

Aus dem

CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin  
mit Perinatalzentrum und Humangenetik CC17

Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie

Direktor: Prof. Dr. Dr. Jalid Sehouli

## **Habilitationsschrift**

# **Ovarian Cancer Survivorship – Wissenschaftliche Aspekte zu Prädiktion, Prognose und Lebensqualität**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Hannah Woopen, MSc**

**Eingereicht:                    Februar 2024**

**Dekan:                            Prof. Dr. med. Joachim Spranger**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1. Einleitung .....	4
1.1 Hintergrund .....	4
1.2 (Langzeit-) Überleben mit Eierstockkrebs.....	6
1.3 Klinische und pathologische Prognosefaktoren .....	7
1.4 Genetische und immunologische Prognosefaktoren .....	10
1.5 Lebensqualität und Symptome als Prognosefaktoren.....	11
1.6 Langzeitüberleben – „Geheilt, aber nicht gesund?“ .....	11
1.7 Zielsetzung.....	13
2. Eigene Arbeiten .....	14
2.1 Einfluss von klinischen und chirurgischen Faktoren sowie des Tumorbefallmusters als Prognosefaktoren für Langzeitüberleben mit Ovarialkarzinom .....	14
2.2 Polypharmazie als möglicher Prognosefaktor .....	25
2.3 Nebenwirkungen bzw. Symptome als Prognosefaktoren am Beispiel von Schmerz .....	32
2.4 Nebenwirkungen bzw. Symptome als Prognosefaktoren am Beispiel von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV).....	41
2.5 Langzeitüberleben mit Eierstockkrebs – „Geheilt, aber nicht gesund?“ .....	49
2.6 Zweitkarzinome bei Langzeitüberlebenden mit Eierstockkrebs.....	64
3. Diskussion .....	70
3.1 Klassische klinische Prognosefaktoren .....	70
3.2 Lebensqualität und Symptome als Prognosefaktoren.....	73
3.3 Langzeitüberleben – Langzeitnebenwirkungen und Prävention mit Implikationen für eine multidimensionale Nachsorge.....	76
4. Zusammenfassung .....	80
5. Literaturangaben.....	82
6. Danksagung.....	89
7. Erklärung.....	90

## Abkürzungsverzeichnis

AG LONKO – Arbeitsgemeinschaft „Langzeitüberleben der Krebs“ eingesetzt vom Bundesministerium für Gesundheit

AGO – Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

BMI – Body Mass Index

BRCA-Gene – BReast Cancer-Gene

CINV – Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

CTC-AE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

DNA - Desoxyribonukleinsäure

ECOG Performance Status – Index zur Leistungsfähigkeit/des körperlichen Zustandes der Eastern Cooperative Oncology Group

ENGOT - European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer

FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

GCIG – Gynecologic Cancer InterGroup

IGCAN - International Gynecologic Cancer Advocacy Network

IMO – Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer

KI – Konfidenzintervall

LTS – Langzeitüberlebende („long-term survivors“)

MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer

OR – Odds Ratio

PARP-Inhibitor – Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor

PRO's – patient-reported outcomes

RNA - Ribonukleinsäure

ROMA-Score – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

WHO – Weltgesundheitsorganisation

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Pro Jahr erkranken in Deutschland ca. 230.000 Frauen an Krebs. Die drei häufigsten Tumorentitäten sind das Mammakarzinom (30,0 %), das Kolorektalkarzinom (11,5 %) und das Lungenkarzinom (9,4 %).<sup>1</sup> Das Ovarialkarzinom steht hinsichtlich der Inzidenz mit 3,1% aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr an achter Stelle, was ca. 7000 betroffenen Frauen entspricht. In der Statistik der Krebssterbefälle gehört das Ovarialkarzinom jedoch zu den fünf häufigsten krebsbedingten Todesursachen und ist innerhalb der gynäko-onkologischen Krebserkrankungen für die Hälfte der Sterbefälle verantwortlich.<sup>1</sup> Das mediane Erkrankungsalter für Eierstockkrebs liegt bei ca. 69 Jahren. Nur 5-10 % der Ovarialkarzinome werden bei Frauen unter 45 Jahren diagnostiziert.<sup>2</sup> Laut aktuellen Studien liegen bei bis zu einem Viertel aller Ovarialkarzinompatientinnen genetische Veränderungen vor. Am bekanntesten sind hierbei BRCA 1/2-Mutationen und das Lynch-Syndrom. Weitere Risikofaktoren sind Übergewicht, Infertilität und die Einnahme einer postmenopausalen Hormonersatztherapie. Als protektiv gelten hormonelle Kontrazeptiva, Geburten, Stillzeiten sowie eine Salpingektomie.<sup>3</sup>

Die meisten Diagnosen (72 %) werden in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III/IV gestellt.<sup>2</sup> Dies bedeutet, dass sich das Ovarialkarzinom bereits außerhalb des kleinen Beckens ausgebreitet hat und/oder retroperitoneale Lymphknoten befallen sind (FIGO III) oder ein maligner Pleuraerguss (FIGO IVA) oder bereits Fernmetastasen (FIGO IVB) vorliegen. Die späte Diagnose liegt zum einen an fehlenden Screening-Methoden und den meist sehr unspezifischen Symptomen wie z.B. abdominellen Beschwerden, einer Bauchumfangszunahme, Meteorismus oder Völlegefühl. Bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom erfolgen standardmäßig die gynäkologische Untersuchung und die Transvaginalsonographie. Die Bestimmung der Tumormarker mit CA125 und HE4 mit der Ermittlung des ROMA-Scores kann ergänzend erfolgen, um den Verdacht zu untermauern, und der Tumormarker CA125 ist auch für den weiteren Verlauf im Hinblick auf das Therapiemonitoring interessant.<sup>4</sup> Für die Operationsplanung und eine Einschätzung der intraperitonealen Tumorausbreitung wird häufig eine Computertomographie durchgeführt. Die leitliniengerechte Therapie besteht aus drei Säulen: einer multiviszeralen Operation mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit, einer platinbasierten Chemotherapie und einer Erhaltungstherapie.<sup>3</sup> Die Operation wird als Längslaparotomie durchgeführt und beinhaltet die beidseitige Adnektomie, die

Hysterektomie, die Omentektomie, die Entfernung von befallenem Peritoneum bzw. Peritonealbiopsien, die Entfernung von befallenen Lymphknoten bzw. bei Frühstadien das pelvine und paraaortale Lymphknotenstaging und bei muzinösen Tumoren die Appendektomie. Das Ziel der Operation ist das Erreichen der makroskopischen Tumorfreiheit, so dass häufig auch multiviszerales Operationen im Sinne von Darmteilresektionen oder auch eine Splenektomie oder Infrarotkoagulation der Leber bzw. Leberteilresektionen notwendig sind. Die adjuvante Chemotherapie besteht bei fortgeschrittenen Stadien (FIGO II-IV) aus Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen und einer Erhaltungstherapie. Die Erhaltungstherapie umfasst den VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Inhibitor Bevacizumab und/oder einen PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitor bei Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie.<sup>3</sup> Nach Abschluss der Primärtherapie erfolgt in den ersten drei Jahren eine Nachsorge alle drei Monate und in den Jahren vier und fünf nach Erstdiagnose alle sechs Monate. Ab fünf Jahren nach der Krebsdiagnose wird seit 2021 ein jährliches Intervall empfohlen, bis dahin hatte es nur die Nachsorge-Empfehlung für die ersten fünf Jahre gegeben.<sup>3</sup> Fokus der Nachsorge liegt auf der Erkennung eines potenziellen Rezidivs. Die Nachsorge wird in der Regel von niedergelassenen Gynäkologen bzw. Gynäkologischen Onkologen sowie Nachsorgesprechstunden in gynäkologischen Krebszentren durchgeführt. Trotz der intensivierten Primärtherapie entwickeln 70-80 % der Patientinnen ein Ovarialkarzinomrezidiv. Kommt es innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der Primärtherapie zu einem Rezidiv, spricht man von einem platinresistenten Rezidiv im Gegensatz zu einem sogenannten platinsensiblen Rezidiv, wenn das Rezidiv mehr als sechs Monate nach der Primärbehandlung auftritt.<sup>3</sup> Ab dem ersten Rezidiv gelten die Patientinnen als unheilbar und die Lebensqualität steht klar im Fokus der weiteren Therapie. In der platinresistenten Situation erhalten die Patientinnen eine Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel wöchentlich. Die Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Topotecan und Paclitaxel wöchentlich ist in der platinresistenten Situation zugelassen. Bei einem platinsensiblen Rezidiv gibt es die Möglichkeit einer erneuten multiviszeralen Operation mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie und Erhaltungstherapie oder eine platinbasierte Chemotherapie und Erhaltungstherapie ohne die Operation.<sup>3</sup> Die Indikation zur Operation ist abhängig davon, ob die makroskopische Tumorfreiheit erreichbar erscheint, da diese mit einem signifikanten Benefit für das

Gesamtüberleben einhergeht.<sup>5</sup> Als Entscheidungsgrundlage kann der sogenannte AGO-Score miteinbezogen werden, der als prädiktive Faktoren für eine erneute Tumorfreiheit den Allgemeinzustand, das tumorfreie Ergebnis der Primäroperation und Aszites <500ml in der Rezidivsituation definiert.<sup>5</sup> Heilung ist bei platinsensiblen Rezidiven prinzipiell möglich, Rezidive aber häufig. Die Abstände zwischen den einzelnen Rezidiven werden in der Regel immer kleiner, so dass der Fokus auf der Lebensqualität im Sinne eines Best Supportive Care-Konzeptes und nicht mehr auf dem Überleben liegt.

## 1.2 (Langzeit-) Überleben mit Eierstockkrebs

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 39 % und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 27 %.<sup>6</sup> Trotz der hohen Mortalitätsrate wächst die Gruppe an sogenannten Langzeitüberlebenden und rückt zunehmend in den klinischen und wissenschaftlichen Fokus. Auch in den „Nationalen Krebsplan“ des Bundesministeriums für Gesundheit wurde das Thema Langzeitüberleben als eines der Kernthemen mit einer eigenen Arbeitsgruppe (AG LONKO) aufgenommen. Langzeitüberleben ist für die gynäkologische Onkologie im Rahmen eines Consensus-Treffens der „Gynecologic Cancer InterGroup“ (GCIg) von Delegierten der internationalen gynäko-onkologischen Studiengruppen als ein Überleben von mindestens fünf Jahre nach der Erstdiagnose einer gynäkologischen Tumorerkrankung definiert worden.<sup>7</sup> Für die Definition ist allein der Mindestzeitraum von fünf Jahren relevant, Stadium oder auch die Entwicklung von Rezidiven spielen hier keine Rolle. Diese einheitliche Definition für die gynäkologische Onkologie war sehr wichtig, da viele Arbeitsgruppen uneinheitliche Definitionen hatten, die von Abschluss der Chemotherapie, über drei, fünf, acht oder zehn Jahre reichten und den Vergleich der wissenschaftlichen Ergebnisse deutlich erschwerten. Über die Gruppe der Langzeitüberlebenden ist bisher noch nicht viel bekannt, da der Fokus der Ovarialkarzinomstudien bisher auf Therapiemöglichkeiten und der Versorgung in den ersten Jahren nach der Erstdiagnose lag. Prospektive Langzeitstudien fehlen, da diese sehr zeitintensiv und teuer sind. Das Follow-up der gynäko-onkologischen Studien erstreckt sich in der Regel auf die ersten Jahre nach der Diagnose bzw. nach Einnahme der Chemotherapie. Des Weiteren gibt es keine speziellen Versorgungsprogramme bzw. Anlaufstellen für die Patientengruppe der Langzeitüberlebenden, so dass es schwierig ist, Langzeitüberlebende für Studien zu rekrutieren. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Langzeitüberlebende gar keine Nachsorge mehr erhalten oder nicht mehr an die (universitären) Studienzentren angebunden

sind und damit für Studien nur schwer oder nicht erreichbar sind. Auch sind viele der Patientinnen nicht mehr an Patientinnenorganisationen und Selbsthilfegruppen angebunden, da auch hier der Schwerpunkt bei den Neuerkrankten liegt. Die aktuellen Forschungsschwerpunkte bzgl. Langzeitüberleben – im Englischen meist als „Survivorship“ oder „Long-Term Survivorship“ titulierte – liegen zum einen auf der Charakterisierung der Langzeitüberlebenden auf klinischer und molekularer Ebene und zum anderen auf der Versorgungsforschung bzgl. sogenannter Langzeitnebenwirkungen und Therapie-/Tumor-assoziierten Symptomen sowie der klinischen Versorgung dieser Kohorte.

