für den verbleibenden Tumorrest war bei 5 Patientinnen (2,6%) eine intra-operative Komplikation, welche zu einem frühzeitigen Abbruch der Operation führte. Bei allen anderen Patientinnen war die Lokalisation des Tumors der limitierende Faktor. Der führende Grund für einen Tumorrest war eine miliare Tumorausssaat auf dem Dünndarm, bzw. auf dem viszero-parietalen Übergang des Dünndarms in 79,8% der Fälle. Darüber hinaus waren die limitierenden Lokalisationen: Tumoren an der Porta hepatis/ Ligamentum hepatoduodenale (10,1%), supradiaphragmale Tumoren (14,9%), parenchymatöse Lebermetastasen (4,3%) sowie Tumoren an der Pankreas (8,0%), am Magen (3,2%) und am Truncus coeliacus (2,7%). Die 30-Tages und 90-Tages Mortalität betrug 1,8% und 3,4% bei Patientinnen mit Komplettresektion sowie 2,6% und 5,1% bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest. Das Gesamtüberleben der operierten Patientinnen mit Komplettresektion lag bei 56 Monaten, bei 32 Monaten für Patientinnen mit einem Tumorrest zwischen 1-10mm und bei 17 Monaten für Patientinnen mit einem Tumorrest >10mm, $p= 0,01$. Es gab keinen

Unterschied im Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumorrestes (Dünndarmserosa vs. andere Lokalisationen) ($p = 0,23$). 11,7% der Patientinnen, welche mit dem Ziel der Komplettresektion primär operiert wurden profitierten sehr wahrscheinlich nicht von der Strategie der primären Operation; 12 Patientinnen verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der OP, 49 Patientinnen hatten einen Tumorrest $>1\text{cm}$ und 7 Patientinnen überlebten 30 Tage nach der OP, starteten dann aber nicht mit der Chemotherapie.

Diese Daten aus einem Zentrum mit hoher Expertise in der Radikalchirurgie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom legen nahe, dass es einerseits eine individuell-persönliche Grenze der zu tolerierenden operativen Radikalität gibt, welche durch Comorbiditäten und/ oder klinisch-biologische Eigenschaften (z.B. Alter, Kachexie, Adipositas) determiniert werden. Andererseits gibt es auch tumor-biologische Grenzen, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass Tumoren an Organstrukturen befindlich sind, die lebensnotwendig sind und nicht komplett entfernt werden können (z.B. disseminierte intraparenchymatöse Metastasen, disseminierte miliare Karzinose auf dem Dünndarm). Bauchdeckenmetastasen waren in o.g. Arbeit nie ein Grund, dass keine Komplettresektion erzielt werden konnte. Allerdings sind Bauchdeckenmetastasen nicht selten auch operativ schwierig anzugehen. V.a. die erhöhte post-operative Morbidität (Wundheilungsstörungen, Hernien usw.) muss schon bei der Resektion bedacht werden und adäquate Maßnahmen zur Prophylaxe sollten ergriffen werden. Bauchdeckenmetastasen beim Ovarialkarzinom entstehen zwar auch spontan, dies aber sehr selten. Häufig werden Patientinnen, bei denen der hochgradige Verdacht auf eine Peritonealkarzinose besteht und Aszites vorliegt laparoskopiert, um eine histologische Sicherung der Erkrankung zu erzielen. In vielen Fällen muss die Diagnose eines Ovarialkarzinoms gestellt werden und die Patientinnen werden im Anschluss einer Dekulking-Operation zugeführt. Oftmals haben sich in der Zeit zwischen Laparoskopie und Debulking-Operation an den Laparoskopie-Inzisionen Implantationsmetastasen (AWM) gebildet. Ziel der nachfolgenden Untersuchung war es, Risikofaktoren für die Entstehung von AWM zu finden und sowohl die klinischen Komplikationen als auch die prognostische Relevanz der AWM zu definieren.

Arbeit 2.3 Florian Heitz, Dejan Ognjenovic, Philipp Harter, Steffan Kommoss, Nina Ewald-Riegler, Maren Haberstroh, Ruth Gomez, Jana Barinoff, Alexander Traut, Andreas du Bois: “Abdominal Wall Metastases in Patients with Ovarian Cancer After Laparoscopic Surgery- Incidence, Risk Factors, and Complications”; Int J Gynecol Cancer 2010;20: 41-46. (65)

<https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181c443ba>

In die vorliegende retrospektive Studie wurden alle Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom eingeschlossen, die von 1999 bis 2008 in der Horst-Schmidt Klinik einer Debulking-Operation zugeführt wurden (N=537). Bei 101 Patientinnen wurde im Vorfeld eine LSK zur histologischen Sicherung durchgeführt. Die meisten LSK erfolgten in auswärtigen Krankenhäusern. Bei 66 Patientinnen wurden die Laparoskopiekanäle bei der Debulking-Operation reseziert und auch histologisch untersucht. Bei 31 Patientinnen (47,0%) wurden AWM gefunden. Bis auf eine Patientin hatten alle anderen Patientinnen mit AWM ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO III-IV) und bei zwei Patientinnen wurden hoch differenzierte Tumoren diagnostiziert. Als Risikofaktoren für das Auftreten vom AWM wurden in der univariaten Analyse FIGO IV (vs. FIGO III), Aszites >500ml (vs. <500ml) und das Vorliegen einer Peritonealkarzinose (vs. keine Peritonealkarzinose) identifiziert. In der multivariaten Analyse waren FIGO IV (vs. FIGO III) mit einer OR von 17,0 (95%CI: 1,7-168), $p=0,015$ und Aszites >500ml (vs. <500ml) mit einer OR von 7,2 (95%CI:1,5-35,8), $p=0,016$

mit dem Auftreten von AWM assoziiert. In der multivariaten Überlebensanalyse bestätigten sich bekannte Risikofaktoren für ein verkürztes Überleben (FIGO IV (vs. FIGO III) HR: 1,6 (95%CI: 1,1-2,1), $p=0,010$; Komplettresektion (vs. TR 1-10mm) HR 2,2 (95%CI: 1,5-3,2), $p<0,001$, (vs >10mm) HR: 3,0 (95%CI:1,9-4,6), $p<0,001$; ECOG-PS >0 (vs 0) HR:1,7 (95%CI: 1,2-2,4), $p=0,002$. Allerdings war das Vorliegen von AWM nicht mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert. Nichts desto weniger musste bei Patientinnen mit AWM deutlich mehr Bauchdeckenfläche reseziert werden (40,97 vs. 9,06 cm², $p=0,013$), die Patientinnen mussten sich häufiger Revisionsoperationen unterziehen (24% vs. 3%, $p=0,048$) und der Krankenhausaufenthalt war deutlich länger (24,87 vs. 17,97 Tage, $p=0,0004$).

Aufgrund dieser Daten sollte die Indikation zur Laparoskopie bei unklarem Aszites und v.a. Peritonealkarzinose zurückhaltend gestellt werden, um die operative Radikalität bei der Debulking-Operation nicht überzustrapazieren und Komplikationen zu reduzieren. In der vorliegenden Analyse ergab sich kein Anhalt dafür, dass die Bauchdeckenmetastasen an sich mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen. Nichts desto weniger werden Bauchdeckenmetastasen nach der FIGO-Klassifikation von 2014 als Fernmetastasen gewertet, wobei das nach FIGO vergebene Tumorstadium in vielen Fällen prognostische Aussagekraft besitzt (15). Die Frage, welcher in der folgenden Arbeit nachgegangen wurde, war, ob Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IVB, definiert durch Bauchdeckenmetastasen, das gleiche Überleben aufwiesen, wie Patientinnen mit FIGO IVB Karzinomen und anderen Metastasenlokalisationen.

