

Aus der Klinik für Gynäkologie am Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Bedeutung und Tumorbefallsmuster der
Peritonealkarzinose beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom
und der prädiktive und prognostische Wert des Peritoneal
Cancer Index (PCI) nach Sugarbaker und des
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-
Scores beim Ovarialkarzinom nach kompletter zytoreduktiven
Chirurgie.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Khayal Gasimli

aus Baku, Aserbaidshan

Datum der Promotion: 16 Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt Deutsch	2
Abstract Englisch	3
Einführung	4
Methodik	8
Kalkulation des Peritonealkarzinoseindex (PCI)	10
Nachsorge	12
Statistische Analyse	13
Ergebnisse	13
Diskussion	22
Literatur	29
Eidesstattliche Versicherung	35
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	36
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	38
Lebenslauf	41
Publikationsliste	42
Danksagung	44

Einleitung: Das primäre epitheliale Ovarialkarzinom (EOC) weist bei Erstdiagnose oftmals eine ausgedehnte Peritonealkarzinose (PC). Zunächst wurde die Prognose zwischen den Subgruppen des FIGO IIIC-Stadiums abhängig von ihrem Tumorbefallsmuster untersucht. Dabei wurde auch die prognostische Bedeutung der Größe der befallenen Lymphknoten analysiert. Zudem wurde die prognostische Bedeutung des Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach kompletter zytoreduktiven Chirurgie (CRS) beim primären EOC evaluiert. Ferner wurde der prädiktive Wert des Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-Scores beim ersten platinresistenten EOC-Rezidiv untersucht. **Methodik:** Für die Evaluierung des PCI wurden die von Sugarbaker et al. entwickelte Methode und für den AGO-Score die AGO-Kriterien verwendet. Die Assoziationen zwischen den Variablen wurden entsprechend mit dem χ^2 -Test, Kendall's tau b, Mann-Whitney-U-Test und dem Exakten Fisher-Test analysiert. Die Überlebensanalysen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regressionsanalyse berechnet. **Ergebnisse:** Patientinnen mit PC (Gruppen A und B) im FIGO IIIC-Stadium hatten ein signifikant schlechteres 5-Jahresgesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Gruppe C ($p < 0,001$). Metastasen in Lymphknoten (LK) wurden bei 70,5% der Patientinnen mit PC festgestellt. Der Befall von sowohl pelvinen als auch paraaortalen LK ist mit 57% der Fälle häufiger als den alleinigen Befall einer LK-Gruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war beim Befall nur paraaortaler LK signifikant länger als beim Befall pelviner oder beider LK-Gruppen (28, 16 und 18 Monate; $p = 0,02$). Das PFS nach 3 Jahren betrug 90% im FIGO IIIA1(i)- und 62,6% im FIGO IIIA1(ii)-Stadium (HR 2,30, 95%-KI 0,45-11,58). Der PCI war signifikant mit dem PFS ($p = 0,005$) jedoch nicht mit dem OAS ($p = 0,162$) assoziiert. Vierunddreißig Patientinnen mit negativem AGO-Score (48,5%) konnten tumorfrei operiert werden. Nach kompletter Rezidivoperation waren PFS (22 vs. 21 Monate, $p = 0,082$) in beiden AGO-Score-Gruppen identisch. **Schlussfolgerung:** Wir konnten nachweisen, dass die PC im FIGO IIIC-Stadium mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ist. Zudem sind LK-Metastasen beim peritoneal metastasierten EOC häufig ohne jedoch dabei die Prognose weiter zu verschlechtern. Unsere Ergebnisse zeigten, dass beim primären EOC häufig sowohl pelvine als auch paraaortale LK metastasiert sind und der Befall nur der paraaortalen LK prognostisch günstiger ist. Zudem ist die Prognose befallener LK ≤ 10 mm tendenziell besser als bei > 10 mm. Bezüglich des

PCI beim EOC konnte erstmalig nach kompletter CRS gezeigt werden, dass dieser einen unabhängigen prognostischen Faktor für das PFS darstellt. Nach CRS zeigten höhere PCI-Werte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ferner wurde fast die Hälfte der Patientinnen mit negativem AGO-Score tumorfrei operiert, wonach sie die gleiche Prognose wie tumorfrei operierte Patientinnen mit positivem AGO-Score hatten.

Abstract Englisch

Introduction: Primary epithelial ovarian cancer (EOC) often represents with peritoneal carcinomatosis (PC) at initial diagnosis. First, prognosis among subgroups in stage FIGO IIIC according to their tumor spread pattern was analyzed. The prognostic value of the size of metastasized lymph nodes was also investigated. Moreover, the prognostic value of the peritoneal cancer index (PCI) was evaluated after complete cytoreductive surgery (cCRS) in primary EOC patients. Furthermore, the predictive value of AGO score in patients with first platinum-sensitive relapsed EOC was analyzed. **Methods:** For evaluation of PCI the method of Sugarbaker and for calculation of AGO score the AGO criteria were used. Associations between variables were analyzed using χ^2 -Test, Kendall's tau b, Mann-Whitney-U-Test and Fisher's exact test. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazards models. **Results:** Patients with PC (groups A and B) in stage FIGO IIIC had significant worse 5-year overall survival (OS) compared to patients in group C ($p < 0.001$). Lymph node (LN) metastases were detected in 70.5% of patients with PC. Involvement of both pelvic and paraaortic LN was detected in 57% of cases, and therefore more frequent than involvement of one LN group. Median progression-free survival (PFS) was significantly longer in patients with exclusive paraaortic LN involvement compared to only pelvic or both LN groups (28, 16 and 18 months; $p = 0.02$). PFS after 3 years was 90% in stage FIGI IIIA1(i) and 62.6% in stage FIGO IIIA1(ii) (HR 2.30, 95% CI 0.45-11.58). The PCI was significantly associated with PFS ($p = 0,005$) but not with OAS ($p = 0,162$). Thirty-four patients with negative AGO score (48,5%) had no residual tumor after secondary CRS (sCRS). After complete sCRS in relapsed patients, PFS (22 vs. 21 months, $p = 0.082$) was identical in both AGO score groups. **Conclusion:** We could show that PC in stage FIGO IIIC is associated with significant worse prognosis. LN metastases

occur frequently in peritoneal metastasized cases but obviously they do not contribute to further worsening of the prognosis. Both pelvic and paraaortic LN are frequently metastasized in primary EOC, and that exclusive involvement of paraaortic LN is associated with more favorable prognosis. Furthermore, there is a tendency towards more favorable prognosis regarding the size of involved LN $\leq 10\text{mm}$ compared to those with $>10\text{mm}$. We could show that PCI represents an independent prognostic factor for PFS. Higher PCI values had no significant impact on OS after cCRS. Furthermore, almost half of the patients with negative AGO score had no residual tumor after sCRS, hence having the same prognosis as tumor-free patients with positive AGO score.

Einführung

Das Ovarialkarzinom ist die dritthäufigste gynäkologische Krebsart und die häufigste gynäkologisch-onkologische Todesursache bei Frauen weltweit (1). Jährlich erkranken etwa 7380 Frauen und sterben etwa 5646 Frauen an einem Ovarialkarzinom in Deutschland. In der deutschen Bevölkerung beträgt das mittlere Alter bei Diagnosestellung 69 Jahre. Die Inzidenz- und Mortalitätsraten des Ovarialkarzinoms nehmen in Deutschland in den letzten Jahren deutlich ab (2). Entwicklungsgeschichtlich ist die Ursache des Ovarialkarzinoms weitgehend ungeklärt; verschiedene Arbeitshypothesen werden diskutiert. Bei der Entstehung spielen hormonelle Einflussfaktoren eine wichtige Rolle; polyzystische Ovarien, Infertilität, Adipositas und eine Östrogensersatztherapie nach der Menopause steigern das Erkrankungsrisiko. Dagegen werden Multiparität, langes Stillen und hormonelle Ovulationshemmer als protektive Faktoren eingestuft. Die Ovarialmalignome sind zu 90% epithelialen Ursprungs. Ungefähr 10-15% aller epithelialen Ovarialkarzinome (EOC) liegen BRCA1- oder BRCA2-Mutationen (Loss-of-Function-Mutationen oder Deletionen) zugrunde (3). Das Risiko für die Entstehung eines EOC liegt bei Patientinnen mit BRCA1-Mutation zwischen 30-60% und mit BRCA2-Mutation zwischen 15-30% (3). Nach aktueller WHO-Klassifikation wurde das EOC aufgrund seiner histopathologischen, immunohistochemischen und molekulargenetischen Eigenschaften in high-grade seröse (70%), klarzellige (10%), endometrioid (10%), muzinöse (3%), low-grade seröse ($<5\%$) und transitionale (1-2%) Subtypen eingeteilt. Nach dem Wachstumsmuster unterscheidet man papilläre, zystische und solide

Tumoren. Der serös-papilläre Typ macht in der Histogenese zirca 75% aller EOC aus (4). Das fortgeschrittene EOC ist mit einem schweren klinischen Verlauf begleitet von Darmobstruktionen, Harnstau und malignem Aszites verbunden. Erschwerend hinzu kommen häufige und langandauernde Krankenhausaufenthalte. Patientinnen mit EOC stellen sich meistens aufgrund einer Zunahme des Bauchumfanges, Fatigué oder gastrointestinaler Beschwerden ambulant vor. In mehr als zwei Drittel der Fälle bei Erstdiagnose werden diffuse peritoneale Metastasen außerhalb des kleinen Beckens bzw. ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO III und IV) nachgewiesen (5). In fortgeschrittenen Stadien beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) zirca 30% und damit ist die Prognose sehr schlecht (6). Das diagnostische Problem erklärt sich einerseits durch fehlende spezifische Frühsymptome und andererseits auch durch fehlende Screening- und Frühdiagnostikverfahren. Die Diagnose eines EOC bei klinischem Verdacht wird anhand bildgebender Verfahren (transvaginale Ultrasonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), erhöhter Konzentrationen des Tumormarkers Cancer Antigen 125 (CA125) und Human Epididymis Secretory Protein 4 (HE4) im Serum gestellt und mittels zytologischem Nachweis von Tumorzellen im Aszites- oder Pleurapunktat und/oder intraoperativ im Rahmen einer Schnellschnittuntersuchung gesichert. Die Therapie des primären EOC ist multimodal und besteht aus einer radikalen zytoreduktiven Chirurgie (CRS) mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit und adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie (ChT) (7). Die Rolle der zytoreduktiven Chirurgie beim EOC ist nicht nur Therapie sondern dient auch zum adäquaten Staging, welches als unabhängiger prognostische Faktor gilt (8). Ausgenommen Stadium FIGO IA, G1 ist eine platinhaltige Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bei allen Tumorstadien in der Primärsituation indiziert. Ab Tumorstadium FIGO IIIB aufwärts ist parallel zur ChT Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) als Erhaltungstherapie zugelassen (7). Das Therapiemonitoring folgt im Rahmen einer Tumornachsorge mit Hilfe der klinischen und sonographischen Untersuchung, der Bestimmung der CA125-Werte im Serum und der CT alle drei Monate in den ersten drei Jahren (7).