### 1.3 Klinische und pathologische Prognosefaktoren

Die klassischen Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom sind das Tumorstadium, die makroskopische Tumorfreiheit, das Alter, der Allgemeinzustand/ECOG Performance Status, der histologische Subtyp, das Grading und die leitliniengerechte Therapie in einem Zentrum.<sup>3</sup> Der wichtigste Prognosefaktor ist das Ergebnis der Primäroperation. In einer Meta-Analyse überlebten Frauen mit FIGO-Stadium IIB-IIIB, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte, 60 Monate länger und Patientinnen im FIGO-Stadium IIIC, die makroskopisch tumorfrei operiert werden konnten, lebten 47 Monate länger im Vergleich zu Patientinnen, die nicht tumorfrei operiert werden konnten.<sup>8</sup> Innerhalb der Gruppe der langzeitüberlebenden Eierstockkrebs-Patientinnen ist der Anteil an jüngeren Frauen deutlich höher. So leben von den Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch jünger als 50 Jahre bzw. 50-64 Jahre alt waren, noch 63 % bzw. 49 % nach fünf Jahren im Vergleich zu 36 % von den Patientinnen, die mit 65-74 Jahren ihre Erstdiagnose erhielten.<sup>9</sup> Das Tumorstadium ist ebenfalls ein wichtiger Prognosefaktor. Laut den aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Frauen, die im FIGO-Stadium I diagnostiziert worden sind, bei 88 % im Vergleich zu 39 % bzw. 20 % bei Diagnose im Stadium III bzw. IV.<sup>10</sup> Jedoch werden 72 % der Ovarialkarzinom-Diagnosen in den fortgeschrittenen Stadien III und IV gestellt.<sup>10</sup> Im Rahmen der Qualitätssicherungserhebung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Ovar, an der 794 deutsche Kliniken teilnahmen, wurde der Einfluss einer leitliniengerechten Therapie auf das Gesamtüberleben untersucht. Patientinnen, die eine leitliniengerechte Therapie erhalten hatten, zeigten eine 3-Jahresüberlebensrate von 60 % im Vergleich zu 25 % bei Patientinnen ohne leitliniengerechte Therapie.<sup>11</sup>

Innerhalb des kalifornischen Krebsregisters wurden die klinischen Charakteristika von Langzeitüberlebenden analysiert.<sup>12</sup> Dies entsprachen 31 % von insgesamt 11.541 Frauen mit einer Ovarialkarzinomdiagnose in den Jahren 1994-2001. In dieser Analyse wurde Langzeitüberleben als ein Überleben von mehr als zehn Jahren nach der Erstdiagnose definiert. Die klassischen Prognosefaktoren lassen sich in dieser Arbeit wiederfinden. Fast die Hälfte der Langzeitüberlebenden war zum Zeitpunkt der Diagnose unter 50 Jahre alt (42,8 %), was nicht der klassischen Ovarialkarzinomkohorte mit einem medianen Erkrankungsalter von 69 Jahren entspricht. Auch handelte es sich in 45,3 % der Fälle um low-grade Karzinome und die Hälfte wurde im FIGO-Stadium I diagnostiziert. Nur in 37,7 % handelte es sich um seröse Ovarialkarzinome.<sup>12</sup> Hamilton et al. untersuchte eine Kohorte mit 3010 Ovarialkarzinompatientinnen, von denen 195 Patientinnen länger als zehn Jahre überlebt hatten. In einer multivariaten Analyse wurden das Fehlen von Aszites, ein niedriger CA125-Wert und die makroskopische Tumorfreiheit bei der Primäroperation als Prognosefaktoren für Langzeitüberleben identifiziert.<sup>13</sup> Eine koreanische Analyse mit insgesamt 60 Langzeitüberlebenden konnte zeigen, dass bei Auftreten eines Rezidivs die Länge des platinfreien Intervalls und die Durchführung einer erfolgreichen Rezidivoperation entscheidende Prognosefaktoren waren.<sup>14</sup> Diese Ergebnisse konnten Iwase et al. bestätigen, wobei in dieser Analyse auch die schlechten Überlebensraten von nur 14 von 164 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv fünf Jahre nach einem ersten Rezidiv vorlagen.<sup>15</sup> Der häufigste Subtyp des Ovarialkarzinoms ist mit über der Hälfte der Fälle das high-grade seröse Ovarialkarzinom.<sup>3</sup> Die Arbeitsgruppe um Dao et al. hat daher ihre Analyse mit Langzeitüberlebenden mit Eierstockkrebs auf diese Kohorte beschränkt.<sup>16</sup> Von den insgesamt 203 Patientinnen wurden 92,3 % in den fortgeschrittenen FIGO-Stadien III/IV diagnostiziert. Knapp die Hälfte der Patientinnen hatte kein Rezidiv, wobei fast ein Drittel mehr als zwei Rezidive entwickelt hatte. Fast alle Patientinnen hatten auf eine platinbasierte Chemotherapie angesprochen (96,5 %), was dies als wichtigen Prognosefaktor bestätigt. Eine epidemiologische Arbeit aus Kanada mit 1421 Ovarialkarzinompatientinnen und einem Follow-up von 12 Jahren konnte Assoziationen von einem längeren Überleben mit der Parität, der Anzahl an ovulatorischen Zyklen, Rauchen und BMI vor Diagnose finden.<sup>17</sup> So wird ein leichtes Übergewicht als positiver prognostischer Faktor beschrieben. In dieser kanadischen Arbeit waren in der Gruppe der Überlebenden 45,9 % Raucher im Vergleich zu der Gruppe der verstorbenen Ovarialkarzinompatientinnen, in der 52,7 % geraucht hatten.<sup>17</sup> Die Einnahme

von oralen hormonellen Antikontrazeptiva und auch Schwangerschaften sind mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert. Dies konnte jedoch für weitere potenzielle hormonelle Einflussfaktoren wie z.B. der Zeitpunkt von Menarche und Menopause, Stillzeiten und Infertilität nicht gezeigt werden.<sup>17</sup>

Auch Komorbiditäten und die Einnahme von bestimmten Komedikationen wurden in der Literatur als Prognosefaktoren diskutiert. In einer Studie mit 642 Ovarialkarzinompatientinnen hatten 11,2 % einen Diabetes mellitus Typ 2. Patientinnen ohne die Diagnose Diabetes lebten signifikant länger als Patientinnen mit Diabetes.<sup>18</sup> In einer dänischen Registerstudie wurden neben dem Vorliegen einer Komorbidität als Prognosefaktor auch der Allgemeinzustand („ECOG Performance Status“), Alter, Tumorstadium, Resttumor und Histologie als Prognosefaktoren bestätigt.<sup>19</sup> Bezüglich der Rolle von Betablockern, Metformin und Statinen gibt es widersprüchliche Ergebnisse.<sup>20-24</sup> Eine große Meta-Analyse mit mehr als 20.000 Ovarialkarzinompatientinnen konnte keine Korrelation zwischen der Einnahme von Betablockern und dem Gesamtüberleben feststellen, während Gonzalez et al. sogar eine negative Assoziation fanden.<sup>21,22</sup> Im belgischen Krebsregister wurde ein möglicher Zusammenhang einer Statineinnahme und dem Überleben bei Ovarialkarzinompatientinnen untersucht. Hier konnte ein Vorteil gefunden werden für die Patientinnen, die Simvastatin oder Rosuvastatin eingenommen hatten.<sup>23</sup> Eine koreanische Studie auf Basis von Krankenkassendaten mit 866 Ovarialkarzinompatientinnen, von denen 101 Patientinnen Metformin einnahmen, fand zwar eine positive Korrelation zwischen Metformin-Einnahme und Gesamtüberleben, jedoch nicht in Bezug auf das Krebs-spezifische Überleben.<sup>24</sup> Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ergebnisse können die genannten Komedikationen nicht als Prognosefaktoren für das Ovarialkarzinom angesehen werden. Es lohnt sich jedoch das Thema Medikation bei Ovarialkarzinompatientinnen genauer anzuschauen. Wie bereits beschrieben liegt das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 69 Jahren.<sup>2</sup> Komorbiditäten wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes sind in dieser Altersgruppe häufig. Da ist es nicht verwunderlich, dass auch Polypharmazie und damit verbunden Arzneimittelaktionen eine Rolle bei älteren Krebspatienten spielen. Eine britische Studie hat das Thema Medikation in der Onkologie untersucht und konnte zeigen, dass bei 112 onkologischen Patienten die mediane Medikationsanzahl bei sieben Medikamenten lag.<sup>25</sup> Polypharmazie wird definiert als die gleichzeitige Einnahme von  $\geq$  fünf Medikamenten, was demnach in der zitierten Studie bei einem Großteil der Patienten der Fall war. Das Thema spielt auch in der gynäkologischen

Onkologie eine wichtige Rolle. Polypharmazie ist assoziiert mit einer höheren Mortalität in den ersten sechs Monaten nach der Diagnose Eierstockkrebs, wie eine Dänische Registerstudie mit 3795 Patientinnen zeigte.<sup>26</sup> Daten zu Langzeitüberleben und Polypharmazie gibt es bisher nicht.

Bezüglich pathologischer Aspekte sind wie bereits beschrieben die Histologie und das Grading als Prognosefaktoren bekannt. Low-grade Karzinome sind assoziiert mit einem längeren Gesamtüberleben im Vergleich zu den high-grade Karzinomen.<sup>27</sup> Morphologische Analysen in unserer Arbeitsgruppe konnten keinen Unterschied bzgl. Morphologie und ki67 als Zellteilungs-/Tumorstadiumsmarker zwischen Langzeitüberlebenden und einer Kontrollgruppe (Progressionsfreies Überleben < drei Jahre) zeigen.<sup>28</sup> Das Akute-Phase-Protein CRP und die Thrombozytenzahl als Surrogatmarker für den Interleukin-6-Pathway wurden ebenfalls als Prognosefaktoren beschrieben.<sup>29-32</sup> Eine Thrombozytose ist mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet.<sup>32</sup>

#### 1.4 Genetische und immunologische Prognosefaktoren

Neben den klinischen und pathologischen Faktoren wird auch nach molekularen und immunologischen Herausstellungsmerkmalen für Langzeitüberleben gesucht. In der Arbeit von Dao et al. wird eine BRCA-Mutation als möglicher prognostischer Faktor diskutiert. Fast die Hälfte der Langzeitüberlebenden im Kollektiv von Dao et al. hatten eine nachgewiesene BRCA-Mutation.<sup>16</sup> Eine israelische Studie konnte zeigen, dass eine BRCA-Mutation in den ersten fünf Jahren nach der Diagnose mit einem längeren Überleben assoziiert ist. Diese Assoziation konnte jedoch nach mehr als fünf Jahren nach der Erstdiagnose nicht mehr nachgewiesen werden.<sup>33</sup> Jochumsen et al. identifizierten ein Panel von 14 Genen (z.B. RPS10, TSPAN13, CPT1A, FYN) als prädiktive Marker für Langzeitüberleben.<sup>34</sup> Dieses Panel konnte von Berchuk et al. erfolgreich validiert werden mit sieben der 14 beschriebenen Gene.<sup>35</sup> In einer großen Analyse mit 60 Langzeitüberlebenden konnte gezeigt werden, dass Langzeitüberleben mit multiplen Alterationen in DNA-Reparaturgenen assoziiert ist.<sup>36</sup> Die Arbeitsgruppe um Stur et al. führte molekulare Analysen auf RNA-, DNA- und Protein-Ebene durch und konnte unterschiedliche Genaktivität in elf Genen bei Langzeitüberlebenden und Kurzüberlebenden finden. In dieser Arbeit zeigte sich zudem, dass das Transmembranprotein 62 (TMEM62) bei Langzeitüberlebenden häufiger exprimiert und im Mausmodell die Überexpression von TMEM62 mit einer geringeren Tumorlast assoziiert war. Auch wurden höhere Raten an

follikulären T-Helferzellen bei Langzeitüberlebenden detektiert.<sup>37</sup> In unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass eine Überexpression von VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) assoziiert war mit Langzeitüberleben ohne Rezidiv im Vergleich zu Patientinnen, die innerhalb der ersten 6-36 Monate nach Primärtherapie ein Rezidiv entwickelten.<sup>38</sup>

### 1.5 Lebensqualität und Symptome als Prognosefaktoren

Neben den genannten klinischen, pathologischen und molekularen Prognosefaktoren wurden inzwischen auch die Lebensqualität und Symptome wie Fatigue als potenzielle Prognosefaktoren untersucht. Wenzel et al. konnten zeigen, dass die Lebensqualität bereits während der primären Chemotherapie mit Langzeitüberleben assoziiert ist. In dieser Arbeit wird die Lebensqualität von 260 Langzeitüberlebenden (definiert als ein Überleben > acht Jahre) mit Patientinnen, die weniger als fünf Jahre überlebt haben, verglichen. Bereits zum vierten Zyklus der primären Chemotherapie war eine höhere Lebensqualität verbunden mit einem längeren Überleben.<sup>39</sup> Der Zusammenhang von einer höheren Lebensqualität mit einem längeren Überleben konnte auch für Cervixkarzinompatientinnen gezeigt werden.<sup>40</sup> Die sogenannte Symptom Benefit-Arbeitsgruppe der internationalen Studiengruppe GCI (Gynecologic Cancer Intergroup) hat ebenfalls die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den EORTC-Fragebögen „QLQ-C30“ und „Ovar 28“, als möglichen Prädiktor für das progressionsfreie und Gesamtüberleben untersucht. In dieser Arbeit wurden der allgemeine Gesundheitszustand und mehrere Lebensqualitätsdomänen (physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) als signifikante Prädiktoren für das Überleben mit einem Ovarialkarzinomrezidiv in einer multivariaten Analyse bestätigt.<sup>41</sup> Assoziationen von einzelnen Symptomen, wie z.B. Fatigue, nicht nur mit der Lebensqualität, sondern auch mit dem progressionsfreien und dem Gesamtüberleben konnten in der Meta-Analyse mit 43 onkologischen Studien gezeigt werden.<sup>42</sup> Der Zusammenhang zwischen einzelnen Symptomen mit dem Überleben ist klinisch besonders interessant, weil sich viele Symptome therapieren lassen und sich so nicht nur die Lebensqualität der Patientinnen verbessern lässt, sondern möglicherweise auch das Überleben beeinflusst werden kann.