Arbeit 2.4 Beyhan Ataseven, Andreas du Bois, Philipp Harter, Sonia Prader, Christoph Grimm, Christian Kurzeder, Stephanie Schneider, Sebastian Heikaus, Anett Kahl, Alexander Traut, Florian Heitz: "Impact of Abdominal Wall Metastases on Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer."; Int J Gynecol Cancer. 2016 Nov;26(9):1594-1600. (64)

<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000826>

Für diese retrospektive Analyse wurden alle Patientinnen mit primärem epithelialen Ovarialkarzinom der Stadien FIGO IIIC-IVB (N=634) aufgenommen, welche zwischen 2000

und 2014 in unseren Kliniken behandelt wurden. Die Patientinnen wurden aufgrund des Vorhandenseins von AWM und FIGO Stadien in folgende Gruppen eingeteilt: 1. Patientinnen mit FIGO-Stadium IIIC (N = 308), 2. Patientinnen mit FIGO IVB (AWM einzig) (N = 86) und 3. Patientinnen mit FIGO IV (andere als AWM) (N= 240). Patientinnen, die neben den AWM weitere FIGO IV definierende Metastasen aufwiesen, wurden auch in die Gruppe 3. (FIGO IV (andere als AWM)) eingruppiert. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 63 Jahre, 78,4% der Patientinnen waren in sehr gutem Allgemeinzustand und 87,1% der Patientinnen hatten high-grade seröse Karzinome. AWM wurden in 63 Fällen nach LSK, in 11 Fällen nach Aszitespunktion, in einem Fall nach offener Operation und in 11 Fällen nach anderweitiger abdomineller Intervention gefunden. Eine Debulking-Operation wurde in 623 Patientinnen (98,3%) durchgeführt. Eine Komplettresektion erfolgte bei 50,8% der Patientinnen und eine Zytoreduktion auf 1-10mm in 28,5% der Fälle. Nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten waren 322 (50,8%) Patientinnen verstorben. Das mediane OS bei Patientinnen mit FIGO IIIC, FIGO IVB (AWM einzig) und FIGO IV (andere als AWM) betrug 37 (95%CI: 33-42) Monate, 58 (95%CI: 45-70) Monate und 25 (95%CI: 19-30) Monate. Patientinnen mit FIGO IVB (AWM einzig) hatten eine signifikant bessere Prognose, als Patientinnen mit FIGO IV (andere als AWM), $p < 0,001$. Das numerisch längere OS zwischen Patientinnen mit FIGO IVB (AWM einzig) verglichen mit Patientinnen mit FIGO Stadium IIIC war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,151$). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bestätigten sich folgende Faktoren als signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert: Stadium FIGO IV B (andere als AWM) (HR:1,76; 95% CI: 1,37-2,26; $p < 0,001$), ECOG-PS >0 (HR:1,52; 95%CI: 1,20-1,90; $p=0,012$), Lymphknotenbefall (HR: 1,43; 95%CI: 1,02-1,99; $p = 0,037$), Aszites $>500\text{ml}$ (HR:1,30; 95%CI: 1,01-1,67; $p=0,040$) und inkomplette Resektion (HR: 1,80; 95% CI: 1,35-2,41; $p < 0,001$). Das OS von Patientinnen mit FIGO IVB (AWM einzig) und FIGO IIIC unterschieden sich auch im multivariaten Modell nicht (HR:0,84, 95%CI: 0,56-1,29; $p = 0,398$).

Die vorliegenden Daten bestätigen, dass das Vorliegen von Bauchdeckenmetastasen keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom aufweist. Im Gegensatz dazu war in der multivariaten Analyse der Befall von Lymphknoten mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert. Das epitheliale Ovarialkarzinom metastasiert vorzugsweise intraperitoneal und lymphonodal. Bei dem vermeintlich frühen Ovarialkarzinom erfolgt die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie als Teil der Staging- Prozeduren (31). Wenn Lymphknoten befallen sind, liegt ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor und es wird eine

Kombinationschemotherapie (31), ggf. mit zusätzlichem Einsatz von dem monoklonalen anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (54, 66) indiziert. Die intraabdominelle, makroskopische Komplettresektion aller Tumormanifestationen bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen ist mit einer deutlich verbesserten Prognose behaftet, als wenn makroskopische Tumorabsiedlungen verbleiben müssen (49). Die Entfernung vergrößerter Lymphknoten entspricht dem Gebot der Resektion makroskopisch auffälliger Tumorabsiedlungen. Die systematische Resektion von Lymphknoten wurde aufgrund von Daten aus prospektiv-randomisierten (67, 68), aber auch retrospektiven Studien (50) bei allen Patientinnen mit intraabdomineller Komplettresektion durchgeführt. Ziel der folgenden Arbeit war es, den Lymphknotenbefall beim epithelialen Ovarialkarzinom in Abhängigkeit des Tumorstadiums und der Tumorbiologie und die prognostische Relevanz von Lymphknotenmetastasen zu beurteilen.

Arbeit 2.5 Florian Heitz, Philipp Harter, Beyhan Ataseven, Sebastian Heikaus, Stephanie Schneider, Sonia Prader, Mareike Bommert, Anette Fisseler-Eckhoff, Alexander Traut and Andreas du Bois. “Stage and histologic subtype dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy.”; Ann Surg Oncol. 2018 Apr 9. doi: 10.1245/s10434-018-6412-y. (69)

<https://doi.org/10.1245/s10434-018-6412-y>

In die vorliegende retrospektive Arbeit wurden alle Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom eingeschlossen, welche in der Dr. Horst-Schmidt Klinik in Wiesbaden zwischen 01/2000 und Dezember 2010 und den Kliniken Essen Mitte zwischen 01/2011 und 12/2016 eine pelvine und/oder paraaortale Lymphadenektomie wegen eines epithelalem Ovarialkarzinoms erhalten hatten. Die Indikation für die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie unterschied sich im Laufe der Studienzeit. Zwischen 2000-2006 wurde die systematische Lymphadenektomie bei Patientinnen ≤ 75 -Jahren und Tumorrest ≤ 10 mm durchgeführt. Nach 2006 wurde die systematische Lymphadenektomie ausschließlich bei Patientinnen durchgeführt, bei welchen eine makroskopische Kompletresektion möglich war, bei Patientinnen mit Tumorrest zwischen 1-10 mm wurden nur auffällige Lymphknoten entfernt (31). 1.501 Patientinnen mit invasivem epithelalem Ovarialkarzinom wurden in dem angegebenen Zeitraum in beiden Kliniken behandelt. Von denen wurde bei 287 Patientinnen keine Lymphknotenevaluation aufgrund von Resttumor durchgeführt, bei 1.214 Patientinnen erfolgte eine Lymphknotenevaluation. Bei 354 Patientinnen wurden ausschließliche vergrößerte Lymphknoten entfernt und bei 860 Patientinnen erfolgte eine systematische Lymphadenektomie. Von diesen Patientinnen mussten weitere 94 Patientinnen ausgeschlossen werden, da sie eine primäre

Chemotherapie und Intervall-OP erhalten hatten. Vier Patientinnen wurden wegen einer kleinzelligen Histologie ausgeschlossen, so dass eine Gruppe von 762 Patientinnen mit systematischer Lymphadenektomie als Studienkohorte zur Verfügung stand. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 57 Jahren und der Allgemeinzustand der Patientinnen war überwiegend (94.2%) exzellent (ECOG 0). Lymphknotenmetastasen wurden bei 54,7% aller Patientinnen gefunden. Die mediane Anzahl entfernter Lymphknoten lag bei 69 mit einem Minimum von 15 und einem Maximum von 177 Lymphknoten. Die mediane Anzahl entfernter paraaortaler Lymphknoten lag bei 30 und die mediane Anzahl entfernter pelviner Lymphknoten lag bei 38. Es gab keinen Unterschied der Anzahl entfernter Lymphknoten, weder pelvin noch paraaortal, in Abhängigkeit vom pT Status ($p=0.395$). Die mittlere Anzahl befallener Lymphknoten stieg mit ansteigendem pT-Tumorstadium an: T1a-pT2a M0: 0,9; pT2b-pT3a M0: 3,3; pT3b-pT3c M0: 8,2; and pT3b-pT3c M1: 13,5 Lymphknoten; $p < 0.001$). Die Rate an lymphonodalem Befall stieg auch mit ansteigendem Tumorstadium; frühe Stadien (pT1a: 8,5%; pT1a-pT2a: 14,5%) und fortgeschrittene Stadien (pT3b-c M1: 85,7%; $p < 0.001$). Die mittlere Anzahl befallener Lymphknoten war unterschiedlich, in Abhängigkeit der unterschiedlichen histologischen Subgruppen (high-grade serös: 9,32; low-grade serös: 5,24; high-grade endometrioid: 2,26; low-grade endometrioid: 0; klar-zell: 2,21; muzinös: 0,94; und gemischt/undifferenziert: 7,18; $p < 0.001$). Die höchste Rate an Lymphknotenmetastasen wurde bei high-grade serösen (67,1%), bei low-grade serösen (58,8%) und bei gemischt/undifferenzierten epithelialen Ovarialkarzinomsubgruppen (55,9%) gefunden. Bei Patientinnen mit high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom, wurden Lymphknotenmetastasen in 27,6% der Fälle gefunden, wobei keine Unterschiede zwischen Tumoren mit G2 und G3 Differenzierung vorlag. Keine Lymphknotenmetastasen wurden bei den 27 Patientinnen mit low-grade (G1) endometrioidem Ovarialkarzinom gefunden. In Zusammenschau der Tumorstadien und der histologischen Ovarialkarzinomsubgruppen zeigte sich, dass keine der 27 Patientinnen mit with low-grade endometrioider Histologie (G1) Lymphknotenmetastasen aufwies, unabhängig vom pT Stadium. Dies steht in klarem Gegensatz zu Patientinnen mit high-grade endometrioiden und low-grade seröses Karzinomen, bei welchen sich eine ansteigende Frequenz von Lymphknotenmetastasen bei ansteigenden pT Stadien zeigen. In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass der Lymphknoten-Status neben dem Tumorstadium, dem Tumorrest und Vorhandensein von Aszites signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert war (HR: 1,52 [95% CI: 1,1-2,1]; $p = 0,014$). Das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit high-grade serösen Karzinomen ohne Lymphknotenmetastasen lag bei 99 Monaten, verglichen zu Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen, welche 53 Monate überlebten ($p = 0,001$). Bei Patientinnen mit endometrioiden und anderen histologischen

Subtypen wurde das mediane Gesamtüberleben der nodal-negativen Patientinnen nichterreicht und die Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen überlebten 76 (p = 0,001) bzw. 33 Monate (p = 0,04).