Ovarielle Tumorzellen metastasieren überwiegend intraperitoneal und lymphatisch. Die lymphatische Route läuft entlang ovarieller Gefäße – typischerweise zuerst in die paraaortalen Lymphknoten (LK) gefolgt von pelvinen und inguinalen (9). Der Befall der LK gehört zu den wichtigsten prognostischen Faktoren beim EOC (10). In Frühstadien (FIGO I und II) zeigen zirca ein Fünftel der Patientinnen histologisch

gesicherte Metastasen in retroperitonealen LK (11). Die Häufigkeit lymphatischer Metastasen in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III und IV) variiert zwischen 55-88%; selten sind positive inguinale oder supraklavikuläre LK nachweisbar (12,13). In der vorherigen FIGO-Klassifikation für das EOC waren Patientinnen mit isolierten Metastasen der retroperitonealen LK neben Patientinnen mit diffusen peritonealen Metastasen über 2cm mit/ohne retroperitonealen LK-Befall im Stadium IIIC eingestuft (14). Aufgrund prognostischer Unterschiede zwischen den oben erwähnten Subgruppen des vorherigen FIGO-Stadiums IIIC wurde der isolierte Befall der retroperitonealen LK durch das FIGO-Komitee in der neuen Version von 2013 berücksichtigt und als FIGO IIIA1 untergestuft (15). Das FIGO IIIA1-Stadium in der neuen Klassifikation wurde abhängig vom Durchmesser der größten befallenen LK in FIGO IIIA1 (i) versus (vs.) FIGO IIIA1 (ii), jeweils $\leq 10\text{mm}$ und $> 10\text{mm}$, unterteilt (15). In der Literatur sind prognostische Unterschiede zwischen den Subgruppen des vorherigen FIGO IIIC-Stadiums durch Studien bereits nachgewiesen, jedoch waren die Kohorten der bisherigen Studien bezüglich des operativen Outcomes heterogen (16,17). Da der Tumorrest (TR) allein ein unabhängiger prognostischer Faktor ist, wurden Patientinnen mit postoperativem TR von unserer Studie ausgeschlossen. Die Ziele dieser Arbeit waren einerseits die Überlebensraten zwischen den Subgruppen im vorherigen FIGO IIIC-Stadium zu untersuchen und andererseits den Krankheitsverlauf hinsichtlich des Befallsmusters regionärer LK-Stationen (paraaortale und pelvine mit separatem und simultanem Befall) bei Patientinnen im FIGO IIIC-Stadium zu erforschen. Ferner haben wir die Bedeutung der Größe der retroperitoneal metastasierten LK beim Ovarialkarzinom untersucht. Hierfür wurden die Patientinnen in 3 Gruppen eingeteilt: Patienten mit peritonealen Metastasen über 2cm (Gruppe A), mit peritonealen und retroperitonealen lymphatischen Metastasen (Gruppe B) und mit nur retroperitonealen lymphatischen Metastasen (Gruppe C). Ziel ist es dabei, die Prognose eines EOC bezüglich des Tumorbefallsmusters präzise zu identifizieren. Beim fortgeschrittenen EOC wird das Gesamtüberleben (OS) der Patientin wesentlich durch den postoperativen TR und die leitliniengerechte Therapie in der Primärsituation bestimmt (7). In etablierten Zentren kann eine makroskopische Tumorfreiheit in 70-80% der Fälle erreicht werden (18,19). Es existiert aber auch eine kleine Gruppe von Patientinnen mit EOC, die von einer primären CRS nicht profitiert. Für diese Gruppe kommt eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) als Alternative zum Einsatz. Bislang fehlen Indikatoren und Methoden zur Auswahl von Patientinnen

mit EOC anhand derer die Entscheidung bezüglich primär kurativer oder palliativer Maßnahmen getroffen werden könnten. Um die Peritonealkarzinose (PC) zu quantifizieren und weiter zu objektivieren, existieren Klassifikationen aus der onkologischen Chirurgie. Für die PC gastrointestinaler Genese gibt es die Lyon-Klassifikation (20). Andere Klassifikationssysteme sind: der P-Faktor vorgeschlagen von der Japanese Research Society (21), der Peritoneal Cancer Index (PCI) (22), der Simplified Peritoneal Cancer Index (SPCI) (23); für die PC ovarieller Genese wurden die Klassifikationen nach Eisenkop et al. (24), Sehouli et al. (25), Fagotti et al. (26), Zivanovic et al. (27) und Aletti et al. (28) etabliert und basieren auf der Lokalisation und/oder der Größe der peritonealen Tumorknoten.

Der PCI ist der besterforschte Indikator bei peritoneal metastasierten Karzinomen. Er wurde zuerst im Jahr 1995 von Sugarbaker et al. für das peritoneal metastasierte Kolorektale Karzinom beschrieben (22). Anhand des PCI sind für Patientinnen mit gastrointestinalen Malignomen entweder kurative oder palliative Behandlungsoptionen indiziert. Im Vergleich zu den gastrointestinalen Malignomen ist die Rolle des PCI beim Ovarialkarzinom bisher wenig untersucht. In dieser Arbeit wurden die klinische Bedeutung und der prognostische Wert des PCI zum ersten Mal nach kompletter CRS beim Ovarialkarzinom retrospektiv analysiert. Der PCI könnte es uns als prognostischer und prädiktiver Marker erleichtern, Patientinnen für kurative Maßnahmen mit radikaler CRS gefolgt von adjuvanter ChT bzw. für die Palliation mit NACT adäquat zu selektieren und die Therapie konsequent und individualisiert durchzuführen.

Trotz klinisch kompletter Remission nach kompletter CRS und platinhaltiger ChT in der Erstlinientherapie (first line) erleben zirka 65% der Patientinnen ein Rezidiv binnen der ersten drei Jahren, in dem die Krankheit nicht mehr heilbar ist (6). Tritt das erste Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Primärtherapie auf, so spricht man von einem platinresistenten Rezidiv und die Therapie wird mit platinfreier ChT fortgesetzt. Bei einem platinsensiblen Rezidiv (Rezidiv erst nach sechs Monaten nach Primärtherapie) kommen diverse Therapieregime wie eine Rezidivoperation und/oder eine platinhaltige ChT mit/ohne Immuntherapie zum Einsatz (7). Die Wahl des Therapiemodus beim platinsensiblen Rezidiv ist weltweit nicht einheitlich. Entscheidend für die Rezidivoperation und/oder ChT mit/ohne Immuntherapie sind vor allem das rezidivfreie Intervall, das bildmorphologische Tumorbefallsmuster, der Allgemeinzustand und die Erwartung der Patientin. Laut der Ergebnisse

retrospektiver Studien profitieren die Patientinnen deutlich von einer Rezidivoperation mit prolongierten Überlebensraten, wenn eine komplette CRS erreicht wird (29,30). Im Jahr 2006 haben Harter et al. (30) in der multizentrischen DESKTOP OVAR-Studie festgestellt, dass die komplette CRS in platinsensiblen Rezidiven signifikant mit einem prolongiertem Überleben assoziiert ist. Ferner waren in dieser Studie drei prädiktive Marker mit einer kompletten CRS assoziiert: eine komplette CRS oder alternativ ein initiales FIGO-Stadium (I/II) bei Erstdiagnose, ein guter Allgemeinzustand (ECOG-Status) sowie eine geringe Aszitesmenge (<500ml) in der Rezidivsituation. Alle drei Marker wurden unter dem sogenannten AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)-Score subsummiert. Bei Patientinnen mit positivem AGO-Score konnte die komplette CRS in 79% der Fälle erreicht werden (30). Später wurde der AGO-Score auch prospektiv in der DESKTOP II-Studie validiert und eine komplette CRS von 76% festgestellt (31). Jedoch fehlt die endgültige Etablierung des AGO-Scores im Rahmen einer multizentrischen prospektiven randomisierten Studie, was mit der DESKTOP III-Studie erzielt werden soll (31).

In dieser Promotionsarbeit wurde der prädiktive Wert des AGO-Scores für die komplette CRS bei Patientinnen, die zwischen 2006 und 2013 in unserer Frauenklinik am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin an ihrem ersten platinsensiblen Rezidiv eines EOC operiert wurden, untersucht. Ziel war es auch, Prädiktoren der kompletten CRS in der Rezidivsituation zu etablieren, um unnötige aggressive operative Verfahren bei Patientinnen mit limitierter Lebenserwartung zu vermeiden sowie die postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate zu senken.

Methodik

Die Patientinnen für diese Promotionsarbeit entstammen der Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) der Frauenklinik am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Das TOC ist ein multizentrisches Projekt unter der Leitung von Frau PD Dr. med. Elena Ioana Braicu mit Hauptsitz in der Frauenklinik am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Gegründet wurde es im Jahr 2000 und ist aktuell mit dreizehn europäischen Zentren eine führende internationale Tumorgewebebank mit mehr als 5000 erfassten Fällen. Jede Klinik

benutzt dieselben *Standard Operating Procedures* (SOP) für die prospektive Erfassung von klinischen Daten, Tumorgewebe, Blut und Aszites sowie für die Asservierung von Gewebe in *fresh-frozen* und/oder *paraffin-embedded* Form. Die Genehmigung für die Durchführung dieser Promotionsarbeit wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin erteilt (Nr.: EK207/2003). Es erfolgte die Aufklärung und schriftliche Einwilligung aller teilnehmenden Patientinnen. Alle eingeschlossenen Patienten wurden in der Frauenklinik am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin operiert. Metastasierungsmuster, Aszitesmenge, PC und TR sowie deren Lokalisationen wurden prospektiv während der Operation anhand eines Interviews mit auf dem Gebiet der gynäko-onkologischen Chirurgie erfahrenen Operateuren dokumentiert. Das Tumorstadium wurde anhand der FIGO-Klassifikation von 1987 für das Ovarialkarzinom bestimmt (14).

Für die erste Fragestellung wurden 218 Patientinnen mit primärem EOC im FIGO IIIC-Stadium in der Datenbank des TOC zwischen Januar 2002 und Dezember 2012 identifiziert. In diesen elf Jahren wurden insgesamt 405 Patienten im FIGO IIIC-Stadium mit Befall des Peritoneums jenseits des Beckens in unserer Klinik operiert. Die Fälle mit Intervall- und Komplettierungsoperation sowie mit postoperativem TR wurden von unserer Studie ausgeschlossen.

Für die Analyse des PCI beim primären EOC wurden konsekutiv 80 Patientinnen nach makroskopisch kompletter CRS zwischen Januar 2007 und Dezember 2012 selektiert. Während dieser Periode konnten 376 (67%) von insgesamt 563 Patienten mit primärem EOC in unserem Zentrum tumorfrei operiert werden. Von 376 tumorfrei operierten Patientinnen wurden 54 Fälle, die für eine Intervalloperation nach NACT und 159 Fälle, die für eine Komplettierungsoperation bei uns vorstellig waren sowie 12 Fälle mit frühem FIGO-Stadium und 71 Fälle mit unklaren medizinischen Angaben bezüglich der Tumorläsionsgröße und -lokalisierung während der Auswahl ausgeschlossen. Sechundsiebzig von 80 Patientinnen haben sechs Zyklen adjuvante platinhaltige ChT erhalten. Drei Patienten sind postoperativ verstorben und eine Patientin hat die ChT abgelehnt. Aufgrund lost-of-follow-up nach ChT konnten fünf Patienten in receiver operator characteristic (ROC) curve Analyse nicht eingezogen werden. Der PCI wurde anhand der histopathologischen Befunde und Operationsberichte retrospektiv berechnet. Zusätzlich haben wir noch die interne Dokumentation im Sinne des *Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer (IMO)* (25)

benutzt um alle Daten bezüglich der Tumormetastasierung zu vergleichen und eine objektivere und präzisere Berechnung des PCI durchzuführen. Das IMO als prospektive Tumordokumentation wurde von Sehouli et al. (25) für das Ovarialkarzinom entwickelt und beinhaltet detaillierte Information über die Anamnese, das Tumorbefallsmuster, das operative Verfahren, den postoperativen TR, die Histopathologie und die Nachsorge. Aufgrund des retrospektiven Designs unserer Analyse wurden nur Patientinnen ohne postoperativen TR berücksichtigt um den PCI präzise und akkurat auf der Basis der histopathologischen Befunde zu bestimmen. Alle entnommenen Gewebeproben wurden im Institut für Pathologie am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin durch zwei erfahrene Pathologen separat histopathologisch untersucht. Größe und Form der Tumorgewebeproben und der LK wurden von unseren Pathologen akkurat bestimmt.

Kalkulation des Peritonealkarzinoseindex (PCI)

Der PCI als eine semi-quantitative Bewertung der peritonealen Ausbreitung der Tumordinfiltration ist ein kumulativer Wert von messbaren Größen der Tumorknoten von allen eingeteilten dreizehn abdominopelvinen Regionen. Die topographischen Regionen sind von 0 bis 12 im Uhrzeigersinn nummeriert und umfassen bestimmte Organe und anatomische Strukturen. Eine Übersicht ist in Abbildung 1 und 2 dargestellt. Die Größe der Tumorknoten in jeder Region ist intraoperativ durch die Inspektion auf parietales und viszerales Peritoneum nach kompletter Adhäsioolyse festzulegen. Die Größe der Tumorknoten in Millimeter wird in nominale Nummern von 0 bis 3 für das Scoring konvertiert. Der *lesion size score (LSS)* 0 ist definiert als keine sichtbaren Tumorknoten auf dem Peritoneum. LSS 1, 2 und 3 beschreiben den größten Durchmesser der Tumorknoten jeweils bis 5mm, bis 50mm und über 50mm oder eine konfluierende Infiltration. Nach Zusammenzählen der LSS für alle Regionen kann der PCI für jede einzelne Patientin berechnet werden. Je nach Befallsmuster ergibt sich ein Index von 0 bis 39 (22).

Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach Sugarbaker

Regionen	Punkte	Punkte je Läsionsgröße
0 zentral	_____	0 Keine sichtbaren Tumorknoten
1 rechter Oberbauch	_____	1 Tumorknoten bis 5mm
2 Epigastrium	_____	2 Tumorknoten bis 50mm
3 linker Oberbauch	_____	3 Tumorknoten > 50mm oder konfluierend
4 linke Flanke	_____	
5 linker Unterbauch	_____	
6 kleines Becken	_____	
7 rechter Unterbauch	_____	
8 rechte Flanke	_____	
9 orales Jejunum	_____	
10 aborales Jejunum	_____	
11 orales Ileum	_____	
12 aborales Ileum	_____	

Abbildung 1. PCI nach Sugarbaker (Sugarbaker et al., 1995 [22]). Die Quantifizierung der peritonealen Tumormasse.

Im letzten Teil dieser Arbeit konnten 209 Patienten mit erstem platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv und vollständig dokumentierten Daten der Primärtherapie zur Auswertung des prädiktiven Wertes des AGO-Scores konsekutiv eingeschlossen werden, die im Zeitraum von 2006 bis 2013 operiert worden sind. In dieser Zeitspanne wurden insgesamt 605 Rezidivoperationen in unserer Klinik durchgeführt, von denen in 364 Fällen ein erstes platinsensibles Rezidiv des EOC diagnostiziert wurde.

	Regionen	Organen und anatomische Strukturen
0	zentral	Omentum majus und Colon transversum
1	rechter Oberbauch	obere Oberfläche des rechten Leberlappens, untere Oberfläche des rechten Zwerchfells und rechter retrohepatischer Raum
2	Epigastrium	epigastrische Fettgewebe, linker Leberlappen, Omentum minus, Ligamentum falciforme
3	linker Oberbauch	untere Oberfläche des linken Zwerchfells, Milz, vorderer Teil des Pankreasschwanzes und hintere Oberfläche des Magens
4	linke Flanke	Colon descendens und linke parakolische Rinne
5	linker Unterbauch	Colon sigmoideum und pelvine Seitenwand links
6	kleines Becken	Colon rectosigmoid, Douglas pouch, Harnblase, Ovarien, Tuben und Uterus
7	rechter Unterbauch	pelvine Seitenwand rechts, Cecum und Appendix
8	rechte Flanke	Colon ascendens und rechte parakolische Rinne
9	orales Jejunum	proximales Jejunum und dessen Mesenterium
10	aborales Jejunum	distales Jejunum und dessen Mesenterium
11	orales Ileum	proximales Ileum und dessen Mesenterium
12	aborales Ileum	distales Ileum und dessen Mesenterium

Abbildung 2. Topographisch eingeteilte abdominopelvine Regionen nach Sugarbaker et al. (22) und deren anatomische Einheiten.

Bei 155 Patienten, von denen die meisten primär in einer externen Klinik operiert worden waren, konnte der AGO-Score nicht evaluiert werden. Siebzig von 209 Patienten zeigten mindestens ein negatives Kriterium des DESKTOP-AGO-Scores. Nach ihrer Rezidivoperation erhielten die Patientinnen eine Reinduktion mit einer platinhaltigen ChT.

Nachsorge

Nach adjuvanter ChT stellten sich die Patientinnen in dreimonatigem Abstand in den ersten drei Jahren oder bei neu aufgetretenen Beschwerden zur Nachsorge vor. Jede Nachsorge umfasste eine gynäkologische, sonographische und laborchemische Untersuchung sowie die Bestimmung des CA125-Wertes im Serum. Bildgebende Verfahren wie CT und MRT kamen bei klinischem Hinweis auf Krankheitsprogress und Rezidiv der Krankheit oder erhöhten CA125-Werten zum Einsatz. Rezidiv und Ansprechen des Tumors auf platinhaltige ChT sind anhand der RECIST-Kriterien (32) und der CA125-Konzentration im Serum zu detektieren. Ein alleiniger Anstieg des CA125-Wertes im Serum wurde nicht als Rezidivgeschehen gewertet. Die klinischen Daten der im TOC erfassten Patientinnen wurden durch regelmäßige Kontaktaufnahme mit den Patientinnen, den weiterbetreuenden Ärztinnen und Ärzten und in seltenen Fällen mithilfe der Krankenkassen aktualisiert. Das letzte Follow-up der im Rahmen dieser Promotionsarbeit eingeschlossenen

Patientinnen wurde kurz vor der statistischen Analyse im September 2013 bzw. im August 2014 erneut durchgeführt.

Statistische Analyse

Für die statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics (Version 21.0, IBM, Armonk, NY, USA) benutzt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Mediane und Spannweiten (Range) der kontinuierlichen Variablen und die Häufigkeiten und Anteile der kategoriellen Variablen berechnet. Die Vergleiche zwischen den Gruppen in der ersten Fragestellung wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test), dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Kruskal-Wallis-H-Test durchgeführt. Für die geschätzte 5-JÜR, das mediane Überleben und das 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden die Kaplan-Meier-Methode und für die univariaten statistischen Vergleiche der Log-Rank-Test und die Cox-Regressionsanalyse verwendet. Die Assoziationen zwischen dem PCI und klinischen Faktoren wurden entsprechend mithilfe des χ^2 -Test, Kendall's tau b, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-H-Test oder dem Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's rho) analysiert. Die Cutoff-Werte des PCI für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden mit dem Log-Rank-Test festgestellt. Der prädiktive Wert des PCI für das Ansprechen der platinhaltigen ChT wurde mittels Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven analysiert. Dafür wurde die statistische Analyse erneut und separat bei denjenigen Patientinnen durchgeführt, die sechs Zyklen adjuvante ChT erhalten hatten. Die Assoziationen zwischen dem AGO-Score und anderen Variablen wurden entsprechend mit dem χ^2 -Test, Kendall's tau b, Mann-Whitney-U-Test und dem Exakten Fisher-Test analysiert. Univariate und multivariate Überlebensanalysen wurden jeweils anhand der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regressionsanalyse berechnet. Für alle Testverfahren galt ein p -Wert $<0,05$ als statistisch signifikant.

Ergebnisse

Im ersten Teil dieser Promotionsarbeit wiesen die meisten Patientinnen im postmenopausalen Alter ein seröses EOC mit *high-grade*-Histologie und Aszites auf. Die Patientinnen wurden bezüglich des extraovariellen Tumorbefallsmusters nach dem FIGO IIIC-Stadium wie oben erwähnt in drei Gruppen eingeteilt. Alle Patientinnen bekamen sechs Zyklen adjuvante ChT mit Carboplatin und Paclitaxel. In Tabelle 1 sind die Charakteristika der Patientinnen dargestellt.

In der medianen Beobachtungszeit von 39 Monaten (Range: 0,4-128,8 Monate) verstarben 94 Patientinnen (43,1%) und 136 Patienten (62,4%) erlebten ihr erstes Rezidiv. In der univariaten Analyse konnten wir einen signifikanten Unterschied bezüglich des medianen Alters bei der Erstdiagnose zwischen den Gruppen A, B und C entsprechend 60,5 Jahren (Range: 37-80 Jahre), 56 Jahren (Range: 27-80 Jahre) und 57 Jahren (Range: 35-85 Jahre) feststellen ($p=0,03$). Diesbezüglich war der Unterschied besonders zwischen den Gruppen A und B ausgeprägter (60,5 vs. 56 Jahre, $p=0,009$). Während kein signifikanter Unterschied in den medianen CA125-

Tabelle 1. Charakteristika der Patientinnen

Parameter	Alle Patientinnen (n=218)	Tumorbefallsmuster			P-Wert
		Nur Peritoneumbefall (Gruppe A) (n=56)	Peritoneum- und LK-Befall (Gruppe B) (n=134)	Nur LK-Befall (Gruppe C) (n=28)	
Alter bei der Erstdiagnose [Jahre; median (Range)]	57.0 (27-85)	60.5 (37-80)	56.0 (27-80)	57.0 (35-85)	0.030
präoperativer Serum- CA125 [U/ml; median (Range)]	576.5 (7-30,000)	346.5 (11-9000)	751.0 (7-30,000)	321.0 (8-6766)	0.039
Histologische Subtypen [n (%)]					
serös	204 (93.6%)	54 (96.4%)	126 (94.0%)	24 (85.7%)	0.181
endometrioid	7 (3.2%)	2 (3.6%)	4 (3.0%)	1 (3.6%)	
klarzellig	4 (1.8%)	- (0%)	3 (2.2%)	1 (3.6%)	
muzinös	2 (0.9%)	- (0%)	1 (0.7%)	1 (3.6%)	
undifferenziert	1 (0.5%)	- (0%)	- (0%)	1 (3.6%)	
Grading [n (%)]					
I	11 (5.0%)	- (0%)	8 (6.0%)	3 (10.7%)	0.089
II	53 (24.3%)	19 (33.9%)	29 (21.6%)	5 (17.9%)	
III	154 (70.6%)	37 (66.1%)	97 (72.4%)	20 (71.4%)	
Aszites [n (%)]					
kein Aszites	67 (30.7%)	13 (23.2%)	37 (27.6%)	17 (60.7%)	0.001
<500ml	88 (40.4%)	22 (39.3%)	56 (41.8%)	10 (35.7%)	
>500ml	63 (28.9%)	21 (37.5%)	41 (30.6%)	1 (3.6%)	
Simultane Malignomen [n (%)]					
Mammakarzinom	17 (7.8%)	5 (8.9%)	9 (6.7%)	3 (10.7%)	0.930
Endometriumkarzinom	5 (2.3%)	2 (3.6%)	2 (1.5%)	1 (3.6%)	
Hormoneller Status [n (%)]					
prämenopausal	31 (14.2%)	4 (7.1%)	25 (18.7%)	2 (7.1%)	0.167
perimenopausal	32 (14.7%)	8 (14.3%)	18 (13.4%)	6 (21.4%)	
postmenopausal	155 (71.1%)	44 (78.6%)	91 (67.9%)	20 (71.4%)	
Positive Familienanamnese des Ovar-/Mammakarzinoms	45 (20.6%)	13 (23.2%)	28 (20.9%)	4 (14.3%)	0.631

Serumkonzentrationen zwischen den Gruppen A und B ($p=0,058$) nachgewiesen werden konnte, war dieser signifikant zwischen den Gruppen B und C (751 vs. 321 U/ml; $p=0,036$). Ebenfalls zeigte sich in den peritoneal metastasierten Fällen wie

erwartet signifikant mehr Aszites ($p=0,001$). Im Gegensatz dazu waren 60,7% der Patientinnen in der Gruppe C aszitesfrei. Die mediane Dauer der Operationen in Gruppe C war signifikant kürzer als in den Gruppen A und B (212,5, 269,0 und 271,0 Minuten; $p=0,007$ und $p<0,001$). Hinsichtlich anderer Faktoren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die geschätzten 5-JÜR lagen bei 47,4% (95%-KI 32,0-62,8) in Gruppe A, 45,1% (95%-KI 34,9-55,4) in Gruppe B und 91,7% (95%-KI 80,6-100) in Gruppe C. Ferner betragen das geschätzte progressionsfreie 5-JÜR 18,7% (95%-KI 7,4-30,1) in Gruppe A, 16,9% (95%-KI 9,1-24,7) in Gruppe B und 64,3% (95%-KI 43,1-85,5) in Gruppe C. Die Überlebenskurven sind in Abbildung 3 dargestellt.