### 1.6 Langzeitüberleben – „Geheilt, aber nicht gesund?“

Langzeitüberlebende mit Ovarialkarzinom haben zwar definitionsgemäß seit mehr als fünf Jahren ein Ovarialkarzinom überlebt, sie sind aber nicht unbedingt geheilt.<sup>7</sup> Zu der Gruppe der

Langzeitüberlebenden zählen sowohl Patientinnen, die kein Rezidiv entwickelt haben, Patientinnen, die Rezidive entwickelt haben als auch Patientinnen, die sich aktuell in einer Krebstherapie befinden wie z.B. einer Erhaltungstherapie.<sup>7</sup> Langzeitüberlebende mit Rezidiven machen knapp die Hälfte dieser Gruppe aus und sind häufig massiv vorbehandelt mit vielen Chemotherapie-Linien. Darüber hinaus leiden viele Langzeitüberlebenden noch an Tumor- und Therapie-assoziierten Symptomen, den sogenannten Langzeitnebenwirkungen, wie z.B. Fatigue, Polyneuropathie oder Lymphödemen mit einem erheblichen Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität.<sup>43</sup> Langzeitüberlebende suchen deutlich häufiger Mediziner auf als eine altersgematchte Allgemeinbevölkerung.<sup>44</sup> Des Weiteren bestehen ein höheres Risiko für Zweitkarzinome und für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, was vielen Patientinnen nicht bewusst ist.<sup>45,46</sup> Daher empfiehlt die Leitlinie „maligne Ovarialtumoren“ auch die zweijährliche Mammographie nach einer Ovarialkarzinom-Erkrankung.<sup>3</sup> Die Krebserkrankung und die damit verbundenen Untersuchungen und Therapien standen bzw. stehen für die Langzeitüberlebenden klar im Fokus, so dass z.B. die Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen wie z.B. der Gesundheitscheck-up in der Allgemeinmedizin aber auch Impfungen regelmäßig in den Hintergrund rücken und nicht in Anspruch genommen werden. Eine spezialisierte Versorgung, die neben der Tumornachsorge mit dem Fokus der Rezidiv-Erkennung, die meist nur in den ersten fünf Jahren nach der Krebsdiagnose stattfindet, auch die Therapie von Langzeitnebenwirkungen und die (sekundäre/tertiäre) Prävention thematisiert, gibt es für Langzeitüberlebende in Deutschland bisher nicht. Dies kann zu Chronifizierungen der Tumor-/Therapie-assoziierten Symptome, unnötigen Doppeluntersuchungen durch von den Patientinnen selbstgesteuerte Arztkontakte und fehlende Inanspruchnahme von medizinisch sinnvollen Vorsorgeuntersuchungen bzw. Maßnahmen führen. Kenntnisse über den Gesundheitszustand, Langzeitnebenwirkungen und weitere Bedürfnisse der Langzeitüberlebenden sind jedoch die Basis für die Entwicklung von spezialisierten Survivorship-Programmen, um die aktuelle Versorgungslücke zu schließen und die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern.

## 1.7 Zielsetzung

Dank des medizinischen Fortschrittes wächst die Gruppe von sogenannten Langzeitüberlebenden auch nach einem Ovarialkarzinom, so dass das Thema „Survivorship“ nun auch bei Eierstockkrebs sowohl im klinischen Alltag als auch in der Wissenschaft in den Fokus gerückt ist. Diese Patientinnengruppe ist bisher jedoch nur wenig wissenschaftlich untersucht worden. Vor diesem Hintergrund soll in dieser Habilitationsschrift diese wachsende Patientinnengruppe charakterisiert werden im Hinblick auf Prognosefaktoren, aber auch auf medizinische Probleme, die bei Langzeitüberlebenden noch fortbestehen, mit dem Ziel, die medizinische Versorgung nicht nur von Langzeitüberlebenden mit Ovarialkarzinom zu verbessern, sondern die Erkenntnisse auch in die allgemeine Krebsnachsorge nach Ovarialkarzinom einfließen zu lassen. Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Zielsetzungen bzw. Hauptthemen für diese Habilitationsschrift:

1. Analyse von klinischen und chirurgischen Prognosefaktoren für Langzeitüberleben mit Ovarialkarzinom
2. Evaluation des Stellenwerts von Polypharmazie als weiterer klinischer Prognosefaktor
3. Nebenwirkungen bzw. Symptome als Prognosefaktoren am Beispiel von Schmerz
4. Nebenwirkungen bzw. Symptome als Prognosefaktoren am Beispiel von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV)
5. Langzeitüberleben mit Eierstockkrebs – „Geheilt, aber nicht gesund“
6. Zweitkarzinome bei Langzeitüberlebenden mit Ovarialkarzinom

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1 Einfluss von klinischen und chirurgischen Faktoren sowie des Tumorbefallmusters als Prognosefaktoren für Langzeitüberleben mit Ovarialkarzinom

Baum J, Braicu EI, Hunsicker O, Vergote I, Concin N, Van Nieuwenhuysen E, Feldheiser A, Achimas-Cadariu P, Darb-Esfahani S, Berger A, Fetica B, Mahner S, Papadia A, Wölber L, Gasparri ML, Vanderstichele A, Benedetti Panici P, Mueller MD, Ruscito I, **Woopen H\***, Sehouli J\*. Impact of clinical factors and surgical outcome on long-term survival in high-grade serous ovarian cancer: a multicenter analysis. Int J Gynecol Cancer. 2021 May;31(5):713-720

doi: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002023>

\*HW und JS: geteilte Seniorautorenschaft

Trotz der hohen Mortalitätsrate bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade serösem Ovarialkarzinom überleben zunehmend mehr Ovarialkarzinompatientinnen länger als fünf Jahre und gelten damit als sogenannte Langzeitüberlebende. Über diese seltene Patientinnengruppe ist bisher wenig bekannt. Die typischen Prognosefaktoren wie Alter, FIGO-Stadium und makroskopische Tumorfreiheit nach zytoreduktiver Operation können Langzeitüberleben mit Ovarialkarzinom nicht hinreichend erklären. Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung von Langzeitüberlebenden im Hinblick auf klinisch-pathologische Faktoren, Tumorausbreitung und Operation bei Erstdiagnose.

Langzeitüberleben in dieser Arbeit war definiert als ein Überleben von mindestens acht Jahren. Die Langzeitüberlebenden wurden in insgesamt sieben europäischen Zentren identifiziert: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinik Bern (Schweiz), Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinik Innsbruck (Österreich), Universitätsklinik Leuven (Belgien), Universitätsklinik Cluj Napoca (Rumänien) und Universitätsklinik Sapienza in Rom (Italien). Die Kontrollgruppe wurde ausschließlich in Berlin rekrutiert aus in der Tumorbank Ovarian Cancer ([www.toc-network.de](http://www.toc-network.de)) bei Erstdiagnose prospektiv eingeschlossenen Ovarialkarzinompatientinnen, die mindestens drei Monate und maximal drei Jahre überlebt haben. Innerhalb der Tumorbank Ovarian Cancer werden neben klinischen Daten auch das Tumorbefallmuster inkl. chirurgischer Komplexität mit dem System „Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer“, operative Methoden und Lokalisation von Tumorresten dokumentiert, so dass hier eine prospektive und gut dokumentierte

Kontrollkohorte zur Verfügung stand. Mit Hilfe des statistischen Programms „R“ (R project for Statistical Computing) wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt, um die beiden Gruppen 1:1 hinsichtlich der drei wichtigsten Prognosefaktoren Alter, FIGO-Stadium und makroskopischer Tumorfreiheit matchen zu können. Die klinisch-pathologischen und operativen Charakteristika wurden für die multizentrische Langzeitüberleben-Gruppe untersucht, während das Tumorbefallmuster nur mit der Charité-Kohorte ausgewertet wurde, da nur für diese innerhalb der Tumorbank die Daten vorlagen.

Insgesamt konnten 131 Langzeitüberlebende und 145 Kontrollpatientinnen identifiziert werden. Das mediane Alter unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (55 vs. 61 Jahre,  $p=0,058$ ). Jedoch war die Ovarialkarzinomdiagnose bei den Langzeitüberlebenden häufiger in einem früheren FIGO-Stadium gestellt worden (40 vs. 11 Patientinnen mit FIGO IA-IIIa,  $p<0,001$ ) und es lag seltener mehr als 500 ml Aszites bei Erstdiagnose vor (Odds Ratio (OR) 0,14; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,07-0,27;  $p<0,001$ ). Die Langzeitüberlebenden sprachen häufiger auf eine platinbasierte Therapie an ( $p<0,001$ ), entwickelten seltener Rezidive ( $p<0,001$ ) und konnten häufiger makroskopisch tumorfrei operiert werden (OR 3,45; 95 % KI 2,02-6,02;  $p<0,001$ ). Der Tumormarker CA125 unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Bezüglich der Operationsmethoden waren Darmresektionen in der Kontrollgruppe häufiger (OR 0,27; 95% KI 0,15-0,45;  $p<0,001$ ). In der Charité-Kohorte fanden sich 69 Langzeitüberlebende und die 145 Kontrollpatientinnen für die Analysen des Tumorbefallmusters. Das mittlere Abdomen (Level II „Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer“ (IMO)) und das obere Abdomen (Level III nach „IMO“) waren häufiger bei Kontrollpatientinnen befallen (jeweils  $p<0,001$ ). Auch fanden sich ein höherer Erkrankungsscore und ein höherer chirurgischer Komplexitätsscore in der Kontrollgruppe (jeweils  $p<0,001$ ).

Nach Propensity Score Matching für Alter, FIGO-Stadium und makroskopischer Tumorfreiheit im multizentrischen Kollektiv verblieben 95 Patientinnen pro Gruppe. In der multivariaten Analyse wurde das Ansprechen auf die platinbasierte Therapie als positiver Prognosefaktor bestätigt (OR 6,15; 95 % KI 2,06-23,08;  $p=0,002$ ) während Entwicklung eines Rezidivs (OR 0,12; 95 % KI 0,05-0,27;  $p<0,001$ ) und Aszites bei Erstdiagnose (Aszites > 500ml: OR 0,31; 95 % KI 0,11-0,83) als negative Prognosefaktoren für Langzeitüberleben bestätigt wurden. Nach dem Matching erwies sich eine Darmresektion nicht mehr als prognostischer Faktor in der multivariaten Analyse. In der Charité-Kohorte standen nach dem Matching noch 48

Patientinnen pro Gruppe zur Verfügung. In der Analyse des Tumorbefallmusters war der Befall des oberen Abdomens (Level III nach „IMO“) weiterhin häufiger in der Kontrollgruppe ( $p=0,024$ ). Der Krankheitsschwere-Score und der chirurgische Komplexitätsscore unterschieden sich nach dem Matching zwischen den Gruppen nicht mehr.

Die wichtigsten begünstigenden Prognosefaktoren für Langzeitüberleben waren ein niedriges FIGO-Stadium, die makroskopische Tumorfreiheit und das Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie. Im Gegensatz dazu waren das Vorhandensein von Aszites bei Erstdiagnose, der Tumorbefall des oberen Abdomens und die Entwicklung eines Rezidivs die wichtigsten negativen Prognosefaktoren. Diese Arbeit unterstreicht, dass nicht einzelne (klinische) Faktoren für ein Langzeitüberleben mit Ovarialkarzinom entscheidend sind, sondern vielmehr ein holistischer Ansatz verfolgt werden sollte. Der Stellenwert von weiteren potenziellen klinischen Prognosefaktoren sowie tumorbiologischen Faktoren und Lebensqualitätsaspekten sollten zukünftig untersucht werden.

## 2.2 Polypharmazie als möglicher Prognosefaktor

**Woopen H**, Richter R, Ismaeel F, Chekerov R, Roots I, Siepmann T, Sehouli J. The influence of polypharmacy on grade III/IV toxicity, prior discontinuation of chemotherapy and overall survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016 Mar;140(3):554-8

doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.012>

Neben den klassischen klinischen Prognosefaktoren wird auch eine Assoziation von Komorbiditäten und Medikamenten wie z.B. Betablockern oder Metformin mit dem Überleben nach Ovarialkarzinom diskutiert. Komedikation und Polypharmazie sind in der Onkologie häufig. Polypharmazie birgt die Gefahr von potenziellen Wechselwirkungen und damit verbundenen vorzeitigen Therapieabbrüchen nicht nur bei Krebspatienten. Bei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie konnte bereits eine Assoziation von Polypharmazie mit einem schlechterem Gesamtüberleben gezeigt werden.<sup>47</sup> Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Einfluss von Polypharmazie auf Toxizitäten während der Chemotherapie, auf einen vorzeitigen Therapieabbruch und auf das Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu untersuchen.

Diese Arbeit wurde in Form einer Meta-Analyse durchgeführt basierend auf Patientinnendaten von drei multizentrischen randomisierten Phase II/III-Studien, die verschiedene Chemotherapie-Regime bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv untersuchten („TOWER-Studie“, „Topotecan Phase III Studie“, „Hector Studie“) und in denen die Daten zur Komedikation vorlagen.<sup>48-50</sup> Die Toxizitäten wurden nach den „Common Toxicity Kriterien“ des National Cancer Instituts in den USA klassifiziert. Mittels dem Software Programm SPSS Version 22 wurden die statistischen Analysen durchgeführt.

Diese Arbeit inkludiert 1213 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv mit einem medianen Alter von 62 Jahren bei Studieneinschluss. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (56,3 %) erfüllten die Kriterien einer Polypharmazie ( $\geq 5$  verschiedenen Medikamente neben der Krebs-spezifischen Therapie). Nur 9,1 % der Patientinnen nahmen keine Medikamente ein. Die häufigsten Medikamente waren Betablocker (211 Patientinnen, 17,4 %), Diuretika (163 Patientinnen, 13,4 %) und ACE-Hemmer (133 Patientinnen, 11,0 %). Die multivariate logistische Regression zeigte, dass eine zunehmende Anzahl an Medikamenten mit Toxizitäten während der Chemotherapie nach Adjustierung für Alter, FIGO-Stadium, Histologie, BMI, Anzahl an Rezidiven, Anzahl der bereits verabreichten Chemotherapiezyklen und Studie

assoziiert war (OR 1,12;  $p < 0,001$ ). Dies konnte ebenfalls für die hämatologischen (OR 1,056;  $p < 0,001$ ) und nicht-hämatologischen Toxizitäten (OR 1,134;  $p < 0,001$ ) mit Ausnahme von Allergien gezeigt werden. Weitere multivariate logistische Regressionsanalysen zeigten, dass eine zunehmende Anzahl an zusätzlichen Medikamenten assoziiert war mit Dosisreduktionen (OR 1,041;  $p = 0,001$ ), jedoch nicht mit einem vorzeitigen Therapieabbruch (OR 0,916;  $p = 0,196$ ). Das mediane Gesamtüberleben in der Kohorte lag bei 19,7 Monaten. In einer multivariaten Cox-Analyse konnte keine Assoziation von Polypharmazie und Gesamtüberleben festgestellt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8 Monaten. Eine zunehmende Anzahl an Medikamenten war assoziiert mit einem längeren progressionsfreien Überleben sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ( $p = 0,007$ ).

Es konnte gezeigt werden, dass mit einer steigenden Anzahl von zusätzlichen Medikamenten die hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten zunehmen. Polypharmazie führte jedoch nicht zu vorzeitigen Therapieabbrüchen. Daher sollte Polypharmazie kein Grund per se sein, eine Chemotherapie oder Studienmedikation nicht zu verabreichen. Polypharmazie konnte nicht als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden, war jedoch mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert.