Die Tumorgröße des Ovarialkarzinoms, aber gerade auch molekular-pathologische Eigenheiten von histologisch unterschiedlichen epithelialen Ovarialkarzinomen scheinen das Metastasierungsmuster in die Lymphknoten maßgeblich zu beeinflussen. Patientinnen mit Ovarialkarzinom und befallenen Lymphknoten hatten auch nach multivariater Adjustierung für die wichtigsten Prognosefaktoren ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben, als Patientinnen, bei denen keine Lymphknoten befallen waren. Mittlerweile wurde eine weitere prospektiv-randomisierte Studie zur Wertigkeit der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie bei 647 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und einer makroskopischen Komplettresektion durchgeführt und vorgestellt (AGO-OVAR LYMPHADENECTOMY IN OVARIAN NEOPLASMS (LION)) (70). Hierbei wurde nach makroskopischer Komplettresektion und bei inspektorisch/ palpatorisch unauffälligen Lymphknoten, intraoperativ randomisiert in die Durchführung der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie, oder Beendigung der Operation. Patientinnen, bei welchen eine Lymphadenektomie durchgeführt worden war hatten häufiger Komplikationen durch die Operation, wie z.B. mehr Applikation von Erythrozytenkonzentraten, Fieber und Revisions-Operationen. Das Gesamtüberleben beider Gruppen war allerdings gleich und mit 67,2 Monaten für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom überdurchschnittlich lang. Dem entsprechend werden nun nach Komplettresektion vergrößerte Lymphknoten entfernt, aber es erfolgt bei fortgeschrittenen Tumorstadien und unauffälligen Lymphknoten keine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie. Dass die Prognose von Patientinnen in der internationalen Multizenterstudie AGO-OVAR LION Studie so war lag v.a. daran, dass ausschließlich Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion aufgenommen worden waren. Ob eine makroskopische Komplettresektion vorliegt, wird am Ende der Operation durch den Operateur bestimmt. Diese Bestimmung ist allerdings einerseits subjektiv und darüber hinaus anfällig für bias (71). Andererseits ist dies nur eine Stuserhebung zu einem bestimmten Zeitpunkt. In der folgenden Studie wurde der Frage nachgegangen, in wie fern der vom Operateur angegebene Resektionsstatus beim Abschluss der Operation, auch noch kurz vor Beginn der Chemotherapie, zutrifft.

3. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Erkenntnisse über die Fortschritte und Limitationen der operativen Therapie des primären Ovarialkarzinoms zu formulieren und die sich daraus ableitenden Implikationen auf das Therapiemanagement zu erörtern.

Die vorgelegten Arbeiten zur operativen Therapie des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms bestätigten generell die weit verbreitete und auch von den S3-Leitlinien festgelegte Strategie der makroskopischen Komplettresektion im Rahmen der PDS gefolgt von der Chemotherapie (31, 41). So lag in *Arbeit 2.1* das 5-Jahres Gesamtüberleben aller Patientinnen mit Komplettresektion bei 67% im Vergleich zu 37% bei Patientinnen ohne Komplettresektion. In *Arbeit 2.2* lag das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen mit Komplettresektion bei 56 Monaten und bei 24 Monaten für Patientinnen mit einem Tumorrest. Obwohl die Wertigkeit der makroskopischen Komplettresektion nicht durch Daten prospektiver Studiendaten belegt ist (72), weisen retrospektive Studien aus verschiedenen Zentren und unterschiedlichen Ländern alle in die Richtung, dass die makroskopische Komplettresektion, auch durch radikale Operationsschritte ermöglicht, mit einem besseren Überleben assoziiert ist, als Tumorrest zu belassen (58, 63, 73-76).

Neben dem Ansatz der PDS gefolgt von der Chemotherapie besteht auch die Möglichkeit nach einer histologischen Sicherung 3 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie zu applizieren (NACT), dann im Intervall operieren (IDS) und dann drei weitere Zyklen Chemotherapie zu applizieren (39, 40, 77). Die in der Einleitung dargelegten Einschränkungen der „Neoadjuvanz-Studien“ führen allerdings dazu, dass nicht bei allen Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom die NACT-Strategie durchgeführt werden sollte (78). V.a. die Subgruppenanalysen des Überlebens der EORTC-Studie belegen, dass das Überleben von Patientinnen mit Komplettresektion nach PDS deutlich besser ist, als von Patientinnen mit Komplettresektion nach IDS (39). Nichts desto weniger gibt es Patientinnen, die der PDS nicht zugeführt werden können, bzw. für die es u.U. sinnvoll wäre sie im Rahmen der Primärtherapie nicht mit PDS zu behandeln, wenn vor der Operation mit hoher Sicherheit determiniert werden könnte, dass die Patientinnen nicht von der PDS-Strategie profitieren werden.

Durch die Spezialisierung der operativen Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom kann die operativ-therapeutische Grenze sehr häufig an die pathobiologischen Grenze herangeführt werden. Allerdings gibt es drei Gründe warum Patientinnen nicht von der PDS-Strategie profitieren (können): 1. Ca.10% Patientinnen

können nicht der PDS unterzogen werden, da diese sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden und/ oder ausgeprägte Comorbiditäten aufweisen, so dass die Gefahr besteht, dass die Patientinnen die Operation nicht mit größerer Wahrscheinlichkeit für erhöhte Morbidität aber auch Mortalität überstehen. 2. Bei ca. 3% der Patientinnen, bei welchen eine PDS durchgeführt wird, kommt es post-operativ zu einem Morbiditäts-/ Mortalitäts-Ereignis, so dass die notwendige Chemotherapie nicht appliziert werden kann. 3. Wird unter der Prämisse eine Komplettresektion zu erreichen die PDS gestartet und es muss Tumorrest >1 cm verbleiben, welches bei ca. 8,5% der Patientinnen der Fall ist, ist die Prognose so schlecht, als wäre nicht operiert worden.

Zur Planung der Primärtherapie müssen der Allgemeinzustand, Alter und Komorbiditäten der Patientinnen berücksichtigt werden. Nach Evaluation dieser Parameter haben zirka 10% der Patientinnen mit Primärdiagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms keine ausreichenden Kapazitäten einer PDS unterzogen zu werden. Wie in *Arbeit 2.2* dargelegt, wurde bei 21,8% der Patientinnen (N=161) keine PDS durchgeführt. Bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen wurde außerhalb unseres Krankenhauses bereits mit einer NACT begonnen. Wir entschieden bei 77 Patientinnen (10,4% aller bei uns behandelten Patientinnen) aufgrund o.g. Aspekte keine PDS durchzuführen, sondern eine NACT zu starten. Oft reicht die Einschätzung eines erfahrenen Gynäkoonkologen aus, diese Entscheidung zu treffen. Doch die immense prognostische Bedeutung für die Patientin, keine PDS mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion durchzuführen und damit die Wahrscheinlichkeit für einen kurativen Behandlungsansatz sehr stark zu reduzieren, erfordert eine faktenbasierte Entscheidungsgrundlage. Mit Hilfe eines klinisch-diagnostischen Algorithmus (FIGO IV, schlechter Allgemeinzustand (ASA \geq 3), Alter \geq 75 Jahre und prä-operatives Serum-Albumin <30g/l) konnten Aletti et al. eine Gruppe von 6,6% von Patientinnen definieren, die nicht von der PDS profitierten, da von diesen 6,6% aller Patientinnen, 18,4% innerhalb von 3 Monaten nach der Operation verstarben (79). Gerade das Serum-Albumin scheint ein guter Parameter zur Einschätzung der individuellen Reserven für eine PDS zu sein. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und nachgewiesener Hypalbuminämie wurden signifikant erhöhte Raten von Wundheilungsstörungen (64% vs 14%), Sepsis (46% vs 8%) und Anastomoseninsuffizienzen nach anteriorer Sigmaresektion (18% vs 0%) beobachtet (80). In einer eigenen Arbeit konnten wir zeigen, dass neben erhöhten Komplikationsraten bei Patientinnen mit Hypalbuminämie (\leq 35 g/l), auch das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen mit normwertigem Albumin, deutlich verkürzt war (24 vs 83 Monate) (81). Aufgrund dieser faktenbasierten Basisevaluation sollte primär entschieden werden, ob Patientinnen einer PDS zugeführt werden können, oder ob primär Abstriche in der Effektivität der operativen Therapie