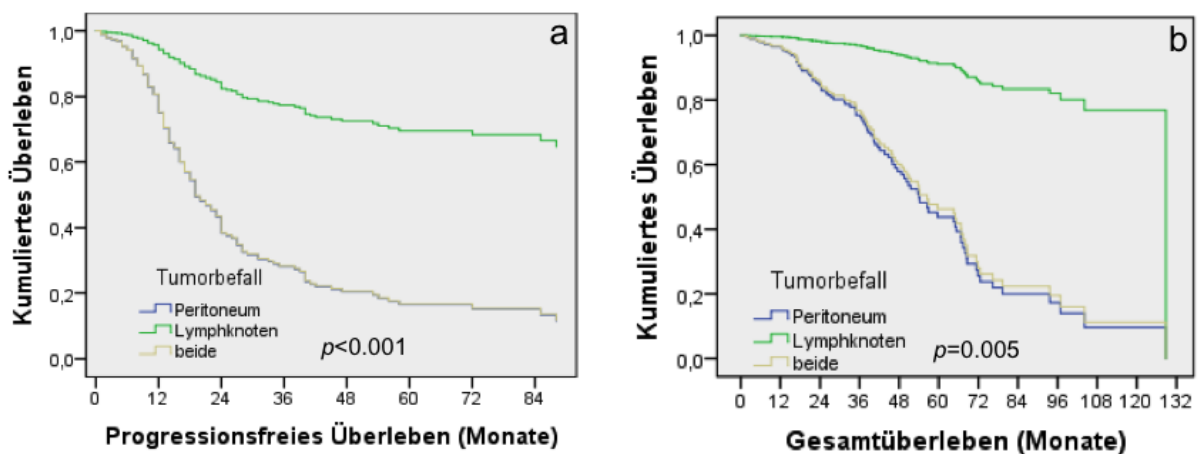


Abbildung 3. Ergebnisse der multivariaten Cox Regression Analyse. PFS (a) und OS (b) der Subgruppen im Stadium FIGO IIIc bezogen auf das Tumorbefallsmuster.

Die Subgruppenanalyse in Gruppe B bezüglich der Metastasierung der retroperitonealen LK zeigte folgende Befallsmuster in ihrer Häufigkeit: 14% pelvine, 29% paraaortale und 57% sowohl pelvine als auch paraaortale LK. Das mediane OS bei Patientinnen mit Befall nur der pelvinen und nur der paraaortalen sowie beider (pelviner und paraaortaler) LK betrug 45,8, 68,5 und 46,7 Monate ($p=0,09$). Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen Patientinnen mit paraaortalem und solchen mit sowohl pelvinem als auch paraaortalem Lymphknotenbefall beobachtet ($p=0,02$). Die medianen PFS in Fällen mit nur paraaortalem, nur pelvinem und Befall beider LK-Gruppen lagen bei 28, 16 und 18 Monaten ($p=0,02$). Abbildung 4 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven.

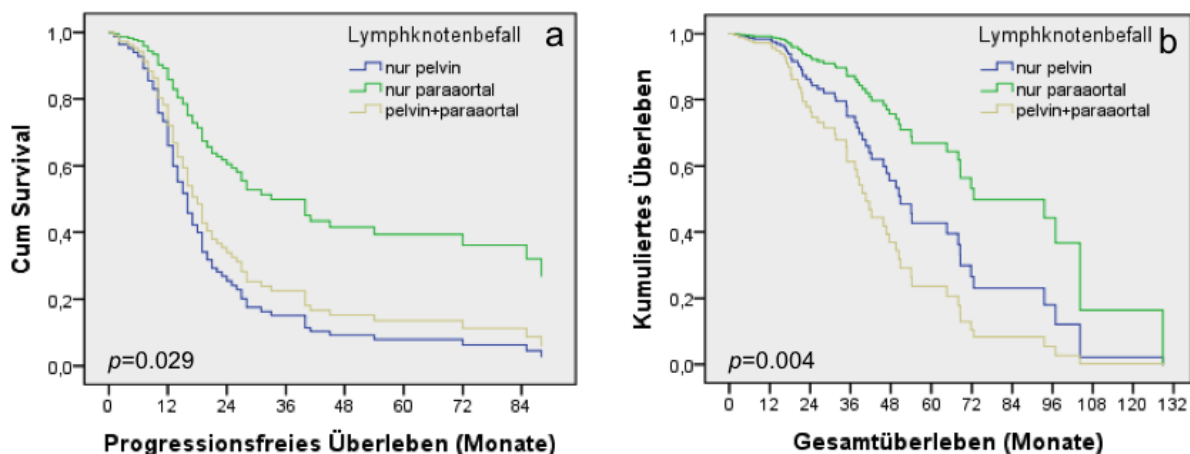


Abbildung 4. PFS (a) und OS (b) der Subgruppe B bezogen auf die LK-Metastasierung.

Nach Revision der FIGO-Klassifikation im Jahr 2013 wurde in der neuen Klassifikation der Größe der metastasierten LK ein besonderes Gewicht beigemessen. In unserer Subgruppenanalyse der Gruppe C haben wir retrospektiv die Bedeutung der Größe der positiven LK untersucht. Da die Größenmessung der positiven LK bei zwei von 28 Fällen nicht möglich war, wurde die Analyse mit 26 Patienten durchgeführt. Die mediane Anzahl positiver paraaortaler LK war 3 (Range: 1-11) von im Median 14 (Range: 4-45) systematisch entfernten LK. Die mediane Anzahl positiver pelviner LK war 4 (Range: 1-11) von im Median 24 (Range: 8-54) systematisch entfernten LK. Während eines medianen Beobachtungszeitraumes von 50,2 Monaten (Range: 8,1-126,5 Monate) rezidierten 7 (26,9%) Fälle und verstarben 3 (11,5%) Patientinnen. Die geschätzten progressionsfreien 3-JÜR betragen 90,0% im Stadium FIGO IIIA1(i) und 62,6% im Stadium FIGO IIIA1(ii) ($p=0,297$). Bezüglich des OS konnte keine signifikante Differenz zwischen den Stadien FIGO IIIA1(i) und FIGO IIIA1(ii) gefunden werden ($p=0,863$). Das mediane PFS und OS wurden nicht erreicht.

Es wurden achtzig konsekutive Patientinnen mit einem medianen PCI von 12 (Range: 3-32) für die Analyse des PCI beim primären EOC nach kompletter CRS identifiziert. Zwei Drittel der Patientinnen befand sich im Stadium FIGO IIIC und zeigte positive retroperitoneale LK. In über 90% der Fälle ergab sich histologisch ein seröses *high-grade*-Karzinom. Sieben Patientinnen (8,8%) waren gegen die platinhaltige ChT resistent. Die Charakteristika der Patientinnen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2. Charakteristika von 80 Patientinnen für die Analyse des PCI

Parameter und Subgruppen	80 Patientinnen n (%)
Alter bei Erstdiagnose [Jahre; median (Range)]	58.0 (32-86)
PCI-Score [median (Range)]	12.0 (3-32)
Präoperativer Serum-CA125 [U/ml; median (Range)]	877 (14-18400)
ECOG-Status	
0	12 (15.0%)
1	60 (75.0%)
2	5 (6.2%)
3	3 (3.8%)
FIGO-Stadium	
IIIB	8 (10.0%)
IIIC	57 (71.2%)
IV	15 (18.8%)
Histologie	
serös	77 (96.3%)
klarzellig	2 (2.5%)
endometrioid	1 (1.2%)
Grading	
I	5 (6.2%)
II	17 (21.3%)
III	58 (72.5%)
Lymphknotenbefall	
N0	18 (22.5%)
N1	54 (67.5%)
Nx*	8 (10.0%)
Aszites	
<500ml	33 (41.2%)
>500ml	32 (40.0%)
kein Aszites	15 (18.8%)
Andere Malignome	
Mammakarzinom	4 (5.0%)
Zervixkarzinom	1 (1.3%)
Nicht-solide Tumoren	2 (2.5%)
Positive Familienanamnese bzgl. Ovarial- und Mammakarzinom	13 (16.2%)
Hormoneller Status	
Prämenopausal	11 (13.8%)
Postmenopausal	69 (86.3%)

PCI peritoneal cancer index, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique 1987

*Patientinnen waren in den Kontrollarm der AGO-LION Studie eingeschlossen.

www.clinicaltrials.gov/No.:NCT00712218

vs. PCI=11 bei Patientinnen ohne

Komplikationen; $p=0,295$). Obwohl die erhöhten PCI-Werte mit der Rate der Resistenz der adjuvanten platinhaltigen ChT assoziiert waren ($p=0,050$), konnte keine statistische Signifikanz in ROC-Kurven Analyse erreicht werden ($p=0,063$, 95%-KI 0,53-0,89). Ferner haben wir eine Korrelation zwischen den zwei

In der univariaten Analyse korrelierte der PCI statistisch signifikant mit der Aszitesmenge ($p=0,001$), dem T-Status des TNM-Stagings ($p=0,036$), der präoperativen CA125-Konzentration ($p=0,025$) und einer längeren Operationsdauer ($p<0,001$). Zudem konnten wir in der univariaten Analyse eine Assoziation zwischen erhöhten PCI-Werten und schlechtem PFS und OS identifizieren ($p=0,036$ bzw. $p<0,001$). Wir konnten dagegen keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem PCI und anderen Faktoren wie Alter ($p=0,876$), FIGO-Stadium ($p=0,248$), Differenzierungsgrad ($p=0,264$), Lymphknotenbefall ($p=0,330$), Fernmetastasen ($p=0,386$), Histologie ($p=0,514$) und ECOG-Status ($p=0,865$) feststellen. Zudem konnte kein prädiktiver Wert des PCI bezüglich der postoperativen Komplikationen binnen dreißig Tage nachgewiesen werden (medianer PCI=13 bei Patientinnen mit Komplikationen

Scoringssystemen PCI und IMO hinsichtlich des Tumorbefallsmusters gefunden. Die Anzahl der befallenen Felder im IMO korrelierte mit erhöhten PCI-Werten ($\tau b=0,54$, $p<0,001$). Besonders wurde die höhere Konkordanz im Ober- und Unterbauch festgestellt ($p=0,001$ und $p<0,001$).

Tabelle 3. Cox-Regressionsanalyse der Kohorte mit fortgeschrittenem primären EOC nach kompletter CRS.

Multivariate Analyse von 80 Patientinnen							
Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			
Variable	HR	95%-KI	p-Wert	Variable	HR	95%-KI	p-Wert
PCI (≥ 18 vs. < 18)	2,21	0,73-6,74	0,162	PCI (≥ 13 vs. < 13)	2,43	1,30-4,54	0,005
Alter	1,07	1,02-1,12	0,005	Alter	1,03	1,00-1,06	0,110
FIGO (IV vs. III)	0,09	0,01-1,20	0,069	FIGO (IV vs. III)	1,60	0,18-14,17	0,674
Grading (I/II vs. III)	1,15	0,42-3,13	0,783	Grading (I/II vs. III)	1,12	0,56-2,23	0,749
pT (3c vs. 3b)	2,26	0,44-11,59	0,329	pT (3c vs. 3b)	1,75	0,71-4,31	0,226
cMx vs. cM0	0,81	0,30-2,17	0,673	cM (x vs. 0)	1,37	0,66-2,82	0,397
cM1 vs. cM0	7,29	0,57-94,03	0,128	cM (1 vs. 0)	1,01	0,11-9,04	0,997
pNx vs. pN0	2,19	0,45-10,61	0,328	pN (x vs. 0)	2,00	0,69-5,79	0,202
pN1 vs. pN0	3,39	1,09-10,52	0,034	pN (1 vs.0)	2,13	0,95-4,75	0,067

Multivariate Analyse von 71 Patientinnen nach adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie							
Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			
Variable	HR	95%-KI	p-Wert	Variable	HR	95%-KI	p-Wert
PCI (≥ 18 vs. < 18)	1,36	0,33-5,50	0,663	PCI (≥ 13 vs. < 13)	2,52	1,16-5,46	0,019
Alter	1,09	1,02-1,16	0,004	Alter	1,02	0,98-1,05	0,209
FIGO (IV vs. III)	0,02	0,01-0,54	0,018	FIGO (IV vs. III)	2,28	0,24-21,36	0,470
Grading (I/II vs. III)	1,54	0,36-6,51	0,556	Grading (I/II vs. III)	1,49	0,67-3,31	0,326
pT (3c vs. 3b)	1,70	0,27-10,50	0,568	pT (3c vs. 3b)	1,71	0,69-4,19	0,240
cMx vs. cM0	0,63	0,20-2,02	0,446	cM (x vs. 0)	1,43	0,68-3,00	0,342
cM1 vs. cM0	6,05	0,40-89,90	0,191	cM (1 vs. 0)	0,71	0,07-6,60	0,764
pNx vs. pN0	2,58	0,38-17,47	0,331	pN (x vs. 0)	2,61	0,82-8,26	0,102
pN1 vs. pN0	8,06	1,61-40,29	0,011	pN (1 vs.0)	2,34	0,89-6,10	0,082
Aszites vs. kein Aszites	1168 163	0,01- 2,385E+275	0,965	Aszites vs. kein Aszites	2,51	0,85-7,36	0,093
refraktär vs. sensibel	7,67	2,02-29,17	0,003				