## 2.3 Nebenwirkungen bzw. Symptome als Prognosefaktoren am Beispiel von Schmerz

**Woopan H**, Richter R, Inci G, Alavi S, Chekerov R, Sehouli J. The prognostic and predictive role of pain before systemic chemotherapy in recurrent ovarian cancer: an individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO) of 1226 patients. *Support Care Cancer*. 2020 Apr;28(4):1997-2003

doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05000-y>

Neben den bereits beschriebenen klassischen klinischen sowie tumorbiologischen Prognosefaktoren konnte für Symptome wie Fatigue und Lebensqualität auch ein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben in der gynäkologischen Onkologie gezeigt werden. Schmerz ist eines der häufigsten Symptome bei Krebspatienten – 55 % der Krebspatienten geben Schmerzen während der Krebstherapie an und selbst bei Krebsüberlebenden leiden noch 38% an chronischen Schmerzen.<sup>51,52</sup> Inwiefern Schmerz als Symptom mit dem Gesamtüberleben von Patientinnen mit Eierstockkrebs assoziiert ist, sollte in dieser Arbeit evaluiert werden.

Diese Meta-Analyse basiert auf den individuellen Patientendaten von 1226 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die aus drei randomisierten multizentrischen Phase II/III Studien der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie („Topotecan phase III“, „Hector“ und „TRIAS“) stammen.<sup>48,50,53</sup> Der Lebensqualitätsfragebogen „QLQ-C30“ der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), der neben der Abfrage der Lebensqualität auch Symptome wie Schmerzen abfragt, war für insgesamt 952 Patientinnen verfügbar. Schmerzen wurden definiert ab einem Score von  $\geq 50$  in der Subskala für Schmerzen. Die statistische Datenanalyse wurde mit SPSS durchgeführt.

Bei einem Großteil der Patientinnen (84,7 %) lag die Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms vor und 83,0 % hatten ihr erstes Rezidiv zum Zeitpunkt der Studienteilnahme. Das mediane Alter lag bei 61 Jahren (Range: 25-84 Jahre). Insgesamt gaben 36,6 % (n=348) Schmerzen an. Eine analgetische Therapie erhielten 31 % in Form von Nicht-Opioid-Analgetika und 16 % in Form von Opioiden. Der ECOG Performance Status fiel signifikant geringer aus, wenn Schmerzen bestanden ( $p < 0,001$ ). Die anderen klinischen Parameter wie FIGO-Stadium, Grading, Histologie, Anzahl der Rezidive und das Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie unterschieden sich nicht. Schmerzen hatten einen

erheblichen negativen Effekt auf die globale Lebensqualität sowie auf die physischen, kognitiven, emotionalen und sozialen Funktionalitätsskalen im „QLQ-C30“ (alle  $p < 0,001$ ). Patientinnen mit Schmerzen gaben deutlich häufiger auch weitere Symptome an wie z.B. Fatigue, Schlafstörungen und gastrointestinale Symptome, gemessen sowohl mit den Subskalen des „QLQ-C30“-Fragebogens als auch mit den Common Toxicity Kriterien des National Cancer Institutes (CTC-AE). Das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit Schmerzen lag bei 18,2 Monaten (95 % KI 15,49-24,20) im Vergleich zu 22,0 Monaten bei Patientinnen ohne Schmerzen (95% KI 19,80-24,20). In einer multivariaten Cox-Regression konnte Schmerz als negativer Prognosefaktor bestätigt werden unabhängig von FIGO, Grading, Anzahl der Rezidive, BMI und Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie (Hazard Ratio (HR) 1,25; 95% KI 1,05-1,48;  $p=0,013$ ). Die Effizienz der Schmerztherapie hatte dabei einen Einfluss auf die Prognose. Das Überleben von Frauen mit Schmerzen trotz analgetischer Medikation lag im Median bei 15,0 Monaten im Vergleich zu 23,0 Monaten bei Patientinnen ohne Schmerzen (und ohne Medikation),  $p=0,004$ . Eine Assoziation mit dem progressionsfreien Überleben konnte nicht gefunden werden.

Dies ist die erste Arbeit, die Schmerzen als Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom untersucht hat. Schmerzen waren nicht nur mit einer schlechteren Lebensqualität und weiteren Symptomen assoziiert, sondern auch mit einem schlechteren Gesamtüberleben. Bei insuffizienter Schmerztherapie war das Überleben am schlechtesten. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, Ovarialkarzinom-Patientinnen dezidiert nach ihren Symptomen wie Schmerz zu fragen und diese adäquat zu behandeln, um sowohl die Lebensqualität als auch das Überleben zu verbessern im Sinne eines Best Supportive Care-Konzeptes.

## 2.4 Nebenwirkungen bzw. Symptome als Prognosefaktoren am Beispiel von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV)

**Woopan H**, Richter R, Chekerov R, Inci G, Alavi S, Grabowski JP, Sehouli J. Prognostic role of chemotherapy-induced nausea and vomiting in recurrent ovarian cancer patients: results of an individual participant data meta-analysis in 1213. Support Care Cancer. 2020 Jan;28(1):73-78

doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04778-1>

Trotz zahlreicher (inter)nationaler Leitlinien sind Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) häufige und von Patienten gefürchtete Nebenwirkungen mit einem erheblichen Effekt auf die Lebensqualität. Auch wurde eine Assoziation von CINV mit Dosisreduktionen und vorzeitigem Abbruch einer systemischen Therapie beschrieben. Ziel dieser Arbeit war es, die CINV als möglichen Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom zu untersuchen.

Für diese Meta-Analyse wurden individuelle Patientendaten aus drei multizentrischen randomisierten Phase II/III Studien der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie zusammengeführt („TOWER Studie“, „Topotecan phase III“, „Hector Studie“).<sup>48-50</sup> CINV wurde analog der Common Toxicity-Kriterien des National Cancer Institutes (CTC-AE) in fünf Schweregraden dokumentiert (0-IV). Für diese Arbeit wurden drei Gruppen definiert: (1) keine CINV, (2) CINV Grad I-II und (3) CINV Grad III-IV. Mit dem Statistikprogramm SPSS wurden logistische Regressionen und COX-Regressionen durchgeführt.

Insgesamt konnten 1213 Patientinnen mit Ovarialkarzinom identifiziert werden mit einem meist fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (86,3 % FIGO III/IV). Das mediane Alter lag bei 59 Jahren (Range: 21-83 Jahre). Bei Studieneinschluss hatte der Großteil das erste Rezidiv (86,4 %) mit Aszites in 30,6 % der Fälle. Übelkeit Grad I/II lag bei 54,5 % vor und Grad III/IV-Übelkeit bei 3,6 %. Erbrechen Grad I/II war bei 28,3 % dokumentiert und bei 2,7 % Grad III/IV. Keine Übelkeit und kein Erbrechen gaben 41,9% bzw. 68,9% der Studienteilnehmerinnen an. Eine Assoziation von CINV mit den klassischen Prognosefaktoren wie FIGO-Stadium, Grading, Histologie und Anzahl der Rezidive konnte nicht gefunden werden. Polypharmazie war sowohl mit Übelkeit als auch mit Erbrechen assoziiert ( $p < 0,001$  und  $p = 0,002$ ). CINV war weder mit Dosisreduktionen noch mit vorzeitigem Therapieabbruch assoziiert. Das progressionsfreie Überleben war sowohl bei Grad III/IV-Übelkeit als auch bei Grad III/IV-Erbrechen signifikant

schlechter – auch nach Adjustierung der Kovariablen Alter, ECOG Performance Status, in welcher Studie die Patientin teilgenommen hat, Anzahl der Chemotherapiezyklen, Anzahl der Rezidive und Ausmaß der Komedikationen (Hazard Ratio HR für Grad III/IV-Übelkeit 1,58; 95 % KI 1,14-2,20;  $p=0,023$  und HR für Grad III/IV-Erbrechen 1,67; 95 % KI 1,15-2,42;  $p=0,017$ ). Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patientinnen ohne Übelkeit bei 19 Monaten und bei Patientinnen mit Grad III/IV-Übelkeit bei 11 Monaten. Auch nach Adjustierung für die oben genannten Kovariablen blieb Übelkeit ein prognostischer Marker (HR für Grad III/IV-Übelkeit 2,35; 95 % KI 1,45-3,21). Patientinnen, die nicht an Erbrechen litten, überlebten im median 22 Monate im Vergleich zu einem medianen Gesamtüberleben von sechs Monaten bei Patientinnen mit Grad III/IV Erbrechen ( $p<0,001$ ). Die Cox-Regression bestätigte dieses Ergebnis (HR 2,93; 95% KI 1,92-4,49;  $p<0,001$ ).

In dieser Arbeit konnten Übelkeit und Erbrechen als unabhängige Prognosefaktoren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv identifiziert werden. Jedoch gab es keinen Zusammenhang mit Dosisreduktionen oder vorzeitigem Therapieabbruch. Nebenwirkungen wie CINV sollten nicht nur systematisch erfasst, sondern auch Leitlinien-konform therapiert werden, da diese nicht nur einen Effekt auf die Lebensqualität, sondern auch auf das Überleben haben.

## 2.5 Langzeitüberleben mit Eierstockkrebs – „Geheilt, aber nicht gesund?“

**Woopan H**, Keller M, Zocholl D, Mittelstadt S, Barretina-Ginesta MP, Heinzelmann V, Lafleur J, Kocián R, Baum J, Krabisch P, Achimas P, Vardar MA, Vergote I, Nasser S, Link T, Gil-Martin M, Zwimpfer TA, Leitner K, Jedryka M, Boxler T, Braicu EI, Sehouli S. Side Effects from Cancer Therapies and Perspective of 1044 Long-Term Ovarian Cancer Survivors – Results of Expression VI – Carolin meets HANNA – Holistic Analysis of Long-Term Survival with Ovarian Cancer: The International NOGGO, ENGOT, and GCIg Survey. *Cancers (Basel)*. 2023 Nov 15;15(22):5428  
doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15225428>

Dank medizinischer Fortschritte steigen die Überlebensraten mit Eierstockkrebs und die Zahl an sogenannten Langzeitüberlebenden nimmt zu. Die klassische Tumornachsorge erstreckt sich in der Regel auf die ersten fünf Jahre nach der Erstdiagnose mit einem Fokus auf die Erkennung eines Rezidivs. Danach gelten die Patientinnen oft als geheilt. (Langzeit-) Nebenwirkungen wie z.B. chronische Schmerzen, die einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität und potenziell auch das Überleben haben, werden nicht systematisch erfasst oder nicht suffizient therapiert. Mit dieser Arbeit sollte eine holistische Charakterisierung von Langzeitüberlebenden im Hinblick auf die bekannten Prognosefaktoren erfolgen und ihre fortbestehenden medizinischen Probleme charakterisiert werden mit dem Ziel die Versorgung dieser Patientinnengruppe zu verbessern.

Die internationale Umfrage „Expression VI – Langzeitüberleben mit Eierstockkrebs“ wurde initiiert von der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie an der Charité – Universitätsmedizin und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie. Nach einer Pilotphase wurde die Studie für die internationalen Studiengruppen geöffnet, die Teil der ENGOT (European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups) und der GCIg (Gynecologic Cancer Intergroup) sind, so dass die Umfrage für Langzeitüberlebende in insgesamt 14 Ländern verfügbar war. Langzeitüberleben wurde initial definiert als ein Überleben von mindestens acht Jahren nach der Erstdiagnose und später angepasst auf ein Überleben von mindestens fünf Jahren nach der Erstdiagnose analog den Empfehlungen der GCIg-Consensus-Empfehlung. Die „Expression VI“ ist als Fragebogen mit 68 Fragen konzipiert und wurde in den teilnehmenden Kliniken und Praxen aber auch bei Selbsthilfegruppen und Patientenveranstaltungen/-magazinen beworben. Für die statistische Analyse wurde das Programm „R 4.2.1“ verwendet.

In die Expression VI konnten 1044 Langzeitüberlebende mit Ovarialkarzinom eingeschlossen werden. Das mediane Alter der Teilnehmerinnen lag bei 68 Jahren. Knapp 60 % der Patientinnen wurden in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Fast die Hälfte (43,4 %) hatten ein Rezidiv entwickelt. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme erhielten 12,7 % eine Krebstherapie. Die Langzeitüberlebenden hatten im Median 11 Jahre (Range: 5-46 Jahre) überlebt. Mehr als die Hälfte der Frauen schätzten ihren Gesundheitszustand als sehr gut oder gut ein, während ein Fünftel einen schlechten oder sehr schlechten Gesundheitszustand angab. Der Gesundheitszustand nahm mit den Jahren wieder zu, das Level an Distress gemessen mit dem Distress-Thermometer zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen den Teilnehmerinnen, die 5-10 Jahre und >10 Jahre überlebt hatten. Circa die Hälfte der Langzeitüberlebenden berichtete von Langzeitfolgen, wie zum Beispiel Lymphödemen (37,7 %), Fatigue (23,9 %), Schmerzen (21,6 %), Polyneuropathie (16,9 %), gastrointestinalen Problemen (16,6 %) und Gedächtnisproblemen (15,5 %). Insbesondere Langzeitfolgen wie Fatigue, die neurologischen Langzeitnebenwirkungen und Übelkeit besserten sich mit den Jahren. Fatigue war assoziiert mit dem Vorliegen weiterer Langzeitnebenwirkungen wie neurologische Langzeitfolgen und Depressionen. Jüngere Patientinnen litten häufiger an einer Fatigue ( $p=0,06$ ), neurologischen Langzeitfolgen (Polyneuropathie:  $p<0,001$ ; Chemobrain:  $p=0,001$ ) und Distress ( $p=0,002$ ), während ältere Patientinnen tendenziell häufiger gastrointestinale Probleme angaben ( $p=0,06$ ). Auch der Rezidivstatus hatte Einfluss auf die Häufigkeit von Langzeitfolgen und auch Distress gemessen mit dem Distress-Thermometer. Sport und Ernährung wurde ein positiver Effekt von einem Großteil der Studienteilnehmerinnen zugeschrieben (80,8 % bzw. 91,3 %). Jedoch waren fast ein Drittel (29,6 %) nicht regelmäßig sportlich aktiv und nur die Hälfte (51,4 %) hatten ihre Ernährungsweise nach der Krebsdiagnose umgestellt. Ein Großteil der Studienteilnehmerinnen besuchte noch regelmäßig eine Nachsorgesprechstunde. Die in den Leitlinien empfohlene regelmäßige Mammographie nahmen nur die Hälfte der Patientinnen war.