gerechtfertigt sind, um der Patientin nicht zu schaden und die weitere effektive (Chemo-) Therapie nicht zu gefährden. Wenn keine PDS in Frage kommt, sollte nach- z.B. einer diagnostischen Laparoskopie mit histologischer Bestätigung des Vorliegens eines Ovarialkarzinoms- eine primäre Chemotherapie (NACT) initiiert werden. Diese besteht, bei ausreichenden Reserven der Patientinnen, in der Kombinationschemotherapie mit Carboplatin/ Paclitaxel, oder bei unzureichenden Reserven, aus einer Carboplatin mono Therapie (31). Während, aber spätestens nach drei Zyklen der Chemotherapie sollte der Zustand der Patientin erneut evaluiert werden. Sollte sich dabei eine Verbesserung des Allgemeinzustandes, der Komorbiditäten o.ä. zeigen, kann über die Indikation zu einer IDS entschieden werden. Der im oberen Absatz erläuterte Algorithmus zur Selektion von Patientinnen, welche wegen eines reduzierten Allgemeinzustandes und/ oder Komorbiditäten schwere Komplikationen nach der PDS erleiden, ist nicht zu 100% trennscharf. Dem entsprechend können nicht alle Patientinnen *a priori* identifiziert werden, die aufgrund schwerer post-operativer Komplikationen, nicht von der PDS-Strategie profitieren und der NACT-Strategie zugeführt werden sollten. Da Patientinnen, die am Ende der PDS einen Tumorrest >1cm aufweisen nicht *quod vitam* von der PDS profitieren (49), besteht die Frage, ob es möglich ist, die Patientinnen vor der PDS zu identifizieren, welche nicht von der Strategie profitieren, weil sie am Ende der Operation einen Tumorrest >1cm aufweisen (in dem beschriebenen Kollektiv der *Arbeit 2.2* 8,5% aller Patientinnen). Dies wurde mit Hilfe verschiedener Methoden versucht zu evaluieren. Der weit verbreitete Standard in der prä-operativen Diagnostik bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom ist die Durchführung eines CT Thorax/ Abdomen/ Becken und der Bestimmung des Tumormarkers CA125. Mehrere retrospektive Studien beschäftigten sich mit der Möglichkeit, aufgrund der CT-morphologischen, intraabdominellen Tumorausbreitung und der Höhe des CA125 Wertes die Resektabilität zu evaluieren (82, 83). In der Summe zeigten die Arbeiten, das prinzipiell die Möglichkeit besteht, größere Gruppen von Patientinnen zu identifizieren, die viel Tumorrest nach der PDS aufwiesen. Aber die Spezifität und Sensitivität war in allen Studien zu niedrig, um eine individuelle Prädiktion und eine entsprechende Therapieplanung in der klinischen Arbeit anzuwenden. Darüber hinaus sollte mit Hilfe von RNA-Expressionsanalysen an dem Tumorgewebe von Patientinnen mit Ovarialkarzinom Signaturen identifiziert werden, bei welchen ein Tumorrest >1cm verbleiben musste (84-86). Neben einer erneut schlechten Sensitivität (~60%), waren die Komplettresektionsraten der Studienkohorten niedrig und damit schwierig übertragbar auf Kliniken mit hohen Komplettresektionsraten. In einer eigenen Analyse, in welche neben den publizierten Signaturen auch *de novo* Signaturen evaluiert wurden, konnten wir keine bedeutsamen Ergebnisse finden, die signifikant mit dem Tumorrest assoziiert waren (87). Die einzige

Methode zur Prädiktion der Resektabilität beim primären Ovarialkarzinom, welche auch in prospektiven Studien untersucht wurde, ist die diagnostische Laparoskopie (88, 89). In diesem Konzept wurden Patientinnen, welche prinzipiell einer PDS zugeführt werden konnten, primär laparoskopiert. Dabei wurde versucht zu beurteilen, ob ein Tumorrest > 1cm bei einer PDS verbleiben muss, oder nicht. Sollte die Einschätzung ergeben, dass kein Tumorrest >1cm verbleiben wird, wurde die Patientin der PDS zugeführt. Führte die Einschätzung dazu, dass ein Tumorrest >1cm verbleiben würde, sollte zuerst eine NACT und im Anschluss eine IDS durchgeführt werden. In der Summe zeigte sich, dass mit Hilfe der laparoskopischen Einschätzung bei weniger Patientinnen die PDS mit einem Tumorrest >1cm beendet werden musste, als bei Patientinnen, bei welchen vorher keine laparoskopische Einschätzung durchgeführt wurde. Jedoch betrug der Anteil von Patientinnen mit einem Tumorrest >1 cm in beiden Studie ca. 10% (88, 89), welches trotz laparoskopischer Evaluation noch höher ist, als in einer auf PDS spezialisierten Abteilung, in welchen regelmäßig bei <10% der Patientinnen eine Tumorrest >1 cm verbleiben muss (51, 64). Dem entsprechend kann der Nutzen der diagnostischen Laparoskopie zur Beurteilung der Resektabilität nicht als gesichert angesehen werden (90).

Offenbleiben muss die Frage, ob und ggf. wie hoch der Vorteil der PDS bei Patientinnen anzusehen ist, welche einen Tumorrest von 1-10 mm aufweisen. Zwar haben Patientinnen mit einem Tumorrest zwischen 1-10mm einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Patientinnen, bei welchen ein Tumorrest >1cm verbleiben muss (49, 91). Allerdings zeigte die Subgruppenanalyse der Überlebensdaten der EORTC-Neoadjuvanz Studie keinen Überlebensvorteil zwischen Patientinnen, die nach PDS einen Tumorrest zwischen 1-10mm aufwiesen und Patientinnen, die nach IDS eine Komplettresektion bzw. einen Tumorrest zwischen 1-10 mm aufwiesen (39). Ebenso muss die Frage offenbleiben, ob und in welchem Maße Patientinnen von der PDS profitieren, bei welchen eine Komplettresektion bei der PDS erreicht wurde, aber bei welchen kurz vor Beginn der Chemotherapie im CT wieder Tumormanifestationen nachweisbar waren. Wie in *Arbeit 2.1* beschrieben, war dies bei 27,8% der Patientinnen, bei welchen der Operateur am Ende der Operation angegeben hatte, eine Komplettresektion herbeigeführt zu haben, der Fall. Diese Rate passt zu bisherigen Publikationen, in welchen Diskordanzraten zwischen 20,3- 48% berichtet wurden (59, 60, 92, 93). Maßgebliche Faktoren, die mit der Diskordanz einhergingen, waren das FIGO-Stadium und die Zeit zwischen Operation und Bildgebung. Zusätzlich zeigte sich, dass das Gesamtüberleben der Patientinnen mit vom Operateur angegebener Komplettresektion deutlich unterschiedlich war, ob in der Bildgebung tumor-suspekte Läsionen nachweisbar waren oder nicht. Bei Patientinnen mit vom Operateur determinierter Komplettresektion, bei welchen im CT vor Beginn der Chemotherapie keine tumor-

suspekten Läsionen nachweisbar gewesen waren lag das 5-Jahres Gesamtüberleben bei 72%, im Vergleich zu Patientinnen, bei denen tumor-suspekten Läsionen nachweisbar gewesen waren bei welchen das 5-Jahres Gesamtüberleben bei 47% lag. Patientinnen, bei welchen keine Komplettresektion erreicht werden konnte, hatten ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 37%. Diese Daten legen nahe, dass selbst wenn eine Komplettresektion erfolgt- und die Patientinnen mutmaßlich keine schweren Komplikationen in der post-operativen Phase hatten, denn sonst wären sie nicht in die Studie, aus welcher diese Analyse hervorging, eingeschlossen worden- u.U. tumorbiologische Faktoren vorliegen, welche ein sehr schnelles Wachstum befördern. Ob diese Patientinnen von dem Ansatz der PDS profitieren ist bisher nicht gesichert und bedarf weiterer, auch prospektiver Studienansätze.