Hazard Ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (KI)

Während einer medianen Beobachtungszeit von 29,1 Monaten (Range: 0,4-71,8 Monate) erlitten 39 Patientinnen (48,8%) nach primärer Therapie ein Rezidiv und es

verstarben 26 Patientinnen (32,5%) im Verlauf ihrer Erkrankung. Da in der Literatur bisher keine festen Cutoff-Werte des PCI beim primären EOC etabliert sind, wurden für unserer Kohorte jeweils ein Wert von 13 für das PFS ($p=0,001$) und von 18 für das OS ($p=0,013$) mittels Log-Rank-Test errechnet. Das mediane PFS und das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben betragen bei Patientinnen mit $PCI < 13$ neunundzwanzig Monate und 60% (95%-KI 44,2-75,3) bzw. mit $PCI \geq 13$ entsprechend 16 Monate und 27% (95%-KI 8,0-45,9). Im univariaten Modell der Überlebensanalyse lagen bei Patientinnen mit $PCI < 18$ das mediane OS bei 71,1 Monaten und die 3-JÜR bei 76% (95%-KI 63,8-88,2), wohingegen bei Patientinnen mit $PCI \geq 18$ die entsprechenden Zahlen bei 39 Monaten und 51% (95%-KI 14,4-87,8) lagen. Unter Einbeziehung von anderen klinischen Faktoren in die multivariate Analyse verlor ein erhöhter PCI-Wert seine statistische Signifikanz bezüglich des Risikos für ein schlechtes OS ($p=0,162$). Dagegen war ein erhöhter PCI-Wert signifikant mit einem erhöhten Risiko für ein verkürztes PFS assoziiert ($p=0,005$). Alter und Lymphknotenbefall waren die einzigen unabhängigen Faktoren für das OS ($p=0,005$ bzw. $p=0,034$). Die entsprechenden Daten und die Überlebenskurven der multivariaten Analyse finden sich in Abbildung 5 in und Tabelle 3.

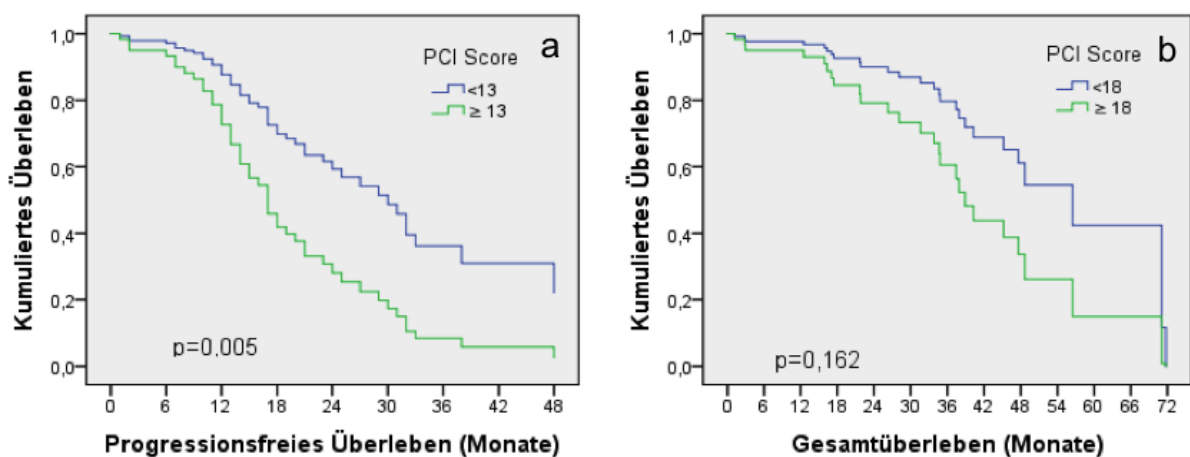


Abbildung 5. Multivariate Überlebensanalyse des PCI nach kompletter CRS beim primären EOC anhand der Cox-Regressionsanalyse.

Zusätzlich wurden die multivariaten Analysen getrennt bei den 71 Patientinnen, die alle komplett sechs Zyklen einer adjuvanten platinhaltigen ChT erhielten, durchgeführt um den Einfluss der ChT auf den prognostischen Wert des PCI auszuschließen. Hierbei war der PCI aber ein statistisch signifikanter unabhängiger Faktor für das PFS ($p=0,019$). Auch hier konnte eine statistische Signifikanz

Tabelle 4. Charakteristika der 209 Patientinnen mit erstem platin-sensiblen Rezidiv

Parameter	Alle Patientinnen n=209 [n (%)]	AGO Score positiv n=139 [n (%)]	AGO Score negativ n=70 [n (%)]	p-Wert
Alter beim Rezidiv [Jahre; median (Range)]	55 (22-84)	54 (22-78)	57.5 (27-84)	0.125
Präoperativer CA125-Wert [U/ml; median (Range)]	156.5 (0-19208)	149.5 (0-19208)	202.0 (10-14284)	0.339
ECOG-Status				
0	49 (23.4%)	44 (31.7%)	5 (7.1%)	<0.001
1	133 (63.6%)	95 (68.3%)	38 (54.3%)	
2	23 (11.0%)	- (0%)	23 (32.9%)	
3	4 (1.9%)	- (0%)	4 (5.7%)	
Initiales FIGO-Stadium				
IA	10 (4.8%)	9 (6.5%)	1 (1.4%)	<0.001
IC	13 (6.2%)	10 (7.2%)	3 (4.3%)	
IIA	3 (1.4%)	3 (2.2%)	- (0%)	
IIB	6 (2.9%)	4 (2.9%)	2 (2.9%)	
IIC	7 (3.3%)	6 (4.3%)	1 (1.4%)	
IIIA	9 (4.3%)	8 (5.8%)	1 (1.4%)	
IIIB	18 (8.6%)	13 (9.4%)	5 (7.1%)	
IIIC	120 (57.4%)	78 (56.1%)	42 (60.0%)	
IV	23 (11.0%)	8 (5.8%)	15 (21.4%)	
Histologie bei Erstdiagnose				
serös	167 (79.9%)	116 (83.5%)	51 (72.9%)	0.383
endometrioid	8 (3.8%)	4 (2.9%)	4 (5.7%)	
klarzellig	6 (2.9%)	3 (2.2%)	3 (4.3%)	
muzinös	4 (1.9%)	2 (1.4%)	2 (2.9%)	
gemischt	2 (1.0%)	2 (1.4%)	- (0%)	
unbekannt	22 (10.5%)	12 (8.6%)	10 (14.3%)	
Grading bei Erstdiagnose				
I	12 (5.7%)	10 (7.2%)	2 (2.9%)	0.534
II	66 (31.6%)	41 (29.5%)	25 (35.7%)	
III	120 (57.4%)	81 (58.3%)	39 (55.7%)	
Unbekannt	11 (5.3%)	7 (5.0%)	4 (5.7%)	
Intraoperative Aszitesmenge				
kein Aszites	152 (72.7%)	111 (79.9%)	41 (58.6%)	<0.001
<500ml	41 (19.6%)	28 (21.1%)	13 (18.6%)	
>500ml	16 (7.7%)	- (0%)	16 (22.9%)	
Postoperativer Tumorrest				
keine sichtbaren Läsionen	127 (61.0%)	93 (67.0%)	34 (48.5%)	0.003
< 0,5cm	17 (8.1%)	13 (9.4%)	4 (5.7%)	
< 1cm	20 (9.4%)	11 (8.0%)	9 (12.9%)	
< 2cm	12 (5.7%)	5 (3.6%)	7 (10.0%)	
> 2cm	31 (14.9%)	15 (10.6%)	16 (22.9%)	
Unbekannt	2 (0.9%)	2 (1.4%)	- (0%)	
Operationsdauer [Minuten; median (Range)]	200 (16-631)	207 (16-631)	185 (20-490)	0.715
Todesfälle binnen 50 Tagen	1 (2.4%)	1 (0.7%)	4 (5.7%)	0.044
Zeitdauer bis Rezidiv nach Monaten [n (%)]				0.002
6-12	53 (25.4%)	29 (20.9%)	24 (34.3%)	
12-24	68 (32.5%)	42 (30.2%)	26 (47.1%)	
24-36	45 (21.5%)	33 (23.7%)	12 (17.1%)	
36-60	28 (13.4%)	24 (17.3%)	4 (5.7%)	
>60	15 (7.2%)	11 (7.9%)	4 (5.7%)	

zwischen erhöhtem PCI-Wert und OS nicht erreicht werden ($p=0,663$). Die entsprechenden Daten finden sich in Tabelle 3.

In der letzten Fragestellung hatten zwei Drittel der Patientinnen einen positiven AGO-Score und ein Drittel einen negativen AGO-Score. Die Charakteristika von beiden Patientinnengruppen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (AGO-positiv vs. AGO-negativ) ergaben sich für das mediane Alter bei Erstdiagnose ($p=0,029$), den ECOG-Status ($p<0,001$), das FIGO-Stadium ($p<0,001$), die Aszitesmenge ($p<0,001$), den postoperativen TR ($p=0,003$) und das Rezidivintervall ($p=0,002$).

Nach der ersten Rezidivoperation wurde bei insgesamt 127 Patientinnen (61%) eine komplette Zytoreduktion erreicht; davon gehörten 93 Fälle (67%) zur AGO-positiven Gruppe und 34 Fälle (48,5%) zur AGO-negativen Gruppe ($p=0,016$, OR=2,14, 95%-KI 1,14-4,01). Der prädiktive Wert des AGO-Scores bezüglich der Tumorresektabilität wurde ebenfalls untersucht. Es zeigten sich eine Sensitivität von 73,2% (95%-KI 0,67-0,78), eine Spezifität von 43,9% (95%-KI 0,35-0,52), ein positiver prädiktiver Wert von 66,9% (95%-KI 0,61-0,71) und ein negativer prädiktiver Wert von 51,4% (95%-KI 0,41-0,61). Die Überlebensanalysen wurden zwischen beiden AGO-Gruppen und den jeweiligen Subgruppen (tumorfrei vs. tumorresidual) getrennt durchgeführt.

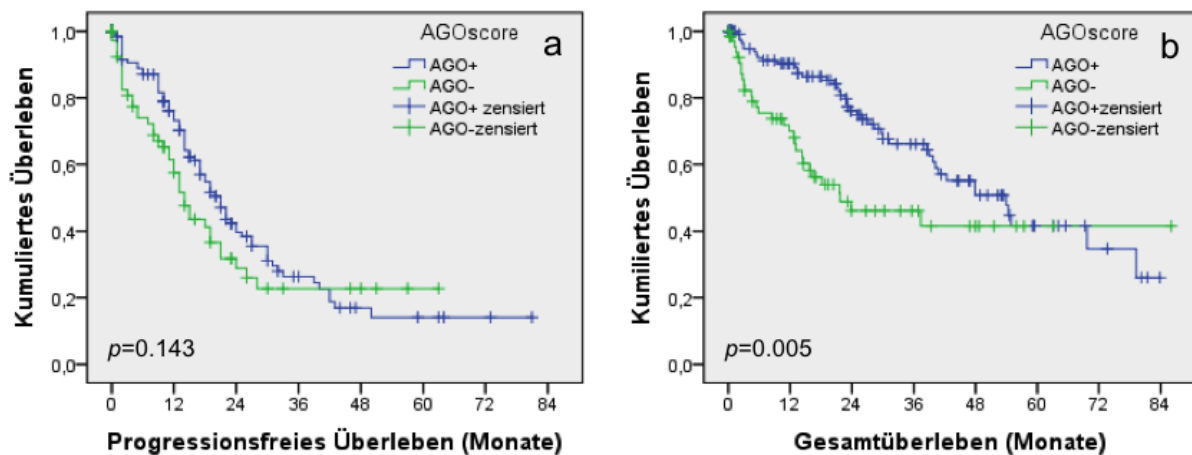


Abbildung 6. PFS (a) und OS (b) jeweils in der Gruppe mit positivem und negativem AGO-Score.