Mit der Expression VI konnte die bisher weltweit größte multizentrische Kohorte mit Langzeitüberlebenden mit Eierstockkrebs aufgebaut werden. Die klinischen Charakteristika der Studienteilnehmerinnen bestätigen die bekannten Prognosefaktoren. Diese Analyse demonstriert die hohe Rate an Langzeitfolgen nach einem Median von elf Jahren nach der Erstdiagnose und unterstreicht die Notwendigkeit einer lebenslangen Nachsorge mit einem

Fokus auf Langzeitnebenwirkungen und der Adressierung von Präventions- bzw. Lifestyle-Aspekten wie zum Beispiel körperlicher Bewegung.

## 2.6 Zweitkarzinome bei Langzeitüberlebenden mit Eierstockkrebs

**Woopan H**, Rolf C, Braicu EI, Buttman-Schweiger N, Barnes B, Baum J, Pietzner K, Kraywinkel K, Sehoul J. Secondary malignancies in long-term ovarian cancer survivors: results of the 'Carolin meets HANNA' study. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 May;31(5):709-712

doi: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002155>

Eine weitere wichtige und vor allem gefährliche Langzeitfolge nach einer Ovarialkarzinom-Erkrankung ist die Diagnose eines Zweitkarzinoms. In der Literatur finden sich diesbezüglich vor allem Daten aus der pädiatrischen Onkologie. Eine große Analyse aus deutschen Krebsregisterdaten mit 47.650 pädiatrischen Krebsüberlebenden ergab, dass bei 8,3 % der Patienten ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde.<sup>54</sup> In der Erwachsenenonkologie und speziell zum Ovarialkarzinom gibt es nur sehr wenige Daten zu Zweitkarzinomen.

Ziel der nachfolgenden Arbeit war, die Rate und Art an Zweitkarzinomen bei Langzeitüberlebenden mit Ovarialkarzinom zu analysieren. In unserer prospektiven Eierstockkrebs-Tumorbank (Tumorbank Ovarian Cancer) konnten 225 Langzeitüberlebende nach Eierstockkrebs identifiziert werden. Innerhalb der Tumorbank werden nicht nur Gewebe, Blutproben und Aszites archiviert, sondern auch klinische Charakteristika und onkologische Verläufe dokumentiert. Die Langzeitüberlebenden wurden nach Möglichkeit darüber hinaus in die klinische Studie „Carolin meets HANNA – Holistic Analyses of LoNg-term survivors with ovariaN CAncer“ eingeschlossen. In dieser Studie werden neben den klinischen Charakteristika auch die Lebensqualität und Langzeitnebenwirkungen der Patientinnen erhoben. Die gewonnenen Daten wurden mittels dem Statistik-Programm SPSS deskriptiv ausgewertet.

Von den 225 Langzeitüberlebenden konnten insgesamt 36 Frauen (16 %) identifiziert werden mit mindestens zwei Karzinomerkrankungen. Diese Langzeitüberlebenden waren im Median 52,5 Jahre alt bei der Erstdiagnose Eierstockkrebs und hatten zum Großteil fortgeschrittene Ovarialkarzinome (60,0 % FIGO III/IV) mit einer high-grade serösen Histologie (in 88,6 %). Eine BRCA-Testung war bei elf Patientinnen erfolgt mit sieben nachgewiesenen BRCA1-Mutationsträgerinnen und einer BRCA2-Mutationsträgerin. Von diesen 36 Langzeitüberlebenden hatten 17 Frauen (7,6 %) die zweite maligne Tumorerkrankung *nach* dem Eierstockkrebs entwickelt. Die Diagnose des Zweitkarzinoms war im Median nach 6,5 Jahren nach der Ovarialkarzinomdiagnose erfolgt. Die häufigsten Zweitkarzinome waren Mammakarzinome (76,5 %). Die folgenden Zweitkarzinome betrafen jeweils eine Patientin

(5,9 %): Rektumkarzinom, Kolonkarzinom, Melanom, Lungenkarzinom, akute lymphatische Leukämie. Die Hälfte der Mammakarzinome wurden im Screening entdeckt (50%), 41,7 % durch die Patientinnen selbst.

Unsere Ergebnisse zeigen eine Zweitkarzinom-Rate von 7,6 % bei Langzeitüberleben mit Eierstockkrebs. Die Diagnose wurden im Median nach 6,5 Jahren gestellt. Dies unterstreicht zum einen den Stellenwert der zweijährlichen Mammographie bei Eierstockkrebspatientinnen und zum anderen, wie wichtig eine Nachsorge nach initialer Ovarialkarzinomdiagnose auch über die regulären fünf Nachsorgejahre hinaus ist.

## 3 Diskussion

In den hier zusammengefassten Arbeiten wurden unterschiedliche klinische Prognosefaktoren für Langzeitüberleben mit Ovarialkarzinom wie z.B. die makroskopische Tumorfreiheit, das Ansprechen auf die platinbasierte Therapie und das Vorliegen von Aszites evaluiert. Neben klassischen klinischen Charakteristika wurden auch die im Alter häufige Polypharmazie sowie häufige Symptome wie Übelkeit und Schmerzen als mögliche Einflussfaktoren auf die Prognose untersucht. Darüber hinaus wurden in den zusammengefassten Artikeln die noch bestehenden Langzeitnebenwirkungen wie z.B. Fatigue und Zweitkarzinome bei Langzeitüberlebenden analysiert mit dem Ziel, die Versorgung von Ovarialkarzinompatientinnen zu verbessern.

### 3.1 Klassische klinische Prognosefaktoren

Das FIGO-Stadium und das Erreichen der makroskopischen Tumorfreiheit waren in der ersten hier zusammengefassten Arbeit die wichtigsten Unterschiede zwischen den Langzeitüberlebenden und der Kontrollgruppe (Überleben <5 Jahre). Diese beiden Faktoren werden auch in der Literatur als die wichtigsten Prognosefaktoren beschrieben. Große Kohortenstudien konnten zeigen, dass es keine geeigneten Screeninguntersuchungen gibt, um Ovarialkarzinome schon in früheren Stadien zu entdecken, um das Überleben zu verbessern. In der großen britischen Studie „UKCTOCS“ wurden mehr als 200.000 postmenopausale Frauen randomisiert und verglichen, ob ein jährliches Ultraschallscreening mittels transvaginalem Ultraschall oder ein multimodales Screening mit zusätzlich Abnahme des Tumormarkers CA-125 die Sterblichkeit aufgrund eines Ovarialkarzinoms senken kann im Vergleich zu einer dritten Gruppe, die gar kein Screening erhielt. Die Studie fiel jedoch negativ aus, die Sterblichkeit konnte nicht gesenkt werden.<sup>55</sup> Das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose lässt sich daher durch Screeninguntersuchungen nicht beeinflussen. Die Qualität der Operation lässt sich jedoch maßgeblich durch die Erfahrung der Operateure und die Behandlung in einem ausgewiesenen Zentrum verbessern, damit so häufig wie möglich eine komplette makroskopische Tumorsektion erreicht wird, um das Überleben der Patientinnen zu verbessern.<sup>8</sup> Die Rate an R0-Resektionen lag vor dem Propensity Score Matching bei 87 % bei den Langzeitüberlebenden im Vergleich zu 55 % in der Kontrollgruppe. An dieser Stelle muss betont werden, dass alle Patientinnen in unserer multizentrischen Analyse in erfahrenen Zentren behandelt wurden. In der Gruppe der Langzeitüberlebenden lag deutlich seltener ein

Tumorbefall im Oberbauch vor und der Tumor hatte sich seltener auf Darm, Mesenterium, Zwerchfell, Omentum und auf die Bursa omentalis ausgebreitet. Dies bestätigt auch die höhere chirurgische Komplexität in der Kontrollgruppe, was sicherlich zu schlechteren Ergebnissen hinsichtlich der Operationsergebnisse geführt hat. Im Hinblick auf die angewandten Operationsmethoden gab es in unserer Analyse keine signifikanten Unterschiede. Vor dem Propensity Score Matching war die Rate an Darmresektionen höher in der Kontrollgruppe, was jedoch in der multivariaten Analyse nach dem Matching für Alter, FIGO-Stadium und R0-Resektion nicht mehr der Fall war. Darmresektionen beim Ovarialkarzinom werden in der Literatur als möglicher Prognosefaktor kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite kann eine Darmresektion die Wahrscheinlichkeit des Erreichens der makroskopischen Tumorfreiheit bei Darmbefall erhöhen.<sup>56</sup> Auf der anderen Seite besteht jedoch postoperativ ein höheres Risiko für Komplikationen, wie z.B. Anastomoseninsuffizienzen, und für Störungen der Darmflora mit Einfluss auf das (gastrointestinale) Immunsystem.<sup>57-59</sup> Im Gegensatz zu den Darmresektionen blieb der Tumorbefall des Oberbauches auch nach dem Matching ein signifikanter Faktor und impliziert, dass bereits die Tumorausdehnung bei Erstdiagnose einen wichtigen Faktor darstellt hinsichtlich der chirurgischen Komplexität, dem Erreichen der makroskopischen Tumorfreiheit und dem Tumorbefallmuster, wobei die Tumorbiologie hier mit zugrunde liegen kann. Passend hierzu lag in der Gruppe der Langzeitüberlebenden bei 45 % kein Aszites bei Erstdiagnose vor im Vergleich zu 20 % in der Kontrollgruppe. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit eines erfahrenen und interdisziplinären Operationsteams, da vor allem die Oberbauchchirurgie beim Ovarialkarzinom sehr komplex ist. Die regelmäßig durchgeführten Qualitätsanalysen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in Deutschland demonstrieren bei jeder Analyse den großen Überlebensvorteil von Patientinnen, die in Zentren behandelt wurden. Dies schließt auch die zweite Säule der leitliniengerechten Ovarialkarzinomtherapie in Form einer platinbasierten Chemotherapie ein.<sup>11</sup> In der vorliegenden Analyse hatten knapp 96 % der Langzeitüberlebenden auf die platinbasierte Chemotherapie angesprochen im Vergleich zu 65 % in der Kontrollgruppe. Hier könnte auch die höhere Rate an BRCA-Mutationen in der Gruppe der Langzeitüberlebenden eine Rolle gespielt haben, da diese mit einem Ansprechen auf Platin assoziiert ist.<sup>60</sup> BRCA-Mutationen liegen bei ca. 8-9 % der Ovarialkarzinompatientinnen vor.<sup>61</sup> In unsere Kohorte war bei 43 Langzeitüberlebenden eine genetische Testung erfolgt. Die Rate für BRCA1-Mutationen lag bei 35% und für BRCA2-Mutationen bei 12%, was deutlich höheren Raten entspricht. Es scheint in

den ersten Jahren tatsächlich einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit BRCA-Mutationen zu geben, der laut Kotsopoulos et al. jedoch langfristig nicht besteht.<sup>62</sup> Im Gegensatz dazu identifizierten Yang et al. eine BRCA-Mutation als positiven prognostischen Faktor für Langzeitüberleben mit Eierstockkrebs.<sup>63</sup> Neben den genannten klinischen Faktoren unterschied sich auch die Rate an Rezidiven deutlich – in der Kontrollgruppe hatten 85 % mindestens ein Rezidiv entwickelt, was den durchschnittlichen Rezidivraten in der Literatur von ca. 70-80 % entspricht, im Gegensatz zu nur 33 % der Langzeitüberlebenden. In der Analyse von Dao et al. hatten mehr als 50 % der langzeitüberlebenden Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom ein Rezidiv entwickelt. Allerdings lag in der Arbeit von Dao et al. eine deutlich niedrigere Komplettresektionsrate von nur 47% vor.<sup>16</sup> In unserer großen Expression VI-Studie mit 1044 Langzeitüberlebenden mit Ovarialkarzinom lag die Rezidivrate bei 43,4 %. Interessanterweise wurden 81,9 % zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs operiert passend zu den Ergebnissen der DESKTOP III-Studie, die einen Überlebensvorteil für die Patientinnen zeigen konnte, die im Rezidiv tumorfrei operiert werden konnten.<sup>5</sup>

Unsere Arbeit zeigt, dass Langzeitüberleben nicht nur von einzelnen Faktoren, sondern vielmehr von einer Kombination aus mehreren Faktoren abhängt. Es sollten daher nicht nur Prognosefaktoren innerhalb der Krebstherapie und Krebs-assoziierte Merkmale untersucht werden, sondern auch im Hinblick auf Komorbiditäten, Lebensqualität, Lebensstil und Tumorbiologie.