Auch wenn die Laparoskopie zur Beurteilung der Resektabilität nicht sehr gut geeignet ist, kann die diagnostische Laparoskopie zur Gewinnung einer Tumorprobe zur histologischen Sicherung gerechtfertigt sein. Durch die diagnostische Laparoskopie an sich können aber Komplikationen hervorgerufen werden. Neben den generell vorliegenden Risiken einer operativen Intervention am Abdomen besteht gerade bei Diagnose eines Ovarialkarzinoms das Risiko für die Entstehung von Bauchdeckenmetastasen (65, 94, 95). In unserem Kollektiv (*Arbeit 2.2*) wurde bei 47% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, bei welchen vor der PDS eine Laparoskopie durchgeführt worden war (N=101), Bauchdeckenmetastasen diagnostiziert (65). In einer follow-up Studie (*Arbeit 2.3*) mit 214 Patientinnen, welche vor der PDS laparoskopiert worden waren, zeigte sich eine Bauchdeckenmetastasen-Rate von 46,7% (95). Diese Rate war deutlich höher als in vorweg publizierten Serien, in welchen in bis zu 21% der Fälle Bauchdeckenmetastasen gefunden wurden (96, 97). Dies lag vermutlich daran, dass wir auch im Falle von klinisch unauffälligen Laparoskopiekanälen, diese während der PDS entfernt hatten, und dort teilweise ausschließlich mikroskopisch nachweisbare Metastasenformationen vorlagen. Nichts desto weniger mussten bei Patientinnen mit Vorliegen von Bauchdeckenmetastasen deutlich größere Bauchdeckenresektionen durchgeführt werden, um den Tumor makroskopisch komplett zu reseziieren (40,97 vs. 9,06 cm²). Dies führte zu einer erhöhten post-operativen Morbidität (Revisionsoperationen (24% vs. 3%) und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt (24,87 vs. 17,97 Tage) (65). In einer Aufschlüsselung der Komplikationen nach Clavien-Dindo (CDC) zeigten sich hochgradige Komplikationen (CDC 3-5) bei 41% der Patientinnen mit Bauchdeckenmetastasen im Vergleich zu 17% bei Patientinnen ohne Bauchdeckenmetastasen (p<0,001) (95). Werden Bauchdeckenmetastasen diagnostiziert, muss dies als Fernmetastase definiert und ein FIGO-Stadium IVB angegeben werden (98). Allerdings stellte sich die Frage, ob neben den

erhöhten Raten postoperativer Komplikationen bei Patientinnen mit Bauchdeckenmetastasen, auch die Prognose schlechter ist, als bei Patientinnen ohne Bauchdeckenmetastasen. In der Analyse von 214 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (*Arbeit 2.3*), welche vor der PDS einer Laparoskopie unterzogen wurden, zeigte sich in dem multivariaten Cox-Regressionsmodell kein Einfluss vorliegender Bauchwandmetastasen auf das Gesamtüberleben (95). Darüber hinaus war unklar, ob die Prognose von Patientinnen mit einem Stadium FIGO IVB, definiert durch das alleinige Vorliegen von Bauchdeckenmetastasen genauso limitiert ist, wie die Prognose von Patientinnen mit anderen Fernmetastasen. Um dieser Frage nachzugehen wurden 634 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in eine retrospektive Studie eingeschlossen. In multivariaten Cox-Regressionsmodellen fand sich kein Unterschied im Gesamtüberleben von Patientinnen mit durch Bauchdeckenmetastasen definiertem FIGO IVB Stadium im Vergleich zu Patientinnen mit FIGO IIIC Stadium. Allerdings zeigte sich ein deutlich schlechteres Überleben von Patientinnen mit durch andere Fernmetastasen definierte FIGO IVB Stadien, im Vergleich zu Patientinnen mit durch alleinige Bauchdeckenmetastasen definierte FIGO IVB Stadien (94). In der Summe ist die Laparoskopie in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms in speziellen Fällen ein wichtiges Instrument. Diese sollte allerdings nicht unreflektiert eingesetzt werden, da es zu einer erhöhten post-operativen Komplikationsrate führen kann. Da die Mortalität durch die Bauchdeckenmetastasen als solche, aber auch durch die post-operativen Komplikationen nicht erhöht ist, kann die Laparoskopie aus onkologischer Sicht in Zweifelsfällen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden.

Neben der intraabdominellen Tumordisseminierung, metastasiert das Ovarialkarzinom auch häufig in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Wie in *Arbeit 2.3* erläutert, stieg die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen mit dem Tumorstadium an und war unterschiedlich in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp (69). Gerade bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen zeigten sich Lymphknotenmetastasen bei bis zu 85,5% der Patientinnen. In prospektiven Studien (67, 68) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und mit Tumorrest <1cm konnte gezeigt werden, dass die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie mit einem verbesserten PFS, aber nicht OS assoziiert gewesen war, im Vergleich zu Patientinnen, bei denen nur vergrößerte Lymphknoten entfernt wurden. In einer retrospektiven Untersuchungen konnte später gezeigt werden, dass die systematische Resektion von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen auch bei Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion mit einem signifikant verlängertem PFS und OS assoziiert war, im Vergleich zu Patientinnen, bei welchen nur vergrößerte Lymphknoten entfernt wurden (50). Da letztere Daten aber ausschließlich hypothesengenerierend waren, wurde eine prospektiv randomisierte Studie

zu dieser Fragestellung von der AGO Studiengruppe initiiert. In der Zeit der Studiendurchführung wurde aber gerade bei Patientinnen mit intraabdomineller Komplettresektion die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Die finalen Ergebnisse der AGO-OVAR LION (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms) Studie wurden 2019 publiziert (70). In die Studie wurden ausschließlich Patientinnen mit intraabdomineller makroskopischer Komplettresektion und palpatorisch sowie inspektorisch unauffälligen Lymphknoten eingeschlossen und dann randomisiert in die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, oder keine Lymphadenektomie. Neben einer deutlich erhöhten Komplikationsrate bei Patientinnen, bei welchen eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt wurde, zeigte sich keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Dem entsprechend sollte keine systematische Lymphadenektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durchgeführt werden, wenn die Lymphknoten inspektorisch und palpatorisch unauffällig sind. Auffällige Lymphknoten sollten bei Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion entfernt werden, und bei Vorliegen von intraabdominellem Tumorrest nur dann, wenn sich die Lymphknoten größer vermessen, als der größte intraabdominell zu verbleibende Tumorrest. Bei Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom (pT1a-pT2a) ist die Datenlage nicht so eindeutig. Wie in *Arbeit 2.5* dargelegt, lag die Rate an Lymphknotenmetastasen bei diesen Patientinnen bei 14,5% und damit deutlich niedriger als Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (69). Da sich aber bei Patientinnen mit vermutetem frühem Ovarialkarzinom, bei welchen sich Lymphknotenmetastasen zeigen, das Tumorstadium ändert und sich damit auch die Indikation zu, bzw. eine Eskalation der post-operativen Chemotherapie ergibt, ist diese Prozedur von großer Wichtigkeit. Ungeachtet dessen konnten wir bei diesen Patientinnen eine deutliche Abhängigkeit der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen von dem histologischen Subtyp nachweisen. Gerade bei Patientinnen mit frühem low-grade (G1) endometrioidem Ovarialkarzinom zeigten sich keine Lymphknotenmetastasen unabhängig vom Tumorstadium, welches in klarem Gegensatz zu Patientinnen mit high-grade endometrioiden und low-grade seröses Karzinomen stand, bei welchen sich eine ansteigende Frequenz von Lymphknotenmetastasen bei ansteigenden Tumorstadien zeigte. Die Daten, dass gerade low-grade endometrioide und muzinöse Karzinome eine sehr geringe Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen aufweisen, ist in Einklang mit der bisherigen Literatur zu dem Thema (99), auch wenn die Datenlage insgesamt sehr eingeschränkt ist. Aufgrund der vergleichsweise seltenen nicht-high grade serösen Histologien und frühen Tumorstadien, wird es zu diesem Thema vermutlich nie prospektiv-randomisierte Studien geben. Um allerdings konkrete klinische Schritte, im Sinne des Verzichtes der systematischen pelvinen und paraaortalen bei bestimmten

histologischen Subtypen zu empfehlen, sollten größere ggf. auch prospektive Datenbanken angelegt werden, um mit ausreichender Sicherheit auf diese Prozedur verzichten zu können (100).

4. Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit wurden verschiedene wissenschaftliche Untersuchungen zur operativen Therapie des Ovarialkarzinoms zusammengefasst und deren Wertigkeit in Bezug zur konkreten Therapieplanung und -durchführung dargelegt. Generell sind diese wissenschaftlichen Arbeiten aus dem Klinikkontext entstanden und helfen zuerst dabei, die Qualität der eigenen klinischen Arbeit zu dokumentieren und evaluieren. In einem zweiten Schritt können die Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen dabei helfen, eine Optimierung der Diagnostik und Therapie herbeizuführen, im eigenen Zentrum, bei publizierten Schriften, auch darüber hinaus. Konkret konnte bestätigt werden, dass die Komplettresektion beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine bedeutsame Rolle spielt, denn die Prognose von Patientinnen, bei welchen eine Komplettresektion erreicht wird ist deutlich besser, als bei Patientinnen, bei welchen dies nicht der Fall ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der überwiegende Teil von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, welche in einem Zentrum behandelt wurden, von der Strategie der Primär-OP gefolgt von der Chemotherapie profitieren. Ein Anteil von ca. 20% aller Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom profitiert jedoch nicht von diesem Ansatz. Diese Patientinnen vor der Indikation zu einer großen Operation bzw. zu Beginn einer großen Operation zu identifizieren ist von großer Wichtigkeit, um dem Grundsatz *primum non nocere* soweit wie möglich zu entsprechen. Patientinnen, die nicht der Primäroperation zugeführt werden können, bzw. die mit hoher Sicherheit nicht von der Primäroperation profitieren, sollten einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt werden. Nach 3 Zyklen der Therapie sollte reevaluiert werden, ob eine operative Intervention in Frage kommt.

Unter dem Grundsatz *primum non nocere* sollten auch spezifische operative Prozeduren kritisch betrachtet werden, auch wenn unerwünschte Implikationen nicht immer fatale Konsequenzen haben müssen. Eine zur Diagnosesicherung eingesetzte Laparoskopie kann im Zweifelsfall eine erhöhte postoperative Morbidität mit sich bringen, genau wie eine unnötig durchgeführte Lymphadenektomie. Andererseits müssen auch die alternativen Szenarien gut begründet sein, um die Gefahr einer protrahierten/ insuffizienten Diagnostik oder einer Untertherapie zu begegnen. Die weitere Identifikation von Patientinnen, die nicht von der radikalen Primäroperation profitieren muss weiter vorangetrieben werden, um

unnötig radikale Operationen zu vermeiden, und eine Balance zwischen der Lebensqualität der Patientinnen und der Aggressivität der Tumoren zu finden.

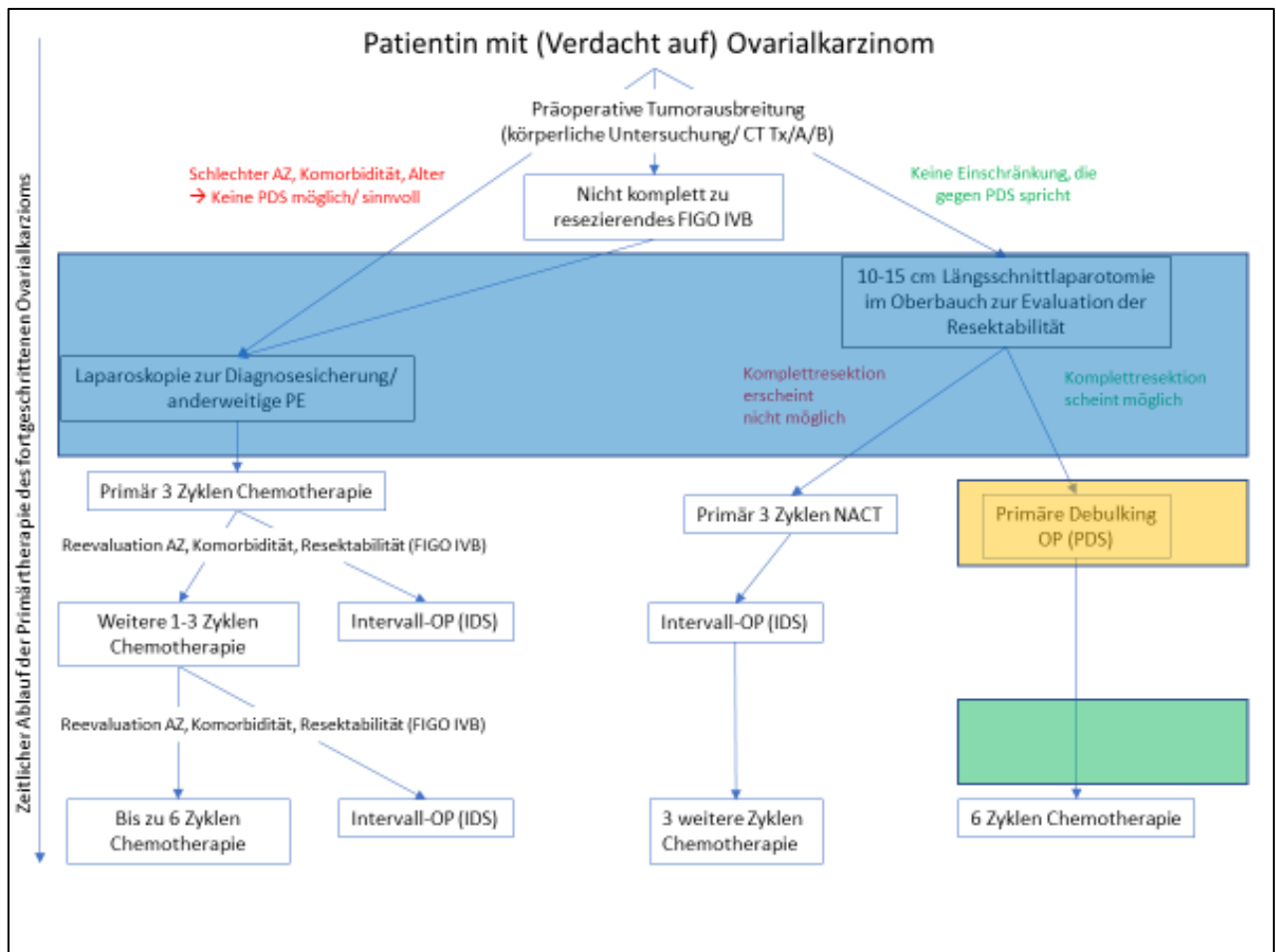


Abbildung 1: Diagnose-/ Therapiealgorithmus für Patientinnen mit Verdacht auf ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom und Implikationen der vorgelegten Arbeiten in Bezug auf das Therapiemanagement; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, AZ: Allgemeinzustand, CT: Computertomographie, TX: Thorax, A: Abdomen, B: Becken, PE: Probeexzision, NACT: Neoadjuvante Chemotherapie, IDS: Intervalldebulking-OP, PDS: Primärdebulking-OP; der grün hinterlegte Bereich umfasst die *Arbeit 2.1*: "Early tumor regrowth is the main contributor to impaired survival in patients with completely resected advanced ovarian cancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12", der blau hinterlegte Bereich umfasst die *Arbeit 2.2*: "Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery"; *Arbeit 2.3*: "Abdominal Wall Metastases in Patients with Ovarian Cancer After Laparoscopic Surgery- Incidence, Risk Factors, and Complications" und *Arbeit 2.4*: "Impact of Abdominal Wall Metastases on Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer."; der gelb hinterlegter Bereich umfasst die *Arbeit 2.5*: "Stage and histologic subtype dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy."

5. Literaturangaben

1. Robert-Koch, Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017;11. Ausgabe.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29. PubMed PMID: 25559415.
3. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012 Mar;460(3):237-49. PubMed PMID: 22322322.
4. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Human pathology*. 2011 Jul;42(7):918-31. PubMed PMID: 21683865. Pubmed Central PMCID: 3148026.
5. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *Journal of oncology*. 2010;2010:932371. PubMed PMID: 19746182. Pubmed Central PMCID: 2739011.
6. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of pathology*. 2001 Nov;195(4):451-6. PubMed PMID: 11745677.
7. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1511-8. PubMed PMID: 15111296. Pubmed Central PMCID: 1615664.
8. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The New England journal of medicine*. 2010 Oct 14;363(16):1532-43. PubMed PMID: 20942669. Pubmed Central PMCID: 2976679.
9. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The Lancet Oncology*. 2012 Apr;13(4):385-94. PubMed PMID: 22361336. Pubmed Central PMCID: 3664011.
10. Carcangiu ML, Radice P, Manoukian S, Spatti G, Gobbo M, Pensotti V, et al. Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2004 Jan;23(1):35-40. PubMed PMID: 14668548.