Das mediane OS nach Rezidivoperation betrug in der AGO-positiven Gruppe 54 Monate (95%-KI 39,17-68,82 Monate) und in der AGO-negativen Gruppe 21,7 Monate (95%-KI 1,87-41,52 Monate) ($p=0,005$). Das mediane PFS betrug 21 Monate (95%-KI 17,34-24,65 Monate) in der AGO-positiven Gruppe und 14 Monate (95%-KI

11,17-16,82 Monate) in der AGO-negativen Gruppe ($p=0,143$). In Abbildung 6 sind die Überlebenskurven jeweils in der Gruppe mit positivem und negativem AGO-Score dargestellt.

Die mediane Dauer der Rezidivoperation war in der AGO-Score-positiven Gruppe nicht signifikant länger als in der AGO-Score-negativen Gruppe (207 Minuten vs. 185 Minuten; $p=0,715$). Die Überlebensanalysen nach kompletter CRS in beiden AGO-Score-Gruppen zeigten ein klinisch identisches Outcome. Das mediane PFS nach kompletter CRS in der Rezidivsituation betrug 22 Monate (95%-KI 18,51-25,48) in der AGO-Score-positiven und 21 Monate (95%-KI 14,37-27,62) in der AGO-Score-negativen Gruppe ($p=0,758$). Die entsprechenden Überlebenskurven sind in Abbildung 7 dargestellt.

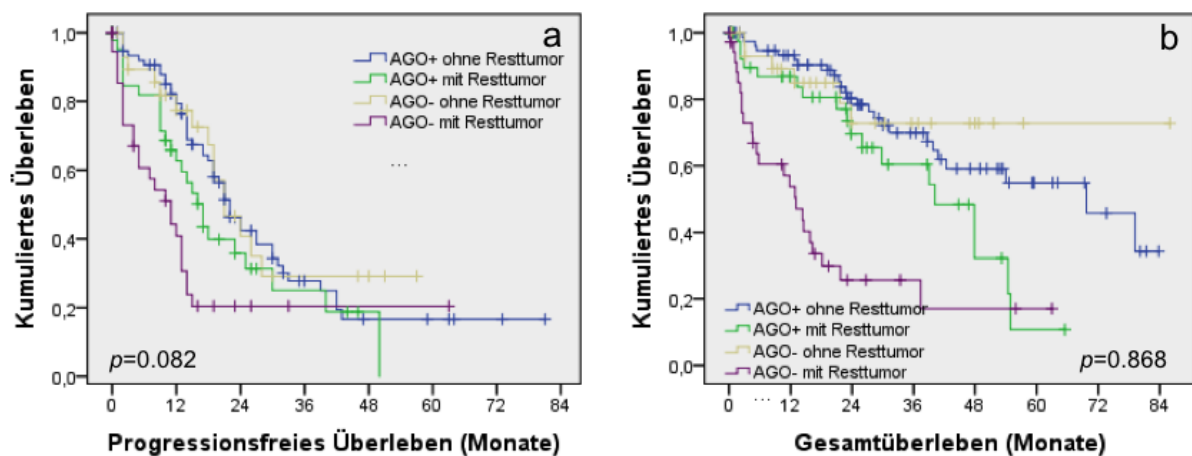


Abbildung 7. PFS (a) und OS (b) der jeweiligen AGO-Score-Gruppen und der entsprechenden Subgruppen nach primärer Rezidivoperation.

Diskussion

Ein kompetentes perioperatives Staging gefolgt von adäquatem Therapieeinsatz sind klinisch von entscheidender Bedeutung bezüglich der Prognose des Ovarialkarzinoms. Die Patientinnen des vorherigen FIGO IIIC zeigten unterschiedliche klinische Verläufe und prognostische Muster binnen des Stadiums. Unsere Studie konnte erstmalig die prognostischen Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen und dem lymphatischen Befallsmuster im Stadium FIGOIIIC nach kompletter CRS aufzeigen. Als erste Arbeitsgruppe haben wir nach Publikation der neuen FIGO-Klassifikation im Jahr 2014 die prognostische Bedeutung der Größe der befallenen LK, das heißt den Unterschied zwischen den Stadien FIGO IIIA1(i)

und FIGO IIIA1(ii), beim primären EOC untersucht. Wir konnten nachweisen, dass diejenigen Patientinnen mit befallenen LK bis zu einer Größe von maximal 10mm [FIGO IIIA1(i)] eine bessere Prognose hatten als die Patientinnen, bei denen die Größe der befallenen LK über 10mm [FIGO IIIA1(ii)] betrug. Die Differenz war im Langzeitüberleben allerdings nicht darstellbar, was an der niedrigen Anzahl von Todesfällen in der Kohorte liegen könnte. Zudem wiesen die Patientinnen mit Peritonealkarzinose im Stadium FIGO IIIC eine deutlich schlechtere Prognose als Patientinnen auf, die aufgrund ihres alleinigen LK-Befall in das Stadium FIGO IIIC hochgestuft worden waren. Andererseits zeigte ein zusätzlicher Befall von LK bei Patientinnen mit peritonealen Metastasen über 2cm im Stadium FIGO IIIC keine signifikante prognostische Verschlechterung und es konnten bei diesen Patientinnen in 70,5% der Fälle positive LK nach systematischer retroperitonealer LNE nachgewiesen werden. Die 5-JÜR lagen in den Gruppen A und B bei unter 50%, wohingegen diese in Gruppe C über 90% betrug.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen wiesen Onda et al. (16) bei 103 asiatischen Frauen mit primärem EOC im Stadium FIGO IIIC nach, dass Patientinnen mit pT1/2+N1 (hochgestuft ins Stadium FIGO IIIC aufgrund positiver LK) im Vergleich zu Patientinnen mit pT3c signifikant bessere Überlebensraten hatten (84 vs. 26%). Entsprechend zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten zwischen Patientinnen im Stadium FIGO IIIC (pT1/2+N1) und FIGO I/II (84 vs. 96%; $p=0,107$), jedoch wiesen ein Drittel der Patientinnen postoperativ einen Tumorrest auf. Laut einer Studie von Carnino et al. (33) zur Rolle des LK-Sampling bei 127 Patientinnen mit primärem EOC im Stadium FIGO IIIC waren die 3-JÜR bei Patientinnen mit lediglich LK-Befall signifikant höher als bei Patientinnen mit peritonealen und lymphatischen Metastasen (46 vs. 12%). Grossi et al. (34) konnten bei lediglich lymphogen metastasierten Patientinnen im Stadium FIGO IIIC eine 5-JÜR von 80% und eine 10-JÜR von 50% feststellen. Die Häufigkeit und der prognostische Wert des jeweiligen LK-Befallsmusters wurden in unserer Studie in einer Subgruppenanalyse der Gruppe B detailliert analysiert. Wir stellten fest, dass die Häufigkeit des paraaortalen LK-Befalls doppelt so häufig war wie die des pelvinen (29 vs. 14%), jedoch wiesen die Patientinnen in 57% der Fälle einen Befall beider LK-Gruppen auf. Ferner war ein alleiniger paraaortaler LK-Befall prognostisch günstiger als ein alleiniger pelviner LK-Befall und der Befall beider LK-Stationen. Diese Ergebnisse unterstützen die lymphatische Metastasierungsroute von Meyers

(9) und könnten dazu beitragen, dass in der zukünftigen FIGO-Klassifikation weitere Subgruppen mit prognostischer und therapeutischer Konsequenz abgebildet werden. In einer Studie von Burghardt et al. (35) zeigte sich nach systematischer LNE bei 67 Patientinnen mit primärem fortgeschrittenen EOC in der Mehrheit der Fälle (34 Patientinnen) der Befall beider LK-Gruppen im Vergleich zu einem separaten Befall bei lediglich nur jeweils neun Patientinnen. Der Befall der LK selbst ist beim EOC relevanter als die alleinige Anzahl der befallenen LK (12).

Die therapeutische Effektivität der systematischen retroperitonealen LNE beim EOC ist Gegenstand von Diskussionen, was dazu geführt hat, dass sich diesbezüglich in der Literatur kontroverse Aussagen finden (36,37). In unserer Klinik wurde im Rahmen der kompletten CRS eine systematische retroperitoneale LNE dann regulär durchgeführt, wenn die Patientinnen tolerable Komorbiditäten und einen guten Allgemeinzustand aufweisen. Die Sampling-LNE ist bei suboptimal operierten Patientinnen im Rahmen eines adäquaten Stagings indiziert. Im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* wurden die Ergebnisse der multizentrischen prospektiven randomisierten AGO-LION-Studie vorgestellt: von den insgesamt 647 Patientinnen mit primärem EOC der Stadien FIGO IIB-IV und Zustand nach CRS und klinisch unauffälligen LK waren 323 im LNE- und 324 im Nicht-LNE-Arm eingeschlossen worden (38). Die Autoren konnten zeigen, dass eine systematische LNE weder zu einer Verbesserung des OS (69 vs. 66 Monate, HR 1,06, 95%-KI 0,83-1,34, $p=0,65$) noch des PFS (26 Monate in beiden Armen, HR 1,11, 95%-KI 0,92-1,34 $p=0,30$) führen konnte und damit das retroperitoneal Kompartiment nicht die Prognose bestimmt (38). Allerdings waren die Operationszeit und perioperative Komplikationen im LNE-Arm signifikant länger bzw. häufiger (38).

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war, dass die Prognose bei Patientinnen mit lediglich paraaortalem LK-Befall und Stadium FIGO IIIA1(i) günstig ist. Um unsere Ergebnisse in der klinischen Praxis etablieren zu können sind große randomisierte prospektive Studien mit längerer Beobachtungszeit notwendig.

Bezüglich der zweiten Fragestellung haben wir als erste Autoren den Einfluss des PCI auf das klinische Outcome bei Patientinnen mit primärem EOC nach kompletter CRS analysiert. Ziel war es, die prognostischen Bedeutung der ausgedehnten Tumorausbreitung im Sinne einer Peritonealkarzinose bzw. erhöhter PCI-Werte nach einer kompletten CRS bei primärem EOC zu untersuchen, wobei eine mögliche

therapeutische Konsequenz im Verzicht auf aggressive zytoreduktive Verfahren bei Patientinnen mit hohem PCI liegen könnte. Ein weiterer Gedanke besteht darin, entsprechende Kandidatinnen für eine NACT oder eine palliative Therapie zu identifizieren.

Der prädiktive und prognostische Wert des PCI wurde bereits in vielen Studien für das Kolorektale Karzinom untersucht und eine Assoziation zwischen höheren PCI-Werten und niedrigeren Überlebensraten gefunden (22,39). In einer prospektiven Studie mit 100 Patienten mit Kolorektalem Karzinom konnten Sugarbaker et al. demonstrieren, dass die schlechte Prognose signifikant mit höheren PCI-Werten korreliert (40). Die gleiche Arbeitsgruppe wies bei Patienten mit peritoneal metastasiertem Kolorektalem Karzinom nach, dass PCI-Werte von <10, 10-20, und >20 jeweils 5-JÜR von 50, 20, und 0% hatten, weshalb die Autoren die Fälle mit PCI-Wert >20 als relative Kontraindikation für eine CRS und HIPEC ansahen (41). In solchen Fällen sollte beim Kolorektalen Karzinom eine Palliation bevorzugt werden, da es keine signifikanten Unterschiede in den medianen Überlebensraten zwischen den Patienten mit oder ohne CRS und HIPEC gab (41).

In einer ersten Analyse zur prognostischen Relevanz des PCI beim Ovarialkarzinom haben Tentes et al. (42) einen signifikanten Unterschied in der 5-JÜR zwischen Patientinnen mit PCI ≤ 10 und PCI >10 (65 vs. 29 %) gefunden, jedoch wiesen fast die Hälfte der Patientinnen einen TR auf – der TR ist ein etablierter unabhängiger und entscheidender Faktor für das Überleben beim EOC (43).