Ovarialkarzinompatientinnen sind in der Regel über 60 Jahre alt bei der Erstdiagnose. Komorbiditäten und Komedikation sind in der Altersklasse häufig. Für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus konnte bereits eine negative Assoziation mit dem Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinompatientinnen gefunden werden.<sup>18,19</sup> Auch für einzelne Medikamente wie z.B. Betablocker, Metformin und Statine als prognostisch günstige Komedikation wird ein Zusammenhang in der Literatur diskutiert.<sup>20-24</sup> Einschränkend muss hier jedoch erwähnt werden, dass alle bisher durchgeführten Analysen bzgl. potenziellen prognostischen Assoziationen zwischen Komorbiditäten und Komedikation nicht in Patientenkollektiven mit Langzeitüberlebenden durchgeführt wurden, sondern retrospektiv an Patientinnen mit sehr unterschiedlichen Überlebenszeiten. Der Einfluss von Polypharmazie auf das Überleben wurde von uns das erste Mal bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv untersucht. Polypharmazie ist bei onkologischen Patientinnen häufig und gefürchtet aufgrund

möglicher Wechselwirkungen von Komedikation, antineoplastischen Medikamenten und supportiven Medikamenten wie Laxantien und Antiemetika. In unserer Arbeit konnten wir in der Tat eine höhere Rate an Toxizitäten bei Patientinnen mit Polypharmazie finden, jedoch ohne Einfluss auf vorzeitigen Abbruch der Chemotherapie und auf das Gesamtüberleben. Diese Ergebnisse zeigen, dass Patientinnen mit Polypharmazie nicht per se eine Chemotherapie verwehrt bekommen sollten, jedoch intensiv betreut werden sollten im Hinblick auf die Toxizitäten. Eine Polypharmazie könnte auch Ausdruck einer suffizienten und gut abgestimmten Therapie von Komorbiditäten sein, die nicht außer Acht gelassen werden sollte bei Krebspatienten. Arora et al. haben die häufigsten Todesursachen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersucht.<sup>45</sup> In der Tat war das Ovarialkarzinom die häufigste Todesursache in den ersten 15 Jahren nach der Erstdiagnose.<sup>64</sup> Jedoch stiegen die Raten an Todesfällen durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Zweitkarzinome und externen Ursachen wie Stürze mit den Überlebensjahren nach der Diagnose an.<sup>45</sup> Vor allem für Patientinnen mit frühen Ovarialkarzinomen ist das Risiko, an anderen Todesursachen als an einem Ovarialkarzinom zu versterben höher.<sup>64</sup> Die Rate an kardiovaskulären Todesfällen bei Ovarialkarzinompatientinnen liegt höher als in der nach Alter gematchten Allgemeinbevölkerung.<sup>64</sup> Daher sollte neben der Krebstherapie und regulären Nachsorge die Behandlung von Komorbiditäten einen weiteren Fokus darstellen.

### 3.2 Lebensqualität und Symptome als Prognosefaktoren

Die Behandlung der Komorbiditäten in der Nachsorge sollte auch die Diagnostik und Behandlung von (Langzeit-)Nebenwirkungen miteinschließen. Gerade das Management von Nebenwirkungen wird von den Patienten als einer der Schwächen in der ambulanten onkologischen Versorgung bewertet.<sup>65</sup> Dies liegt unter anderem daran, dass Nebenwirkungen häufig vom medizinischen Personal unterschätzt werden. Dies trifft vor allem auf Nebenwirkungen wie Fatigue, Schmerzen und Übelkeit zu.<sup>66</sup> Diese Umstände haben zu der Entwicklung der sogenannten „patient-reported outcomes“, der „PRO's“, geführt, was bedeutet, dass die Patienten selbst ihre Outcome und Symptome einschätzen. Die meisten klinischen Studien sind zwar weiterhin gepowert auf das Überleben, doch gibt es kaum noch klinische Studien, die nicht die Lebensqualität als sekundären Endpunkt untersuchen. In der Regel werden gerade auch bei Therapiestudien die Nebenwirkungen sowohl vom medizinischen Personal als auch von den Patienten abgefragt und finden Eingang in die

Zulassungsdiskussionen von neuen Medikamenten. (Langzeit-)Nebenwirkungen haben nicht nur einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität, sondern auch auf das Überleben. So konnte in einer dänischen Studie mit 1588 Mammakarzinompatientinnen bereits gezeigt werden, dass die Patientinnen mit Fatigue ein kürzeres progressionsfreies und Gesamtüberleben aufwiesen.<sup>67</sup> Auch das Symptom Angst konnte als negativer Marker für das progressionsfreie Überleben identifiziert werden.<sup>67</sup> Erste Analysen, die den Einfluss der Lebensqualität auf das Gesamtüberleben untersucht haben, gibt es inzwischen auch für das Ovarialkarzinom. So konnte die Arbeitsgruppe von Wenzel et al. in einer prospektiven Ovarialkarzinomkohorte zeigen, dass eine schlechtere Lebensqualität bereits während der primären Chemotherapie assoziiert war mit einem kürzeren Überleben und die späteren Langzeitüberlebenden bereits zum Zeitpunkt des vierten Chemotherapie-Zyklus eine höhere Lebensqualität aufwiesen.<sup>39</sup> In der bereits erwähnten britischen Studie „UKCTOCS“ wurde untersucht, ob das Vorhandensein von bestimmten Symptomen bei Erstdiagnose mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist. Für diese Analyse wurden die 574 Frauen aus der Gruppe der Frauen, die kein Screening auf ein Ovarialkarzinom erhalten haben, sondern sich mit Symptomen ärztlich vorgestellt haben und letztlich ein Ovarialkarzinom hatten, selektiert. Tatsächlich hatten die Frauen, bei denen bei Erstdiagnose die Symptome Bauchschmerzen und Völlegefühl vorlagen, ein schlechteres Gesamtüberleben. Auch wurde das Überleben mit jedem weiteren Symptom zusätzlich negativ beeinflusst. Dies ist sicherlich auch dadurch bedingt, dass es in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auch eher zu einer entsprechenden Symptomatik kommt.<sup>68</sup> Im kalifornischen Krebsregister wurde die Lebensqualität von Langzeitüberlebenden mit Cervixkarzinom analysiert. Und auch in dieser Arbeit war die Lebensqualität ein positiver prognostischer Marker.<sup>40</sup> Innerhalb der NOGGO-Megadatenbank haben wir in zwei der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten die Symptome Schmerzen und Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) als Prognosefaktoren untersucht. In der Tat konnte auch in den multivariaten Cox-Regressionsanalysen die Symptome Schmerz und Übelkeit/Erbrechen als signifikante negative Prognosefaktoren identifiziert werden. Trotz bestehender Leitlinien für die Symptome Schmerz und CINV, wie z.B. der Leitlinie „Supportive Therapie in der Onkologie“ oder auch die Leitlinien der MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) leiden viele onkologische Patientinnen noch unter diesen Nebenwirkungen/Symptomen.<sup>69,70</sup> So wurde bei 54,5 % der Patientinnen eine Grad I/II-Übelkeit und bei 3,6 % eine Übelkeit Grad III/IV

entsprechend den CTC-AE-Kriterien (Common-Toxicity-Criteria des National Cancer Institutes) dokumentiert. Zu Grad I/II-Erbrechen kam es bei 28,3 % und bei 2,7 % zu Grad III/IV-Erbrechen. Patientinnen ohne Erbrechen überlebten im Median 22 Monate nach Studieneinschluss im Vergleich zu einem medianen Gesamtüberleben von sechs Monaten bei Ovarialkarzinompatientinnen mit Grad III/IV-Erbrechen. Auch Schmerzen gaben noch mehr als ein Drittel der Patientinnen bei Studieneinschluss an. Knapp ein Drittel der Patientinnen erhielt Nicht-Opioid-haltige Schmerztherapie, während 16 % mit Opioiden therapiert wurden. Die Schmerzen hatten einen deutlichen Einfluss auf den Allgemeinzustand (ECOG Performance Status), die globale Lebensqualität und die meisten Lebensqualitäts-Domänen (körperlich, kognitiv, emotional und sozial). Auch Fatigue, CINV, Schlafstörungen und gastrointestinale Beschwerden waren bei Patientinnen mit Schmerzen häufiger. In unserer Analyse waren Schmerzen nicht nur ein prognostischer Marker für das Gesamtüberleben, sondern wir konnten auch zeigen, dass die Frauen, die trotz einer Schmerzmedikation noch Schmerzen hatte, am kürzesten überlebten. Diese Ergebnisse suggerieren, dass eine adäquate Analgesie auch einen Einfluss auf das Überleben hat, und unterstreichen die wichtige Rolle der supportiven Therapie in der onkologischen Versorgung. Auch bei Patienten mit Bronchial- und Kolorektalkarzinom wurde das Symptom Schmerzen als prognostischer Marker bestätigt.<sup>71</sup> Neben Schmerzen, CINV und Fatigue gibt es auch Daten für weitere Symptome wie Dyspnoe und Appetitverlust als Prognosefaktoren in der Onkologie, wie eine kanadische Studie mit einem Kollektiv mit 7417 Krebspatienten zeigen konnten.<sup>72</sup> In dieser Arbeit konnte auch die Lebensqualität als prognostischer Faktor bestätigt werden. Die Lebensqualität und vor allem auch die Symptome der Patienten sollten daher während der Therapie aber auch in der Nachsorge systematisch z.B. mit Hilfe von Fragebögen abgefragt werden, um nicht nur die Lebensqualität, sondern potenziell auch das Überleben zu verbessern. Natürlich wäre es wünschenswert, dass es gar nicht erst zu Nebenwirkungen bzw. zu möglichst wenig Nebenwirkungen kommt. Hier spielt zum Beispiel der Selektionsprozess eine Rolle. Es ist bereits bekannt, dass Ovarialkarzinompatientinnen, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung „frail“, also gebrechlich und in einem schlechten Allgemeinzustand sind, auch häufiger Komplikationen nach der Primäroperation erfahren.<sup>73</sup> Daher werden inzwischen an den meisten gynäkologischen Krebszentren sogenannte Frailty-Scores präoperativ erhoben. Diese beinhalten neben dem Alter und ECOG-Score auch Komorbiditäten, den Ernährungsstatus und kognitive Tests. Mit diesem Wissen wird nun versucht durch eine

sogenannte Prärehabilitation die Frailty präoperativ zu verbessern und damit die intra- und postoperativen Komplikationen zu senken.<sup>74</sup> Zur Prärehabilitation gehören zum Beispiel die Optimierung der Ernährungssituation und der physikalischen Aktivität, die sich später auch in der Nachsorge und im Survivorship Kontext, z.B. in der Behandlung von Langzeitnebenwirkungen wie Fatigue, wiederfinden. Ein weiteres Beispiel für einen Selektionsprozess in der Therapie des Ovarialkarzinoms im Hinblick auf die Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen ist die Lymphonodektomie. So beinhaltete die Primäroperation bis zu den Ergebnissen der LION-Studie eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie mit der Konsequenz von hohen Lymphödem-Raten bei den Patientinnen, die in 20% der Fälle auch chronifizierten.<sup>75</sup> Die LION-Studie konnte zeigen, dass eine systematische Lymphonodektomie bei Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien, bei denen die Lymphknoten makroskopisch unauffällig erschienen und bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte, nicht mit einem längeren progressionsfreien oder Gesamtüberleben einherging, jedoch mit einer höheren postoperativen Komplikationsrate.<sup>76</sup> Dies hat zu einem Umdenken in der operativen Therapie geführt und es bleibt abzuwarten, welche weiteren Ansätze es geben wird, um langfristige Therapiefolgen zu reduzieren und damit auch langfristig die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern.

### 3.3 Langzeitüberleben – Langzeitnebenwirkungen und Prävention mit Implikationen für eine multidimensionale Nachsorge

Gerade in der Nachsorge von Ovarialkarzinompatientinnen liegt der Fokus auf der Erkennung von potenziellen Rezidiven, da 70-80 % der Karzinome rezidivieren. Jedoch hat selbst jede zweite Langzeitüberlebende nach einem medianen Überleben von 11 Jahren (Range: 5–46 Jahre) noch mindestens ein Tumor- bzw. Therapie-assoziiertes Symptom wie wir in der internationalen Umfrage Expression VI mit 1044 Langzeitüberlebenden mit Ovarialkarzinom aus 14 Ländern zeigen konnten. Die häufigsten Symptome waren hierbei Lymphödeme (38 %), Fatigue (24 %), Schmerzen (22 %), Polyneuropathie (17 %), gastrointestinale Symptome (17 %) und Gedächtnisprobleme (16 %). Einige Symptome verbessern sich zwar mit den Jahren nach der Diagnose, jedoch hat selbst zehn Jahre nach der Diagnose noch mehr als jede fünfte Langzeitüberlebende Fatigue und chronische Schmerzen. Auch die Distress-Level der Patienten waren weiterhin hoch in diesem Kollektiv und unterschieden sich nicht zwischen Patientinnen, die mehr als fünf Jahre im Vergleich zu mehr als zehn Jahren überlebt haben.

Jüngere Patientinnen gaben häufiger Langzeitnebenwirkungen wie Fatigue, Gedächtnisprobleme und Distress an. Des Weiteren litten die Patientinnen häufig auch an mehr als nur einer Spätfolge. Vor allem das Vorliegen einer Fatigue war assoziiert mit weiteren Spätfolgen wie kognitiven Einschränkungen, Polyneuropathie, Depression und gastrointestinalen Beschwerden.<sup>76</sup> Dies ist vor allem therapeutisch interessant und kann als Ausdruck des multidimensionalen bio-psychozialen Konzeptes von Krankheit der WHO gesehen werden. Ähnlich hohe Raten an Langzeitnebenwirkungen zeigt auch eine aktuelle Analyse des Patientinnen-Netzwerks IGCAN der „International Gynecologic Cancer Society“ mit 408 gynäko-onkologischen Patientinnen aus 34 Ländern. Insgesamt gaben 60 % der Patientinnen Langzeitnebenwirkungen an, wobei nur 50 % über mögliche Spätfolgen aufgeklärt worden waren und auch nur 28 % bei der Behandlung von Spätfolgen unterstützt wurden. Einen „Survivorship Care Plan“ als Ausdruck einer holistischen Nachsorge hatten nur 22 %.<sup>77</sup> Interessanterweise erhielten innerhalb unserer Studie Expression VI fast alle Patientinnen noch eine reguläre Nachsorge. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Umfrage nicht nur über die Selbsthilfegruppen und Online-Studienportale, sondern auch über die internationalen Krebszentren verteilt wurden. Auch ist es denkbar, dass aufgrund der Vielzahl der Probleme und der hohen Rezidivrate in unserem Kollektiv die Patientinnen noch an die Nachsorge angebunden sind. Allerdings bedeutet dies auch, dass trotz einer Nachsorge eine Vielzahl an medizinischen und psychologischen Problemen noch besteht, die nicht suffizient adressiert werden und einer besseren Versorgung bedürfen. Aufgrund des breiten Spektrums an Langzeitnebenwirkungen ist es wünschenswert, dass die Patientinnen in einem interdisziplinären und transprofessionellen Netzwerk betreut werden, zum Beispiel in Form von spezialisierten Survivorship-Sprechstunden. Hierbei geht es nicht nur um das Erkennen von Rezidiven und die Diagnostik bzw. Therapie von Langzeitnebenwirkungen, sondern auch um das Thema Prävention. In unserer Kohorte mit 1044 langzeitüberlebenden Ovarialkarzinompatientinnen waren 70,4 % regelmäßig körperlich aktiv und mehr als 80 % glaubten, dass sie ihren Krankheitsverlauf positiv durch Sport beeinflussen können. Es gibt in der Tat eine hohe Evidenz für die Verbesserung von Langzeitnebenwirkungen durch regelmäßige physische Aktivität zum Beispiel bei Fatigue und Depression.<sup>78</sup> Sport kann jedoch nicht nur die Lebensqualität verbessern, sondern spielt auch eine große Rolle in der Primär- bzw. Sekundärprävention. Wie bereits oben beschrieben ist die Rate an kardiovaskulären Erkrankungen bei Krebspatienten höher als in der Alters-gematchten Allgemeinbevölkerung