11. Piek JM, Verheijen RH, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecologic oncology*. 2003 Aug;90(2):491. PubMed PMID: 12893227.
12. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *The American journal of surgical pathology*. 2007 Feb;31(2):161-9. PubMed PMID: 17255760.
13. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih le M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *The American journal of surgical pathology*. 2010 Oct;34(10):1407-16. PubMed PMID: 20861711.
14. Schneider S, Heikaus S, Harter P, Heitz F, Grimm C, Ataseven B, et al. Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma Associated With Extraovarian Metastases. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017 Mar;27(3):444-51. PubMed PMID: 28187099.
15. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*. 2014 Jun;133(3):401-4. PubMed PMID: 24878391.
16. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., F.L. G, A. T. Ovary and primary peritoneal carcinoma. 2010.
17. Callahan RL, Kopf GS, Strauss JF, 3rd, Tworoger SS. Tubal contraception and ovarian cancer risk: a global view. *Contraception*. 2017 Mar;95(3):223-6. PubMed PMID: 27621047.
18. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*. 2013 Apr;42(2):579-89. PubMed PMID: 23569193. Pubmed Central PMCID: 3619957.
19. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocrine-related cancer*. 2013 Apr;20(2):251-62. PubMed PMID: 23404857. Pubmed Central PMCID: 3857135.
20. Kelemen LE, Abbott S, Qin B, Peres LC, Moorman PG, Wallace K, et al. Cigarette smoking and the association with serous ovarian cancer in African American women: African American Cancer Epidemiology Study (AACES). *Cancer causes & control : CCC*. 2017 Jul;28(7):699-708. PubMed PMID: 28466107. Pubmed Central PMCID: 5635599.
21. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995 Nov 15;87(22):1681-5. PubMed PMID: 7473816.

22. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71. PubMed PMID: 7545954.
23. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995 Dec 21-28;378(6559):789-92. PubMed PMID: 8524414.
24. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002 Sep 18;94(18):1365-72. PubMed PMID: 12237282.
25. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002 Sep 18;94(18):1358-65. PubMed PMID: 12237281.
26. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature genetics*. 2010 May;42(5):410-4. PubMed PMID: 20400964.
27. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marme F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PloS one*. 2017;12(10):e0186043. PubMed PMID: 29053726. Pubmed Central PMCID: 5650145.
28. Pharoah PD, Tsai YY, Ramus SJ, Phelan CM, Goode EL, Lawrenson K, et al. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nature genetics*. 2013 Apr;45(4):362-70, 70e1-2. PubMed PMID: 23535730. Pubmed Central PMCID: 3693183.
29. Phelan CM, Kuchenbaecker KB, Tyrer JP, Kar SP, Lawrenson K, Winham SJ, et al. Identification of 12 new susceptibility loci for different histotypes of epithelial ovarian cancer. *Nature genetics*. 2017 May;49(5):680-91. PubMed PMID: 28346442. Pubmed Central PMCID: 5612337.
30. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011 May;108(19):323-30. PubMed PMID: 21637635. Pubmed Central PMCID: 3106175.
31. Wagner U, Harter P, Hilpert F, Mahner S, Reuss A, du Bois A, et al. S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours: Short version 2.1 - AWMF registration number: 032/035OL, November 2017. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2017 Sep;73(9):874-89. PubMed PMID: 24771937. Pubmed Central PMCID: 3859160.

32. Grabowski JP, Harter P, Buhrmann C, Lorenz D, Hils R, Kommoss S, et al. Re-operation outcome in patients referred to a gynecologic oncology center with presumed ovarian cancer FIGO I-IIIa after sub-standard initial surgery. *Surgical oncology*. Sep 27. PubMed PMID: 20875732. Eng.
33. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Jan 15;95(2):113-25. PubMed PMID: 12529344. eng.
34. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *The New England journal of medicine*. 1990 Apr 12;322(15):1021-7. PubMed PMID: 2181310.
35. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Jan 15;95(2):125-32. PubMed PMID: 12529345. eng.
36. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Jan 15;95(2):105-12. PubMed PMID: 12529343. eng.
37. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. 5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent Disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016 Dec 19. PubMed PMID: 27993805.
38. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. [The Quality Assurance Program of the AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Pattern of Care and Reality in Germany 2001]. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 2005 Feb;127(1):9-17. PubMed PMID: 15702446. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. ger.
39. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2010 Sep 2;363(10):943-53. PubMed PMID: 20818904. eng.
40. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer

- (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57. PubMed PMID: 26002111.
41. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011 May;21(4):750-5. PubMed PMID: 21543936.
 42. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *The New England journal of medicine*. 2004 Dec 9;351(24):2519-29. PubMed PMID: 15590954. eng.
 43. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. Macmillan. 1934.
 44. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *National Cancer Institute monograph*. 1975 Oct;42:101-4. PubMed PMID: 1234624.
 45. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2011 Jun 01;121(3):615-9. PubMed PMID: 21414656.
 46. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecologic oncology*. 2009 Jul;114(1):26-31. PubMed PMID: 19395008.
 47. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Mar 1;20(5):1248-59. PubMed PMID: 11870167.
 48. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12. PubMed PMID: 16239238.
 49. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234-44. PubMed PMID: 19189349. eng.

50. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Apr 1;28(10):1733-9. PubMed PMID: 20194855. eng.
51. Heitz F, Harter P, Alesina PF, Walz MK, Lorenz D, Groeben H, et al. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery. *Gynecologic oncology*. 2016 May;141(2):264-70. PubMed PMID: 26975900.
52. Ataseven B, Chiva LM, Harter P, Gonzalez-Martin A, du Bois A. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. *Gynecologic oncology*. 2016 Sep;142(3):597-607. PubMed PMID: 27335253.
53. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Sep 3;95(17):1320-9. PubMed PMID: 12953086. eng.
54. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011 Dec 29;365(26):2473-83. PubMed PMID: 22204724. eng.
55. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018 Oct 21. PubMed PMID: 30345884.
56. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. Oct 2;376(9747):1155-63. PubMed PMID: 20888993. eng.
57. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, al. e. Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt*. 2009;50(9):742-51.
58. Kommoss S, Rochon J, Harter P, Heitz F, Grabowski JP, Ewald-Riegler N, et al. Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. *Annals of surgical oncology*. 2010 Jan;17(1):279-86. PubMed PMID: 19898901.
59. Chi DS, Ramirez PT, Teitcher JB, Mironov S, Sarasohn DM, Iyer RB, et al. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 Nov 1;25(31):4946-51. PubMed PMID: 17971592.

60. Lorusso D, Sarno I, Di Donato V, Palazzo A, Torrisi E, Pala L, et al. Is postoperative computed tomography evaluation a prognostic indicator in patients with optimally debulked advanced ovarian cancer? *Oncology*. 2014;87(5):293-9. PubMed PMID: 25139548.

61. Heitz F, Harter P, Avall-Lundqvist E, Reuss A, Pautier P, Cormio G, et al. Early tumor regrowth is a contributor to impaired survival in patients with completely resected advanced ovarian cancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12. *Gynecologic oncology*. 2019 Feb;152(2):235-42. PubMed PMID: 30466805.

62. Harter P, du Bois A, Hilpert F, Rochon J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapy of ovarian cancer (OC) in Germany – Treatment characteristics and survival results of the QS OVAR 20122018.

63. Sehouli J, Savvatis K, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010 Nov;20(8):1331-40. PubMed PMID: 21051973.

64. Braicu EI, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Denkert C, Fotopoulou C. Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. *British journal of cancer*. 2011 Dec 6;105(12):1818-24. PubMed PMID: 22045193. Pubmed Central PMCID: 3251879.

65. Heitz F, Ognjenovic D, Harter P, Kommos S, Ewald-Riegler N, Haberstroh M, et al. Abdominal wall metastases in patients with ovarian cancer after laparoscopic surgery: incidence, risk factors, and complications. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010 Jan;20(1):41-6. PubMed PMID: 20057285. eng.

66. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011 Dec 29;365(26):2484-96. PubMed PMID: 22204725. eng.

67. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *British journal of cancer*. 2006 Sep 18;95(6):699-704. PubMed PMID: 16940979. Pubmed Central PMCID: 2360519.

68. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in

- optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Apr 20;97(8):560-6. PubMed PMID: 15840878. eng.
69. Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikaus S, Schneider S, Prader S, et al. Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. *Annals of surgical oncology*. 2018 Apr 9. PubMed PMID: 29633097.
70. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2019 Feb 28;380(9):822-32. PubMed PMID: 30811909.
71. Prefontaine M, Gelfand AT, Donovan JT, Powell JL. Reproducibility of tumor measurements in ovarian cancer: a study of interobserver variability. *Gynecologic oncology*. 1994 Oct;55(1):87-90. PubMed PMID: 7959274.
72. Ang C, Chan KK, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 Apr 13(4):CD007697. PubMed PMID: 21491400. Pubmed Central PMCID: 4028614.
73. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecologic oncology*. 1998 May;69(2):103-8. PubMed PMID: 9600815.
74. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1999 Mar;72(3):278-87. PubMed PMID: 10053096.
75. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2006 Jan;107(1):77-85. PubMed PMID: 16394043.
76. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2011 Mar 16. PubMed PMID: 21414656. Eng.
77. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European journal of cancer*. 2016 Sep;64:22-31. PubMed PMID: 27323348.
78. Sehouli J, Wagner U, Martin P, du Bois A. Neoadjuvante Chemotherapie kann nicht als Standardtherapie beim Ovarialkarzinom angesehen werden. *AGO homepage*. 2011.

79. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecologic oncology*. 2011 Jan;120(1):23-8. PubMed PMID: 20933255.
80. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC, et al. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2001 Oct;83(1):115-20. PubMed PMID: 11585422.
81. Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecologic oncology*. 2015 Sep;138(3):560-5. PubMed PMID: 26163893.
82. Markman M. PET/CT scans in ovarian cancer: prognostic versus predictive utility? *Minerva Med*. 2009 Oct;100(5):415-20. PubMed PMID: 19910893. eng.
83. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Sehouli J. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010 Dec;36(12):1202-10. PubMed PMID: 20864305. eng.
84. Riester M, Wei W, Waldron L, Culhane AC, Trippa L, Oliva E, et al. Risk Prediction for Late-Stage Ovarian Cancer by Meta-analysis of 1525 Patient Samples. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Apr 3. PubMed PMID: 24700803.
85. Liu Z, Beach JA, Agadjanian H, Jia D, Aspuria PJ, Karlan BY, et al. Suboptimal cytoreduction in ovarian carcinoma is associated with molecular pathways characteristic of increased stromal activation. *Gynecologic oncology*. 2015 Dec;139(3):394-400. PubMed PMID: 26348314. Pubmed Central PMCID: 4679504.
86. Tucker SL, Gharpure K, Herbrich SM, Unruh AK, Nick AM, Crane EK, et al. Molecular biomarkers of residual disease after surgical debulking of high-grade serous ovarian cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014 Jun 15;20(12):3280-8. PubMed PMID: 24756370. Pubmed Central PMCID: 4062703.
87. Heitz F, Kommos S, Winterhoff B, Constantin A, Burges A. Prediction of post-operative residual disease in advanced-stage ovarian cancer (AOC) using whole transcriptome expression. An exploratory analysis of the AGO-OVAR 11 (ICON7) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 20 2018;36(no. 15_suppl):5550.
88. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in

advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European journal of cancer*. 2016 May;59:22-33. PubMed PMID: 26998845.

89. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017 Feb 20;35(6):613-21. PubMed PMID: 28029317.

90. Heitz F, Harter P, Ataseven B, du Bois A. Response to the letter of Fagotti et al. regarding the manuscript: "Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery". *Gynecologic oncology reports*. 2016 Nov;18:55-6. PubMed PMID: 27995175. Pubmed Central PMCID: 5154706.

91. Chekerov R, Braicu I, Castillo-Tong DC, Richter R, Cadron I, Mahner S, et al. Outcome and clinical management of 275 patients with advanced ovarian cancer International Federation of Obstetrics and Gynecology II to IV inside the European Ovarian Cancer Translational Research Consortium-OVCAD. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013 Feb;23(2):268-75. PubMed PMID: 23358178.

92. Burger IA, Goldman DA, Vargas HA, Kattan MW, Yu C, Kou L, et al. Incorporation of postoperative CT data into clinical models to predict 5-year overall and recurrence free survival after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2015 Sep;138(3):554-9. PubMed PMID: 26093061. Pubmed Central PMCID: 4989241.

93. Lakhman Y, Akin O, Sohn MJ, Zheng J, Moskowitz CS, Iyer RB, et al. Early postoperative CT as a prognostic biomarker in patients with advanced ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer deemed optimally debulked at primary cytoreductive surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jun;198(6):1453-9. PubMed PMID: 22623562.

94. Ataseven B, du Bois A, Harter P, Prader S, Grimm C, Kurzeder C, et al. Impact of Abdominal Wall Metastases on Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016 Sep 19. PubMed PMID: 27654263.

95. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heikau S, Heitz F, Traut A, et al. Prognostic Impact of Port-Site Metastasis After Diagnostic Laparoscopy for Epithelial Ovarian Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2016 Jul 12. PubMed PMID: 27406097.

96. Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, Doesburg WH, Schijf CP. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1996 Feb;60(2):233-7. PubMed PMID: 8631544.
97. Wang PH, Yuan CC, Lin G, Ng HT, Chao HT. Risk factors contributing to early occurrence of port site metastases of laparoscopic surgery for malignancy. *Gynecologic oncology*. 1999 Jan;72(1):38-44. PubMed PMID: 9889027.
98. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan;124(1):1-5. PubMed PMID: 24219974.
99. Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A, Dowdy SC, et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Annals of surgical oncology*. 2017 Sep;24(9):2720-6. PubMed PMID: 28608122.
100. Heitz F, Harter P, du Bois A. ASO Author Reflections: Systematic Lymph Node Dissection in Ovarian Cancer Under Attack. *Annals of surgical oncology*. 2018 Dec;25(Suppl 3):884-5. PubMed PMID: 30421056.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jalid Sehouli, der mir die Gelegenheit gibt, meine Habilitation beim Ihm, als externen Habilitanten, durchzuführen und mich in diesem Vorhaben bestärkt und unterstützt zu haben. Das ganze Team von Prof. Dr. med. Jalid Sehouli, insbesondere Frau Prof. Dr. med. Braicu und Herr Prof. Dr. med. David haben mich sowohl inhaltlich als auch logistisch in Lehre und Forschung stark unterstützt, wofür ich mich recht herzlich bedanken möchte.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas du Bois möchte ich besonders für die vielen lehrreichen und freudvollen Jahre der klinisch-wissenschaftliche Ausbildung danken, die mich klinisch und persönlich geprägt und ein Verständnis der Einbindung von wissenschaftlich fundierten Fakten in die individuelle Patientenführung herbeigeführt haben. Seine, (auch selbst-)kritische Auseinandersetzung mit Evidenzen und das nachhaltige Streben nach Optimierung der Behandlung von Patientinnen als Kern der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit haben meinen Blick auf die Gynäkologische Onkologie maßgeblich beeinflusst, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Für die lang andauernde Unterstützung sowohl in der klinischen, aber gerade auch in der wissenschaftlichen Ausbildung sowie im nachhaltigen wissenschaftlichen Diskurs möchte ich, freundschaftlich verbunden, PD Dr. Philipp Harter meinen Dank aussprechen. Ohne die Unterstützung der gesamten Teams der HSK Wiesbaden und Kliniken Essen-Mitte, wäre das Zustandekommen dieser Arbeit nicht möglich gewesen -Vielen Dank an alle!

Besonders möchte ich mich bei Hr. Traut bedanken, der die klinische Datenbank seit vielen Jahren gewissenhaft pflegt und mit Rat und Tat maßgeblich an den wissenschaftlichen Auswertungen beteiligt war.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie.

Ohne die nachhaltige liebevolle, mentale und finanzielle Unterstützung meiner Eltern Carola Siegel und Dr. med. Jörg Heitz hätte ich nicht Medizin studiert, hätte weder meine Frau kennengelernt, noch die persönlichen und klinisch-wissenschaftlichen Erfahrungen machen können, die mein Leben prägen.

Meiner geliebten Ehefrau Dr. med. Julia Heitz danke ich von Herzen für die liebevolle Aufzucht, Betreuung und Erziehung unserer Kinder Julius Maximilian, Leonard Friedrich und Sophia Johanna in den (häufigen) Zeiten meiner Abwesenheit. Die Bereitschaft ihre eigenen beruflichen Ambitionen zugunsten meiner zurückzustellen, und mir viel Zeit an vielen Abenden und Wochenenden für wissenschaftliche Arbeit einzuräumen, erfüllt mich mit Demut und tiefer Dankbarkeit.

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.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum Unterschrift