Im Gegensatz zu bisherigen Studien waren Patientinnen mit postoperativem TR in unserer Studie ausgeschlossen um den PCI allein als prognostischen Faktor zu beurteilen. Obwohl der PCI in der univariaten Analyse mit dem OS in unserer Studie korrelierte, hat er seine statistische Signifikanz nach Einbeziehung anderer wichtiger klinisch-pathologischer Faktoren in der Cox-Regressionsanalyse verloren. Diese Ergebnisse wurden auch bei 71 Patientinnen, die alle eine adjuvante platinhaltige ChT erhielten, beobachtet. In Bezug auf unsere Ergebnisse haben wir festgestellt, dass die komplette CRS beim primären EOC mehr Einfluss auf das Überleben hat als das Ausbreitungsmaß der peritonealen Metastasen (reflektiert als höherer PCI-Wert). Ähnliche Resultate sind in vielen gynäko-onkologischen und nicht-gynäko-onkologischen Studien berichtet worden (24,44,45). Eisenkop et al. (24) evaluierten die Rolle der präoperativen Tumorausbreitung und der kompletten CRS bei 408 Patientinnen mit EOC im Stadium FIGO IIIC. Die Autoren folgerten, dass die

komplette CRS prognostisch entscheidender ist als die peritoneale Metastasierung. Andererseits verhindert die diffuse peritoneale Metastasierung die Erfolgsrate einer kompletten CRS. Im Rahmen einer multizentrischen prospektiven Phase III-Studie folgerten Wimberger et al. (44) dass zwar das Vorhandensein einer PC mit suboptimalem CRS sogar in etablierten Zentren assoziiert ist aber eine PC selbst keinen unabhängiger prognostischer Faktor für das OS darstellt.

Hinsichtlich der Durchführbarkeit und Nützlichkeit hat der PCI seine Limitationen bei rapide peritoneal metastasierten Tumoren (41,46,47) und auch keinen prognostischen Wert bei nicht-invasiven Tumoren wie z. B. dem Pseudomyxoma peritonei oder dem Peritonealen Mesotheliom (41). Trotz der ausgiebigen Verbreitung der Tumorknoten im Abdomen und der höheren PCI-Werte bei peritoneal metastasierten nicht-invasiven Tumoren ist eine komplette CRS meistens erreichbar und die posttherapeutische Prognose ist günstig (41). Andererseits finden sich bei invasiven Tumoren durchaus Metastasen in kritischen anatomischen Regionen wie z. B. im Bereich der Gallengänge oder der Porta hepatis, was dann oftmals wie eine diffuse Metastasierung imponieren kann, was selbst dann gilt, wenn nur wenige Regionen mit Tumorknoten befallen sind und sich dann in einem niedrigen PCI-Wert widerspiegelt (41); dabei existieren keine Variationen für den PCI bzw. keine Rücksicht auf die Erfahrung der Operateure. Dies könnte dazu führen, dass es bei unerfahreneren Operateuren durch die subjektiven Bestimmung des PCI besonders in transitionalen Zonen des Dünndarms zur Unter- oder Überschätzung des PCI kommt (47). Beispielweise kann ein Belassen potentiell resektabler Tumorknoten in den Regionen 9-12 aufgrund fehlender Erfahrung des Operateurs zu einem höheren PCI-Wert führen, obwohl diese Tumorknoten komplett und ohne Funktionsstörung des Darmes entfernt werden könnten (46). Für die PC bei Malignomen gleicher Entität sind in verschiedenen Studien diverse Cutoff-Werte für den PCI beschrieben worden (41,46,47). Solche Variationen des PCI erschweren es, im klinischen Alltag einheitliche Maßstäbe zu setzen. Von Nachteil ist auch, dass sich der PCI nur auf das Tumorbefallsmuster und die Läsionsgröße bezieht, den Allgemeinzustand und die Komorbiditäten der jeweiligen Patientin sowie die Tumorbiologie aber nicht miteinbezieht. Eine akkurate präoperative Bestimmung des PCI mithilfe radiologischer Verfahren ist schwierig (48). Zum Einen haben CT und MRT eine niedrige Sensitivität, wenn die Tumorknoten <1cm und zwischen den

Darmschlingen liegen; zum Anderen ist es häufig schwierig reaktive Knoten von Tumorknoten zu differenzieren.

Die wesentliche Limitation dieser Arbeit besteht im retrospektiven Charakter der Dokumentation des PCI, weswegen wir uns nur auf makroskopisch komplett tumorfrei operierte Fälle im fortgeschrittenen Stadium fokussiert haben. Interessant wäre es auch, die Rolle des PCI zur Prädiktion des TR in prospektiven Studien zu untersuchen. Nichtsdestotrotz konnten wir die Rolle des PCI in einem relativ homogenen EOC-Kollektiv analysieren. Die Stärken dieser Studie bestanden liegen in der prospektiven Dokumentation des intraoperativen Tumorbefallsmusters und des postoperativen TR sowie der durchgeführten operativen Verfahren in einem erfahrenen Zentrum mit langjähriger Expertise. Der PCI bietet deskriptive Informationen bzgl. des Tumorbefallsmusters und der Tumorlast auf der peritonealen Oberfläche. Unsere Ergebnisse unterstützen den entscheidenden prognostischen Wert des TR nach Zytoreduktion unabhängig von der Tumorlast.

Im Vergleich zur Primärtherapie gibt es in der Rezidivsituation verschiedenen therapeutischen Strategien. Die Rolle der Operation in der Rezidivsituation wurde in Phase III-Studien mit verschiedenen Chemotherapieregimen verglichen. Aufgrund einer höheren Morbiditätsrate und fehlender signifikanter Unterschiede in den Überlebensraten beim operativen Vorgehen im Vergleich zur alleinigen primären ChT sowie der besser verträglichen Zytostatika und einer schlechteren Prognose allein des Rezidivs bleibt der Benefit der Operation in der Rezidivsituation bisher umstritten. Dies könnte daran liegen, dass in der Subgruppenanalyse der vorherigen Phase III-Studie im Operations-Arm weniger Patientinnen und insgesamt eine heterogenere Patientinnenkohorte sowie Patientinnen mit unterschiedlichem chirurgischen Outcome eingeschlossen wurden. In anderen Studien wurden bessere Überlebensraten bei Patientinnen nach kompletter CRS vor ChT vs. alleiniger ChT beobachtet (30,49,50). In der DESKTOP OVAR-Studie (30) mit 267 platinsensiblen Rezidivfällen konnte bei Patientinnen nach kompletter CRS beim platinsensiblen Rezidiv ein statistisch signifikant längeres medianes Überleben im Gegensatz zu Patientinnen mit postoperativem TR festgestellt werden (45,2 vs. 19,7 Monate; $p < 0,001$).

In einer prospektiven Analyse von Benedetti et al. (50) konnten die Autoren den TR und erhöhte CA125-Werte als prognostische Faktoren in der Rezidivsituation identifizieren. Das mediane OS betrug bei optimal operierten Patientinnen ($RT < 1\text{cm}$) 61 Monate, bei Patientinnen mit $RT > 1\text{cm}$ dagegen nur 19 Monate ($p = 0,02$). Jedoch

sind die therapeutischen Effekte der unterschiedlichen postoperativen Chemotherapieregimen (Reinduktion von platinhaltiger oder nicht-platinhaltiger ChT) und die unterschiedlichen Definitionen des postoperativen TR (optimale CRS unterschiedlich definiert: von keinem bis 1cm TR) in diesen Studien zu berücksichtigen (30,50).

Die Ziele der Rezidivoperation sind jedoch klar definiert: entweder als palliative Maßnahme zur Linderung der Symptomatik z. B. im Rahmen einer Kolostomie beim Ileus oder im Sinne einer Verlängerung der Überlebensraten. Die letzte Option ist nur bei kompletter CRS zu erwarten. Die Rezidivoperation sollte möglichst kurz sein und es sollten nur die nötigsten operativen Prozeduren durchgeführt werden (51). Die adäquate Auswahl der Patientinnen für eine Rezidivoperation ist daher von besonderer Bedeutung. Bis dato existieren keine international etablierten einheitlichen Auswahlkriterien für eine Rezidivoperation. In der Literatur wurden PC, erhöhte CA125-Werte und der AGO-Score als mögliche Prädiktoren erörtert (31,49,50). In der DESKTOP I-Studie (52) mit 250 platinsensiblen Rezidivpatientinnen konnte in 50% der Fälle eine komplette CRS erreicht werden. Bei Patientinnen mit PC war die komplette Zytoreduktionsrate niedriger als bei Patientinnen ohne PC (26% vs. 74%, $p < 0,0001$), jedoch waren nach kompletter Tumorreduktion die 2-JÜR in beiden Gruppen fast gleich (77% vs. 81%, $p = 0,96$) (52). Die PC scheint auch in der Rezidivsituation die komplette CRS technisch zu erschweren, weshalb sie als ein negativer Faktor für die komplette Zytoreduktion aber nicht für das Überleben anzusehen ist (49). Unsere Ergebnisse waren mit der Studie von Harter et al. (30,31) vergleichbar. Die komplette Zytoreduktionsrate in unserer Analyse betrug 67% in der AGO-positiven Gruppe. Die PFS und OS waren in beiden Gruppen nach kompletter CRS identisch.

Das AGO-Score mit einem positiven prädiktiven Wert von 74-79% scheint ein guter prädiktiver Faktor für die komplette CRS bei platinsensitiven Rezidivfällen zu sein (30,52). In der prospektiven und multizentrischen DESKTOP II-Studie (31) mit 516 platinsensiblen Rezidivpatientinnen wurde die komplette CRS bei 75% der Fälle in der AGO-positiven Gruppe erreicht, jedoch konnte diese auch bei über der Hälfte der Patientinnen der AGO-negativen Gruppe erzielt werden (63% beim Erstrezidiv und 69% beim Zweitrezidiv). Auch in unserer Studie konnten 48,5% der Patientinnen in der AGO-negativen Gruppe tumorfrei operiert werden. Da Patientinnen mit negativem AGO-Score auch eine zirka 50%-ige Chance haben, tumorfrei operiert zu

werden und auch aufgrund der Tatsache, dass sie nach einer kompletten CRS die gleichen Überlebenschancen haben wie Patientinnen mit positivem AGO-Score, schließt das die adäquate und präzise Selektionsfähigkeit des AGO-Scores allein aus. Auf dem diesjährigen Kongress der *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* wurden erste Daten der multizentrischen prospektiven randomisierten DESKTOP III-Studie vorgestellt: Ziel dieser Studie, in der 407 Patientinnen mit erstem platin sensitiven Rezidiv eingeschlossen wurden, war es, die Rolle der sekundären CRS zu eruieren (53). Bei AGO-Score-positiven Patientinnen im Operationsarm konnte in 67% der Fälle eine komplette CRS erreicht werden und ihr medianes PFS war länger im Vergleich zu denjenigen Patientinnen, die in der Rezidivsituation lediglich eine platinhaltigen Chemotherapie erhalten hatten (19,6 vs. 14 Monate, HR 0,66, 95%-KI 0,52-0,83, $p < 0,001$) (53). Das mediane OS als primärer Endpunkt wird nach einer ausreichend langen Beobachtungszeit analysiert werden (53). Es gilt nun, die definitiven Ergebnisse der DESKTOP III-Studie und der GOG 213-Studie abzuwarten (53).

Literatur

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. Robert-Koch-Institut (ed.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (ed.), ed. *Krebs in Deutschland 2011/2012.* 10th ed. Berlin; 2015.
3. Bast RC, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(6):415.
4. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2003.
5. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-S192.
6. Sehouli J, Fotopoulou C. *Multimodales Management Des Ovarialkarzinoms.* 2nd ed. Bremen: UNI-MED; 2012.
7. AGO Kommission Ovar. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie Und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren.* Vol Version 1.0.; 2013. (Accessed July 10, 2014, at <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/ovar/>).

8. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):113-125.
9. Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973;119(1):198-206.
10. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol.* 1996;62(3):360-365.
11. Shimizu Y. [Validity of complete paraaortic and pelvic lymphadenectomy in apparent stage I (T1) epithelial ovarian carcinoma]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med.* 2004;62 Suppl 10:570-577.
12. Ayhan A, Gultekin M, Dursun P, Dogan NU, Aksan G, Guven S, Velipasaoglu M, Yuce K. Metastatic lymph node number in epithelial ovarian carcinoma: does it have any clinical significance? *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):428-432.
13. Euscher ED, Silva EG, Deavers MT, Elishaev E, Gershenson DM, Malpica A. Serous carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum presenting as lymphadenopathy. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(9):1217-1223.
14. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer.* 1993;72(10):3007-3011.
15. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
16. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer.* 1998;83(8):1555-1560.
17. Baek S-J, Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2008;19(4):223-228.
18. Sehouli J, Savvatis K, Braicu E-I, Schmidt S-C, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2010;20(8):1331-1340.