und steigt mit den Jahren nach der Krebsdiagnose kontinuierlich an.<sup>46</sup> Neben der Motivation zu einem gesunden Lebensstil mit regelmäßiger körperlicher Aktivität und einer gesunden Ernährung spielt hier auch die Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen eine wichtige Rolle. Hier geht es zum Beispiel um den dreijährlichen Gesundheits-Check-up („Check-up 35“) mit dem Ziel, vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Für Patientinnen mit Endometriumkarzinom konnte bereits gezeigt werden, dass sie mit einem metabolischen Syndrom eine schlechtere Lebenserwartung haben im Vergleich zu den Patientinnen ohne metabolisches Syndrom. Eine schlechtere Prognose hatten hier bereits Patientinnen mit einer Hypercholesterinämie.<sup>79</sup> Zu einem gesunden Lebensstil gehört auch die Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, wie zum Beispiel der Mammographie (die auch nach Ovarialkarzinom unabhängig vom Screening alle zwei Jahre empfohlen wird) und die Darmkrebsfrüherkennung. In unserem Kollektiv von 225 Langzeitüberlebenden mit Ovarialkarzinom mit einem medianen Alter von 52,5 Jahren lag die Rate an Zweitkarzinomen bei 7,6 %. Interessanterweise wurden die Zweitkarzinome im Median nach 6,5 Jahren diagnostiziert, also nach Abschluss des klassischen Nachsorgezeitraums von fünf Jahren, was nochmal die Bedeutung von langfristigen Survivorship-Programmen unterstreicht. Das häufigste Zweitkarzinom war das Mammakarzinom. Vielen Krebspatienten ist es nicht bewusst, dass sie auch an einer zweiten Krebserkrankung erkranken können. Zu einer Aufklärung der Patientinnen sind neben den bereits genannten Aspekten wie Sport, Ernährung und Vorsorgeuntersuchungen auch Nikotinstopp-Programme relevant, u.a. mit einem positiven Einfluss auf die Lebensqualität.<sup>80</sup> Unter den Krebsüberlebenden sind immer noch 13 % Raucher zu finden, was zu einem höheren Risiko für Zweitmalignome führt.<sup>81</sup> Auch spielen bei der Entwicklung von Zweitkarzinomen die erfolgten Behandlungsmodalitäten eine Rolle. Die Rate an Zweitkarzinomen ist zum Beispiel höher nach Bestrahlung und nach der Behandlung mit PARP-Inhibitoren sollte an die mögliche Entstehung von myeloische Neoplasien gedacht werden.<sup>82,83</sup> Neben dem Mammakarzinom ist auch die Inzidenzrate für Kolorektalkarzinome erhöht.<sup>84</sup> Inzwischen wird allen Ovarialkarzinompatientinnen bis zum 80. Lebensjahr bereits bei Diagnose eine genetische Beratung angeboten. Diese Kassenleistung gibt es jedoch erst seit Oktober 2016, so dass viele Langzeitüberlebende bisher keine genetische Beratung erhalten haben. Insgesamt liegt die Rate an genetisch bedingten Ovarialkarzinomen bei ca. 10-15 %. Jedoch liegt die Rate an BRCA-Mutationen bei den

Langzeitüberlebenden deutlich höher, was auch zu der oben genannten Diskussion von BRCA-Mutationen als Prognosefaktor beigetragen hat. Daher sollte bei der Früherkennung von möglichen Zweitkarzinomen neben den Screeningmaßnahmen auch eine genetische Beratung angeboten werden, um mögliche Fälle von familiärem Brust- und Eierstockkrebs zu erkennen und die Betroffenen an eine intensiviertere Vorsorge hinsichtlich des Mammakarzinom-Risikos anzubinden.

Die hier genannten Beispiele zeigen die Komplexität der Nachsorge, die kaum von einer Disziplin und Profession erfüllt werden kann. In unserer Klinik untersuchen wir aktuell in der zweiarmigen Interventionsstudie „Survivorship Clinic“, ob wir die Lebensqualität der Patientinnen durch die Betreuung innerhalb einer interdisziplinären spezialisierten Sprechstunde für Langzeitüberlebende mit gynäkologischer Krebserkrankung verbessern können. Ziel ist die Etablierung einer solchen Survivorship Sprechstunde als neue Versorgungsform für das deutsche Gesundheitssystem, um die aktuelle Versorgungslücke zu schließen. Gefördert wird das Projekt vom Gemeinsamen Bundesausschuss. Neben einem Basisprogramm, das für alle Patientinnen die Erhebung des Gesundheitszustandes (inkl. ausführlicher holistischer körperlicher/gynäkologischer Untersuchung, Labor, Echokardiographie und Knochendichtemessung), eine sportmedizinische Untersuchung mit Erstellung eines individuellen Trainingsplans, eine Ernährungsberatung und eine Beratung durch den Sozialdienst miteinschließt, gibt es die Möglichkeit zusätzlich von unseren weiteren interdisziplinären Partnern wie z.B. unseren Sexualmedizinerin sowie von Kollegen der Neurologie und des Fatigue-Zentrums mitbehandelt zu werden. Darüber hinaus gibt es das Angebot einer Sprechstunde für mentale Gesundheit inklusive Kreativtherapien zur Stärkung des mentalen Gesundheitszustandes. Im Sinne des Patient Empowerments werden alle Patientinnen der Interventionsgruppe hinsichtlich der Verbesserung des körperlichen und mentalen Gesundheitszustandes, Langzeitnebenwirkungen und Prävention beraten. Gemeinsam mit der Patientin wird ein individueller Survivorship Care Plan erstellt. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt zeichnet sich der hohe Bedarf der Langzeitüberlebenden für diese neue Versorgungsform ab. Die endgültigen Ergebnisse werden zeigen, ob auch die Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patientinnen nachhaltig verbessert werden können.

## 4 Zusammenfassung

Die klassischen Prognosefaktoren wie FIGO-Stadium und makroskopische Tumorfreiheit konnten als die wichtigsten Prognosefaktoren für Langzeitüberleben mit Ovarialkarzinom bestätigt werden. Zu den positiven prognostischen Faktoren zählten auch das Ansprechen auf die platinbasierte Therapie, während Aszites und das Auftreten von Rezidiven prognostisch negativ waren. Bezüglich des Tumorbefallmusters war ein Befall des oberen Abdomens bei Langzeitüberlebenden auch nach Matching für die wichtigsten Prognosefaktoren seltener im Vergleich zur Kontrollgruppe. Polypharmazie war nicht mit dem Gesamtüberleben assoziiert, es bestand jedoch eine positive Korrelation mit dem progressionsfreien Überleben. Neben den klassischen klinischen Prognosefaktoren sind auch Lebensqualität und Tumor- bzw. Therapie-assoziierte Symptomen von Bedeutung. Sowohl Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen als auch Schmerzen waren mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Dies ist vor allem therapeutisch interessant und es sollte in zukünftigen Studien prospektiv evaluiert werden, ob eine suffiziente Therapie von Krebs- und Therapie-assoziierten Symptomen nicht nur die Lebensqualität, sondern auch das Überleben von Ovarialkarzinompatientinnen verbessern kann. Die Charakterisierung von Langzeitüberlebenden mit Ovarialkarzinom und die Identifikation von Prognosefaktoren sollten sowohl klinisch als auch auf molekularer Ebene weiterverfolgt werden, um die Erkenntnisse zukünftigen Patientinnen zugutekommen zu lassen, z.B. im Hinblick auf eine personalisierte Medizin.

Langzeitüberleben bedeutet nicht automatisch geheilt oder gesund zu sein. Knapp die Hälfte der Langzeitüberlebenden hat (mindestens) ein Rezidiv entwickelt und ein Teil der Patientinnen befindet sich unter Krebstherapie. Auch leidet fast jede zweite Langzeitüberlebende mit Ovarialkarzinom noch an körperlichen bzw. psychischen Spätfolgen, wie z.B. Lymphödemen, Fatigue, Distress oder neurologischen Langzeitnebenwirkungen. Auch Zweitkarzinome sind eine nicht zu unterschätzende Spätfolge. Neben der Erkennung von potenziellen Rezidiven gehören daher auch die Diagnostik und Behandlung von Spätfolgen, aber auch die Prävention zu den Säulen der Nachsorge bzw. Survivorship Care. Die große Herausforderung ist die Koordination der einzelnen Disziplinen und Stakeholder. Ein individueller Survivorship Care Plan, der gemeinsam mit der Patientin erstellt werden sollte,

kann die wichtigsten Behandlungsziele für die Patientin zusammenfassen und stellt eine Grundlage für eine transparente interdisziplinäre Versorgung der Langzeitüberlebenden dar. Ob eine multidimensionale spezialisierte Survivorship Sprechstunde die Lebensqualität und den Gesundheitszustand verbessern kann, wird derzeit in der Versorgungsforschungsstudie Survivorship Clinic untersucht ([www.survivorship-clinic.de](http://www.survivorship-clinic.de)). Die Erkenntnisse aus den Studien über Langzeitüberleben mit Eierstockkrebs sollten genutzt werden, um auch die Versorgung der Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Krebsdiagnose zu verbessern. Ziel ist es, durch eine holistische Versorgung bereits ab der Krebsdiagnose die Lebensqualität, den Gesundheitszustand und das Überleben nachhaltig zu verbessern. Langfristig angelegte Interventionsstudien mit Beginn zum Zeitpunkt der Diagnose wären hier wünschenswert, sind aber auch sehr kostenintensiv. Es gibt erste vielversprechende Studien, die neben der Krebstherapie bei Erstdiagnose auch den Einfluss von physischer Aktivität, Ernährung und Gesundheitskompetenz auf den Therapieerfolg und die Lebensqualität untersuchen. Hier seien die KORE-Studie und die BENITA-Studie als Beispiel für holistische Konzepte genannt.<sup>74,85</sup> Solche Forschungsaktivitäten sollten langfristig fortgeführt und finanziert werden, um die Versorgung unserer Patientinnen nachhaltig zu verbessern.

## 5 Literaturangaben

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland - Krebs gesamt [Internet]. [cited December 5, 2023]. Available at: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html)
2. Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Onkologe*. February 2019;25(2):92–98.
3. Wagner U, Reuß A. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“: Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL. *Forum*. October 2019;34(5):413–415.
4. Braicu EI, Krause CL, Torsten U, Mecke H, Richter R, Hellmeyer L, et al. HE4 as a serum biomarker for the diagnosis of pelvic masses: a prospective, multicenter study in 965 patients. *BMC Cancer*. July 30, 2022;22(1):831.
5. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. December 2, 2021;385(23):2123–2131.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland - Eierstockkrebs [Internet]. Available at: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs.html>
7. Woopen H, Sehouli J, Davis A, Lee YC, Cohen PA, Ferrero A, et al. GCIIG-Consensus guideline for Long-term survivorship in gynecologic Cancer: A position paper from the gynecologic cancer Intergrup (GCIIG) symptom benefit committee. *Cancer Treat Rev*. June 2022;107:102396.
8. 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*. March 15, 2009;115(6):1234–1244.
9. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. September 2012;120(3):612–618.
10. RKI Zentrum für Krebsregisterdaten [Internet]. [cited June 28, 2011]. Available at: [http://www.rki.de/cln\\_109/nn\\_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs\\_\\_node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_109/nn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs__node.html?__nnn=true)
11. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt*. 2020;(3):182–188.
12. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. September 2015;126(3):491–497.
13. Hamilton CA, Miller A, Casablanca Y, Horowitz NS, Rungruang B, Krivak TC, et al. Clinicopathologic characteristics associated with long-term survival in advanced epithelial

- ovarian cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data study. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):275–280.
14. Son J-H, Kong T-W, Paek J, Song K-H, Chang S-J, Ryu H-S. Clinical characteristics and prognostic inflection points among long-term survivors of advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. December 2017;139(3):352–357.
  15. Iwase H, Takada T, Iitsuka C, Nomura H, Abe A, Taniguchi T, et al. Clinical features of long-term survivors of recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. February 2015;20(1):143–149.
  16. Dao F, Schlappe BA, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, et al. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. May 2016;141(2):260–263.
  17. Kim SJ, Rosen B, Fan I, Ivanova A, McLaughlin JR, Risch H, et al. Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. March 28, 2017;116(7):964–971.
  18. Bakhru A, Buckanovich RJ, Griggs JJ. The impact of diabetes on survival in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. April 2011;121(1):106–111.
  19. Sperling C, Noer MC, Christensen IJ, Nielsen MLS, Lidegaard Ø, Høgdall C. Comorbidity is an independent prognostic factor for the survival of ovarian cancer: a Danish register-based cohort study from a clinical database. *Gynecol Oncol*. April 2013;129(1):97–102.
  20. Habis M, Wroblewski K, Bradaric M, Ismail N, Yamada SD, Litchfield L, et al. Statin therapy is associated with improved survival in patients with non-serous-papillary epithelial ovarian cancer: a retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104521.
  21. Wen Z-Y, Gao S, Gong T-T, Jiang Y-T, Zhang J-Y, Zhao Y-H, et al. Post-Diagnostic Beta Blocker Use and Prognosis of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 11 Cohort Studies With 20,274 Patients. *Front Oncol*. 2021;11:665617.
  22. Gonzalez R, Gockley AA, Melamed A, Sugrue R, Clark RM, Del Carmen MG, et al. Multivariable analysis of association of beta-blocker use and survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. June 2020;157(3):700–705.
  23. Couttenier A, Lacroix O, Vaes E, Cardwell CR, De Schutter H, Robert A. Statin use is associated with improved survival in ovarian cancer: A retrospective population-based study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189233.
  24. Park JY, Lim MC, Baek MH, Park YH, Kim S. Impact of metformin on survival outcome in ovarian cancer: a nationwide population-based cohort study. *J Gynecol Oncol*. July 2021;32(4):e65.
  25. Cashman J, Wright J, Ring A. The treatment of co-morbidities in older patients with metastatic cancer. *Support Care Cancer*. May 2010;18(5):651–655.
  26. Jørgensen TL, Herrstedt J, Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare), Odense University Hospital, Odense, Denmark. The influence of polypharmacy, potentially inappropriate medications, and drug interactions on treatment completion and prognosis in older patients with ovarian cancer. *J Geriatr Oncol*. May 2020;11(4):593–602.
  27. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 2018;148(1):204–212.