19. Cornelis S, Van Calster B, Amant F, Leunen K, van der Zee AGJ, Vergote I. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIC-IV ovarian cancer: survey results from the members of the European Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2012;22(3):407-416.
20. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, Bienvenu J, Burgard G, Guibert B, Banssillon V. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 1994;41(2):124-129.
21. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg.* 1981;11(2):127-139.
22. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 1995;221(2):124-132.
23. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder F a. N. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2004;91(6):739-746.
24. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin W-CM, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2):390-396.
25. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W. ["IMO"--intraoperative mapping of ovarian cancer]. *Zentralblatt Für Gynäkol.* 2003;125(3-4):129-135.
26. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1156-1161.
27. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR, Leitao MMM, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):351-357.
28. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, Chi DS, Bristow RE, Cliby WA. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120(1):23-28.
29. Heitz F, du Bois A, Kurzeder C, Pfisterer J, Barinoff J, Grabowski J, Hilpert F, Mahner S, Harter P. Surgery for recurrent ovarian cancer. *Womens Health Lond Engl.* 2011;7(5):529-535.
30. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M,

Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl H-G, Breitbach G-P, Tanner B, Sehouli J, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee, AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1702-1710.

31. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Pölcher M, Kurzeder C, Canzler U, Petry KU, Obermair A, Petru E, Schmalfeldt B, Lorusso D, du Bois A. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2011;21(2):289-295.

32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009;45(2):228-247.

33. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1997;65(3):467-472.

34. Grossi E, Noli S, Scarfone G, Villa A, Parazzini F, Cipriani S, Bolis G. Ten years survival of FIGO stage IIIC epithelial ovarian cancer cases due to lymph node metastases only. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(6):615-616.

35. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1991;40(2):103-106.

36. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):560-566.

37. Chambers SK. Systematic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer: two decades of uncertainty resolved. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):548-549.

38. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Landoni F, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Wagner U, Du Bois A. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. Abstract 5500. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, USA, 2017. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5500.

39. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D, French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010;116(24):5608-5618.
40. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;43 Suppl:S15-S25.
41. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol ISSO*. 2005;2(1):3.
42. Tentes A -a. K, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2003;29(1):69-73.
43. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(5):1248-1259.
44. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):69-74.
45. Königsrainer I, Zieker D, Glatzle J, Lauk O, Klimek J, Symons S, Brücher B, Beckert S, Königsrainer A. Experience after 100 patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2012;18(17):2061-2066.
46. Swellengrebel H a. M, Zoetmulder F a. N, Smeenk RM, Antonini N, Verwaal VJ. Quantitative intra-operative assessment of peritoneal carcinomatosis - a comparison of three prognostic tools. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2009;35(10):1078-1084.
47. Elias D, Souadka A, Fayard F, Mauguén A, Dumont F, Honoré C, Goere D. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2012;38(6):503-508.
48. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, Howard R, Piso P, Nissan A, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Shen P, Stewart JH, Sugarbaker PH, Barone RM, Hoefler R, Morris DL, Sardi A, Sticca RP. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):565-570.

49. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, Venkatraman ES, Aghajanian C, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(9):1933-1939.
50. Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, Mancini N, Perniola G, Basile S, Muzii L, Angioli R. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1136-1142.
51. Sehouli J, Grabowski JP. Surgery for recurrent ovarian cancer: Options and limits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. October 2016.
52. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, Poelcher M, Wimberger P, Ortmann O, Canzler U, Richter B, Wagner U, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Meier W, Huober J, Fink D, Schroeder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, du Bois A. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1324-1330.
53. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghani S, Reinthaller A, Harter P, Sehouli J. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. Abstract 5501. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, USA, 2017. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5501.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Khayal Gasimli, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Bedeutung und Tumorbefallsmuster der Peritonealkarzinose beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und der prädiktive und prognostische Wert des Peritoneal Cancer Index (PCI) nach Sugarbaker und des Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-Scores beim Ovarialkarzinom nach kompletter zytoreduktiven Chirurgie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Khayal Gasimli hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Gasimli K, Braicu EI, Nassir M, Richter R, Babayeva A, Chekerov R, Darb-Esfahani S, Sehouli J, Muallem MZ. Lymph Node Involvement Pattern and Survival Differences of FIGO IIIC and FIGO IIIA1 Ovarian Cancer Patients After Primary Complete Tumor Debulking Surgery: A 10-Year Retrospective Analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(4): 1279-86.

Impact Factor: 3,930

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung des Patientenkollektivs, Akquirieren und Vervollständigen der Daten inklusive der Follow-Up-(Nachsorge)-Angaben, Erstellung des Studiendesigns, Statistik, Literaturrecherche inklusive Erstellen der Quellenangaben, Erstellen des Manuskriptes, Integration der Beiträge der Koautoren in den Textfluss des Manuskriptes, Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens.

Publikation 2:

Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(8): 2729-37.

Impact Factor: 3,930

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung des Patientenkollektivs, Akquirieren und Vervollständigen der Daten inklusive der Follow-Up-(Nachsorge)-Angaben, Erstellung des Studiendesigns, Statistik, Literaturrecherche inklusive Erstellen der Quellenangaben, Erstellen des Manuskriptes, Integration der Beiträge der Koautoren in den Textfluss des Manuskriptes, Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im Rahmen des

Peer-Review-Verfahrens.

Publikation 3:

Muallem MZ, Gasimli K, Richter R, Almuheimid J, Nasser S, Braicu EI, Sehouli J. AGO Score As a Predictor of Surgical Outcome at Secondary Cytoreduction in Patients with Ovarian Cancer. Anticancer Res 2015; 35(6): 3423-9.

Impact Factor: 1,826

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung des Patientenkollektivs, Akquirieren und Vervollständigen der Daten inklusive der Follow-Up-(Nachsorge)-Angaben, Erstellung des Studiendesigns, Statistik, Literaturrecherche inklusive Erstellen der Quellenangaben, Erstellen des Manuskriptes, Integration der Beiträge der Koautoren in den Textfluss des Manuskriptes, Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1:

Gasimli K, Braicu EI, Nassir M, Richter R, Babayeva A, Chekerov R, Darb-Esfahani S, Sehouli J, Muallem MZ. Lymph Node Involvement Pattern and Survival Differences of FIGO IIIC and FIGO IIIA1 Ovarian Cancer Patients After Primary Complete Tumor Debulking Surgery: A 10-Year Retrospective Analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(4): 1279-86.

<https://doi.org/10.1245/s10434-015-4959-4>

Impact Factor: 3,930

Publikation 2:

Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(8): 2729-37.

<https://doi.org/10.1245/s10434-014-4329-7>

Impact Factor: 3,930

Publikation 3:

Muallem MZ, Gasimli K, Richter R, Almuheimid J, Nasser S, Braicu EI, Sehouli J.
AGO Score As a Predictor of Surgical Outcome at Secondary Cytoreduction in
Patients with Ovarian Cancer. Anticancer Res 2015; 35(6): 3423-9.

<http://ar.iiarjournals.org/content/35/6/3423.long>

Impact Factor: 1,826

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Originalarbeiten

1. Braicu EI , Gasimli K, Richter R, Nassir M, Kümme l S, Blohmer JU, Yalcinkaya I, Chekerov R, Ignat I, Ionescu A, Mentze M, Fotopoulou C, Pop C, Lichtenegger W, Sehouli J, Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC); German North Eastern Society of Gynecological Oncology (NOGGO). Role of serum VEGFA, TIMP2, MMP2 and MMP9 in monitoring response to adjuvant radiochemotherapy in patients with primary cervical cancer – results of a companion protocol of the randomized NOGGO-AGO phase III clinical trial. *Anticancer Res* 2014; 34: 385-391.
2. Braicu EI, Van Gorp T, Nassir M, Richter R, Chekerov R, Gasimli K, Timmermann D, Vergote I, Sehouli J. Preoperative HE4 and ROMA values do not improve the CA125 diagnostic value for borderline tumors of the ovary (BOT) – a study of the TOC Consortium. *J Ovarian Res* 2014; 7:49.
3. Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(8): 2729-37.
4. Muallem MZ, Gasimli K, Richter R, Almuheimid J, Nasser S, Braicu EI, Sehouli J. AGO Score As a Predictor of Surgical Outcome at Secondary Cytoreduction in Patients with Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(6): 3423-9.
5. Gasimli K, Braicu EI, Nassir M, Richter R, Babayeva A, Chekerov R, Darb-Esfahani S, Sehouli J, Muallem MZ. Lymph Node Involvement Pattern and Survival Differences of FIGO IIIC and FIGO IIIA1 Ovarian Cancer Patients After Primary Complete Tumor Debulking Surgery: A 10-Year Retrospective Analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1279-1286.

Fallberichte und Übersichtsartikel

1. Nassir M, Roth A, Gasimli K, Braicu EI, Fotopoulou C, Mawrin C, Badakhshi H, Warnke JP, Sehouli J. Is endometrial cancer really a neurophobic tumor? A case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2014; 34: 249-257.

Kongressbeiträge und Abstracts

1. Gasimli K, Braicu E.I, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and predictive value of Peritoneal Cancer Index (PCI) in primary ovarian cancer after complete cytoreductive surgery. Poster-Präsentation 5. Wissenschaftlichen Symposium der Kommission für Translationale Forschung der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologischen Onkologie (AGO), Bergisch-Gladbach und Poster-Präsentation (Abstract ID:37660) 18th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO), Liverpool, UK, 2013.

1. Gasimli K, Braicu EI, Nassir M, Richter R, Babayeva A, Chekerov R, Darb-Esfahani S, Sehouli J, Muallem MZ. Lymph node involvement pattern and survival differences of FIGO IIIC[1] and FIGO IIIA1[2] ovarian cancer patients after primary complete tumor debulking surgery – a ten years retrospective analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network (TOC). Vortrag (ID 0008), 32. Deutscher Krebskongress, Berlin, 2016.

Buchkapitel

1. Gasimli K, Sehouli J. Second-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms. Update 2014/15. Moderne Therapien in der Gynäkologischen Onkologie: Mit den neuesten Ergebnissen des 48. Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Akademos 2014.

Danksagung

In erster Linie danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jalid Sehouli für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe mitgewirkt haben zu können. Ich habe Herrn Prof. Dr. med. Jalid Sehouli als motivierenden Doktorvater und Arzt und Forscher mit Hingabe kennengelernt. Für sein Vertrauen und seinen fachlichen Rat möchte ich mich herzlich bedanken.

Zudem gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. med. Elena Ioana Braicu, die diese Arbeit mit ihren ausgeprägten Kenntnissen auf dem Gebiet der Gynäko-Onkologie mitbetreut hat. Frau Braicu hat mit mir in vielen Gesprächen neue Ansätze erarbeitet, die wir stets leidenschaftlich diskutierten.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch allen Kolleginnen und Kollegen der Berliner Krebsgesellschaft e. V. An dieser Stelle möchte ich mich auch insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. P.M. Schlag und den Auswahlgremium für die Unterstützung dieser Promotionsarbeit durch ein Forschungsstipendium (Ernst von Leyden-Stipendium) bedanken.

Für die Unterstützung bei sämtlichen statistischen Belangen bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Rolf Richter.

Mein Dank gilt auch meinem Freund und Kollegen Dr. med. Mani Nassir.

Für die große Geduld und ebenfalls langjährige Erfahrung möchte ich mich beim gesamten Team des TOC bedanken, welches stets einen problemlosen Ablauf der Probenasservation und der Datendokumentation geleistet hat und weiterhin leistet.

Aus dieser Promotionsarbeit sind mehrere Publikationen entstanden, daher gilt mein besonderer Dank auch allen an der Kooperation beteiligten Koautorinnen und -autoren.

Herzlich danken möchte ich meinen Eltern Milada und Alim, meiner Tante Rahila. Sie alle haben mich stets motiviert und mir grenzenlos Vertrauen entgegengebracht.

Mein Dank gilt nicht zuletzt allen Patientinnen, die durch ihre Einwilligung zu den Studien im Rahmen der TOC-Projekte die Voraussetzung für diese Arbeit geliefert haben und dies auch weiterhin tun. Ihr Schicksal verpflichtet uns, unsere Forschung auch in Zukunft nach bestem Wissen und Gewissen weiter voranzubringen.