28. Darb-Esfahani S, Kolaschinski I, Trillsch F, Mahner S, Concin N, Vergote I, et al. Morphology and tumour-infiltrating lymphocytes in high-stage, high-grade serous ovarian carcinoma correlated with long-term survival. *Histopathology*. December 2018;73(6):1002–1012.
29. Kolomeyevskaya N, Eng KH, Khan ANH, Grzankowski KS, Singel KL, Moysich K, et al. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. August 2015;138(2):352–357.
30. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, Kulesza-Bronczyk B, Kinalski M, Terlikowski SJ. Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Eur Cytokine Netw*. September 2013;24(3):106–113.
31. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. February 16, 2012;366(7):610–618.
32. Allensworth SK, Langstraat CL, Martin JR, Lemens MA, McGree ME, Weaver AL, et al. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. September 2013;130(3):499–504.
33. Lavie O, Chetrit A, Novikov I, Sadetzki S, National Israeli Study of Ovarian Cancer. Fifteen-year survival of invasive epithelial ovarian cancer in women with BRCA1/2 mutations - the National Israeli Study of Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. March 11, 2019;
34. Jochumsen KM, Tan Q, Høgdall EV, Høgdall C, Kjaer SK, Blaakaer J, et al. Gene expression profiles as prognostic markers in women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. October 2009;19(7):1205–1213.
35. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, Pittman J, Luo J, Lee P, et al. Patterns of gene expression that characterize long-term survival in advanced stage serous ovarian cancers. *Clin Cancer Res*. May 15, 2005;11(10):3686–3696.
36. Garsed DW, Pandey A, Fereday S, Kennedy CJ, Takahashi K, Alsop K, et al. The genomic and immune landscape of long-term survivors of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Genet*. December 2022;54(12):1853–1864.
37. Stur E, Bayraktar E, Dal Molin GZ, Wu SY, Mangala LS, Yao H, et al. Molecular Analysis of Short-versus Long-Term Survivors of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Cancers (Basel)*. August 30, 2022;14(17):4198.
38. Guan J, Darb-Esfahani S, Richter R, Taube ET, Ruscito I, Mahner S, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) correlates with long-term survival in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer (HGSO): a study from the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium. *J Cancer Res Clin Oncol*. April 2019;145(4):1063–1073.
39. Wenzel L, Osann K, McKinney C, Cella D, Fulci G, Scroggins MJ, et al. Quality of Life and Adverse Events: Prognostic Relationships in Long-Term Ovarian Cancer Survival. *J Natl Cancer Inst*. October 1, 2021;113(10):1369–1378.
40. Ashing-Giwa KT, Lim J-W, Tang J. Surviving cervical cancer: does health-related quality of life influence survival? *Gynecol Oncol*. July 2010;118(1):35–42.
41. Roncolato FT, O'Connell RL, Joly F, Lanceley A, Hilpert F, Buizen L, et al. Predictors of progression free survival, overall survival and early cessation of chemotherapy in women with potentially

platinum sensitive (PPS) recurrent ovarian cancer (ROC) starting third or subsequent line( $\geq 3$ ) chemotherapy - The GCIg symptom benefit study (SBS). *Gynecol Oncol*. January 2020;156(1):45–53.

42. Sloan JA, Liu H, Satele DV, Puttabasavaiah S, Kaur JS, Hubbard J, et al. Prognostic significance of baseline fatigue for overall survival: A patient-level meta-analysis of 43 oncology clinical trials with 3915 patients. *Trends Cancer Res*. 2017;12:97–110.
43. Westin SN, Sun CC, Tung CS, Lacour RA, Meyer LA, Urbauer DL, et al. Survivors of gynecologic malignancies: impact of treatment on health and well-being. *J Cancer Surviv*. August 6, 2015;
44. Armes J, Crowe M, Colbourne L, Morgan H, Murrells T, Oakley C, et al. Patients' supportive care needs beyond the end of cancer treatment: a prospective, longitudinal survey. *J Clin Oncol*. December 20, 2009;27(36):6172–6179.
45. Arora N, Talhouk A, McAlpine JN, Law MR, Hanley GE. Causes of death among women with epithelial ovarian cancer by length of survival post-diagnosis: a population-based study in British Columbia, Canada. *Int J Gynecol Cancer*. March 2019;29(3):593–598.
46. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. December 21, 2019;40(48):3889–3897.
47. Elliot K, Tooze JA, Geller R, Powell BL, Pardee TS, Ritchie E, et al. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk Res*. October 2014;38(10):1184–1190.
48. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. January 10, 2011;29(2):242–248.
49. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. July 1, 2008;26(19):3176–3182.
50. Sehouli J, Chekerov R, Reinthaller A, Richter R, Gonzalez-Martin A, Harter P, et al. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIg intergroup study (HECTOR). *Ann Oncol*. December 2016;27(12):2236–2241.
51. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-1090.e9.
52. Deimling GT, Bowman KF, Wagner LJ. The effects of cancer-related pain and fatigue on functioning of older adult, long-term cancer survivors. *Cancer Nurs*. December 2007;30(6):421–433.
53. Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, El-Balat A, Harter P, De Gregorio N, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a

- multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. September 2018;19(9):1247–1258.
54. Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Dtsch Arztebl Int*. June 8, 2018;115(23):385–392.
  55. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. June 5, 2021;397(10290):2182–2193.
  56. Gillette-Cloven N, Burger RA, Monk BJ, McMeekin DS, Vasilev S, DiSaia PJ, et al. Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg*. December 2001;193(6):626–632.
  57. Lepinay K, Szubert S, Lewandowska A, Sierant A, Wicherek L. An Analysis of Long-Term Outcomes in Patients Treated by Extensive Bowel Resection Due to Advanced Ovarian Cancer Relative to the Effectiveness of Surgery. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(2):159–166.
  58. Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, Takahashi T, Nomoto K, Onodera H. Significant changes in the intestinal environment after surgery in patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. September 2013;17(9):1657–1664.
  59. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. May 2009;9(5):313–323.
  60. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. July 20, 2012;30(21):2654–2663.
  61. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. June 30, 2011;474(7353):609–615.
  62. Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, Moody J, McLaughlin JR, Risch H, et al. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol*. January 2016;140(1):42–47.
  63. Yang SYC, Lheureux S, Karakasis K, Burnier JV, Bruce JP, Clouthier DL, et al. Landscape of genomic alterations in high-grade serous ovarian cancer from exceptional long- and short-term survivors. *Genome Med*. October 31, 2018;10(1):81.
  64. Dinkelspiel HE, Champer M, Hou J, Tergas A, Burke WM, Huang Y, et al. Long-term mortality among women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. June 5, 2015;
  65. Kleeberg UR, Feyer P, Günther W, Behrens M. Patient satisfaction in outpatient cancer care: a prospective survey using The PASQOC questionnaire. *Support Care Cancer*. August 2008;16(8):947–954.
  66. Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, Martinelli F, Coens C, Reeve BB, et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst*. December 21, 2011;103(24):1851–1858.

67. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* October 2007;105(2):209–219.
68. Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Neophytou C, Apostolidou S, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - Population cohort study in the “no screen” arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol.* August 2020;158(2):316–322.
69. Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie [Internet]. [cited January 4, 2024]. Available at: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie>
70. MASCC Guidelines [Internet]. MASCC. [cited January 4, 2024]. Available at: <https://mascc.org/resources/mascc-guidelines/>
71. Shi L, Liu Y, He H, Wang C, Li H, Wang N. Characteristics and prognostic factors for pain management in 152 patients with lung cancer. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:571–577.
72. Ediebah DE, Quinten C, Coens C, Ringash J, Dancey J, Zikos E, et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from Canadian Cancer Trials Group clinical trials. *Cancer.* June 15, 2018;
73. Inci MG, Anders L, Woopen H, Richter R, Guzel D, Armbrust R, et al. Frailty Index for prediction of surgical outcome in ovarian cancer: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol.* May 2021;161(2):396–401.
74. Inci MG, Sehouli J, Schnura E, Lee M, Roll S, Reinhold T, et al. The KORE-INNOVATION trial, a prospective controlled multi-site clinical study to implement and assess the effects of an innovative peri-operative care pathway for patients with ovarian cancer: rationale, methods and trial design. *Int J Gynecol Cancer.* August 7, 2023;33(8):1304–1309.
75. Hareyama H, Hada K, Goto K, Watanabe S, Hakoyama M, Oku K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* May 2015;25(4):751–757.
76. 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. *N Engl J Med.* February 28, 2019;380(9):822–832.
77. Woopen H, Keller M, Braicu EI, Zocholl D, Krabisch P, Boxler T, et al. Fatigue in long-term survivors with ovarian cancer: Results of Expression VI – Carolin meets HANNA – Holistic analysis of Long-term survival with ovarian cancer—The international NOGGO, ENGOT and GCIG survey. *JCO.* May 20, 2020;38(15\_suppl):12065–12065.
78. Survivorship Survey Findings [Internet]. IGCS. [cited January 4, 2024]. Available at: <https://igcs.org/survivorship-survey-findings/>
79. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* November 2019;51(11):2375–2390.
80. Yang X, Li X, Dong Y, Fan Y, Cheng Y, Zhai L, et al. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:780769.

81. Iyer NS, Osann K, Hsieh S, Tucker JA, Monk BJ, Nelson EL, et al. Health Behaviors in Cervical Cancer Survivors and Associations with Quality of Life. *Clin Ther*. March 2016;38(3):467–475.
82. Gritz ER, Talluri R, Fokom Domgue J, Tami-Maury I, Shete S. Smoking Behaviors in Survivors of Smoking-Related and Non-Smoking-Related Cancers. *JAMA Netw Open*. July 1, 2020;3(7):e209072.
83. Caruso G, Tomao F, Parma G, Lapresa M, Multinu F, Palaia I, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) in ovarian cancer: lessons learned and future directions. *Int J Gynecol Cancer*. April 3, 2023;33(4):431–443.
84. Hecker-Nolting S, Langer T, Blattmann C, Kager L, Bielack SS. Current Insights into the Management of Late Chemotherapy Toxicities in Pediatric Osteosarcoma Patients. *Cancer Manag Res*. 2021;13:8989–8998.
85. Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, Stark DP, McCabe MG, Edgar AB, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol*. April 2019;20(4):531–545.
86. Maurer T, Belau MH, von Grundherr J, Schlemmer Z, Patra S, Becher H, et al. Randomised controlled trial testing the feasibility of an exercise and nutrition intervention for patients with ovarian cancer during and after first-line chemotherapy (BENITA-study). *BMJ Open*. February 23, 2022;12(2):e054091.

## 6 Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meinen langjährigen Mentor, Doktorvater und Chef, Herrn Prof. Dr. Dr. Jalid Sehouli. Er ist derjenige gewesen, der mein Interesse für die Wissenschaft geweckt hat und mich immer wieder mit neuen Ideen begeistert. Durch seine kontinuierliche Förderung, aber auch Forderung, hat er meine wissenschaftliche und klinische Laufbahn erst ermöglicht. Insbesondere unsere Diskussionen über wissenschaftliche Fragestellungen und Vorgehensweisen haben mich sehr geprägt.

Bei Dr. Maren Keller möchte ich mich für den wissenschaftlichen und freundschaftlichen Austausch in all den Jahren bedanken. Ich werde das gemeinsame Schreiben von Anträgen und die gemeinsame Projektkoordination sehr vermissen.

Für den statistischen Support und die methodischen Diskussionen bedanke ich mich bei Herrn Dr. Rolf Richter, PD Dr. Stephanie Roll und Dario Zocholl.

Bei allen Koautoren und Kollegen bedanke ich mich für die wertvolle, inspirierende wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit. Ich freue mich auf unsere zukünftigen Projekte.

Der Survivorship-Arbeitsgruppe mit all ihren interdisziplinären Partnern inklusive dem Kore-Projektteam danke ich nicht nur für den fantastischen wissenschaftlichen und klinischen Austausch, sondern vor allem auch für den Spaß und der tollen Atmosphäre bei der täglichen Arbeit. Besonders hervorheben möchte ich hier Carolin Freye und Marlene Lee.

An dieser Stelle danke ich auch dem BIH Charité Clinician Scientist Programm für die großartige Unterstützung und Aufbau dieses wertvollen interdisziplinären Netzwerkes.

Besonders möchte ich mich auch bei all den Patientinnen, die durch Ihre Studienteilnahme einen großen Beitrag geleistet haben, für Ihr Vertrauen bedanken.

Meiner Familie, allen voran meinem Mann, Dr. Matthias Tacke, und meiner Mutter, Dr. Dagmar Knupe, die mich immer in meinen Zielen bestärkt und begleitet haben, danke ich von Herzen für all die Fürsorge, Liebe, Geduld, Kritik und Hilfe in allen Lebenslagen, insbesondere auch bei der Betreuung unserer drei Kinder.

Bei meinen besten Freunden – Dr. Luise Burkhardt und Dr. Mani Nassir – möchte ich mich für das immer offene Ohr, die mentale Unterstützung und Freundschaft aber auch für den onkologischen Austausch bedanken.

## 7 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