

Aus dem  
CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit  
Perinatalzentrum und Humangenetik  
Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie

Campus Virchow Klinikum

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Jalid Sehouli

## **Habilitationsschrift**

# **Aktuelle Aspekte der operativen Therapie gynäkologischer Tumoren**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fachgebiet Gynäkologie und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité- Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Mustafa Zelal Muallem**  
**geboren in Edlep- Syrien**

**Eingereicht:                      Dezember 2017**

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

**1 Gutachter:                      Prof. Dr. med. Achim Wöckel**

**2. Gutachter:                      Prof. Dr. med. Sven Becker**

## **Inhaltsverzeichnis:**

### Abkürzungen

1. Einleitung	5
1.1 Die Bedeutung der operativen Therapie bei gynäkologischen Tumoren:	5
1.2 Operative Therapie primärer Ovarialkarzinome:	6
1.3 Operative Therapie des Ovarialkarzinomrezidives:	9
1.4 Operative Therapie des Zervixkarzinoms:	11
1.4.1 Totale mesometriale Resektion (TMMR) als neue Technik der radikalen Hysterektomie	12
1.4.2 Therapeutische Lymphadenektomie	13
1.5 Operative Behandlung des Endometriumkarzinoms- Definition von klinisch-pathologischen Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen.	14
2. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten	16
2.1 Zwerchfelloperation bei fortgeschrittenen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinomen, eine 7-Jahre-Analyse der Tumorbank des Ovarialkarzinomsnetzwerks	16
2.2 AGO Score als Prädiktor des chirurgischen Outcomes in der sekundären zytoreduktiven Operation für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv	25
2.3 Laparoskopische radikale Hysterektomie und Lymphadenektomie, Lernerfahrung in Campus Virchow Klinikum-Charité	34
2.4 Laparoskopische radikale Hysterektomie beim	41

Zervixkarzinom als laparoskopische totale mesometriale Resektion (L-TMMR): multizentrische Expertise	
2.5 Durchführbarkeit und Sicherheit der laparoskopischen totalen mesometrialen Resektion beim Frühstadium des Zervixkarzinoms	41
2.6 Risikofaktoren der Lymphknotenmetastasierung beim Endometriumkarzinom: eine retrospektive Studie	53
3. Diskussion	61
3.1 Aktuelle Aspekte der operativen Therapie beim Ovarialkarzinom	61
3.1.1 Zwerchfelloperation bei fortgeschrittenen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinomen, eine 7-Jahre-Analyse der Tumorbank des Ovarialkarzinom-Netzwerks	61
3.1.2 AGO Score als Prädiktor des chirurgischen Outcomes in der sekundären zytoreduktiven Operation für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv	62
3.2 Aktuelle Aspekte der operativen Therapie beim Zervixkarzinom	63
3.3 Aktuelle Aspekte der operativen Therapie beim Endometriumkarzinom	64
4. Zusammenfassung	66
5. Literaturverzeichnis	69
Danksagung	77
Eidesstattliche Erklärung	78

## Abkürzungen

<b>AGO</b>	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
<b>ECLAT</b>	Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>G</b>	Tumor-Grade
<b>GOG</b>	Gynäkologische Onkologie-Gruppe
<b>L1</b>	lymphovaskuläre Rauminvasion
<b>LION</b>	Lymphadenectomy in ovarian neoplasms
<b>LNE</b>	Lymadenektomie
<b>L-TMMR</b>	laparoskopische totale mesometriale Resektion
<b>OS</b>	Overall survival= Gesamtüberleben
<b>PFS</b>	progression free survival= progressionsfreies Überleben
<b>R0</b>	komplette Tumorresektion
<b>RRH</b>	roboterassistierte radikale Hysterektomie
<b>SCS</b>	secondary cytoreductive surgery= sekundäre zytoreduktive Operation/Chirurgie
<b>SEPAL</b>	Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer
<b>SGO</b>	Society of Gynecologic Oncology
<b>TLRH</b>	totale laparoskopische radikale Hysterektomie
<b>TMMR</b>	totale mesometriale Resektion

## **1. Einleitung**

### **1.1 Die Bedeutung der operativen Therapie bei gynäkologischen Tumoren:**

Grundsätzlich stehen je nach Ergebnis der Diagnostik in der Behandlung gynäkologischer Krebserkrankungen die Operation, die medikamentöse Therapie, die Strahlentherapie aber auch eine Kombination dieser Methoden zur Verfügung. Die operative Therapie nimmt dabei eine tragende Rolle im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes gynäkologischer Tumoren ein und ist damit integraler Bestandteil. Die Operationen sind häufig technisch anspruchsvoll und verlangen eine umfangreiche Erfahrung des Operationsteams.

So beinhaltet beim Ovarialkarzinom die Operation in mehr als 70% der Fälle multiviszerale Chirurgie mit Ober-, Mittel- und Unterbauchprozeduren. Beim Zervixkarzinom handelt es sich bei der Operation vor allem um präzise Chirurgie in dem anatomisch sehr komplizierten kleinen Becken unter Schonung des vegetativen Nervensystems und des Ureters im so genannten Parametrium. Der Erhalt wichtiger Blasen- und Darmfunktionen kann so trotz onkologisch notwendiger radikaler Chirurgie sichergestellt werden. Zum anderen Teil ist die Operation von maßgeblicher Bedeutung, weil der chirurgische Eingriff nicht nur eine kurative Option darstellen, sondern auch palliative, rekonstruktive und diagnostische Aspekte (im Rahmen des Stagings) beinhalten kann.

Grundsätzlich gilt bei allen Krebsoperationen: Sie sollten so radikal wie nötig, aber auch so schonend wie möglich durchgeführt werden.

Bei gynäkologische Tumoren wird daher häufig nicht nur der Tumor lokal entfernt, sondern auch die lokoregionären Lymphknoten inkl. des Abflussgebietes oder das Peritoneum. Da es sich oft um Organkompartimente handelt, gilt es als besondere Herausforderung diese onkologisch sicher zu entfernen, dabei aber das umgebende „gesunde“ Gewebe zu schonen und zu erhalten.

„wie viel wie nötig zu entfernen und wie viel wie möglich zu erhalten“

In diesem Zusammenhang stellt die Etablierung minimalinvasiver Chirurgie als operative Behandlungsoption der gynäkologischen Tumoren eine der wichtigsten

Entwicklungen der letzten Jahrzehnte dar. Mit ihrer Hilfe ist es mittlerweile auch möglich komplexe onkologische Eingriffe durchzuführen. Dabei führt die minimalinvasive Technik nicht nur zu einer schnelleren und besseren Regeneration der Patientinnen, sondern auch zu einer mindestens gleichwertigen, aber auch besseren Qualität der Operation. Dies kann einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose der Erkrankung aber auch auf die individuelle Erkrankungssituation der Patientin. Außerdem ergeben sich auch ökonomische Vorteile gegenüber offenen Operationstechniken.

## **1.2 Operative Therapie primärer Ovarialkarzinome:**

Obwohl keine hinreichenden Beweise mit hohem Evidenzgrad (Level I) vorliegen und prospektiv randomisierte Phase-III-Studien zum Vergleich zwischen primärer zytoreduktiver Chirurgie und dem Verzicht darauf fehlen, ist die Rolle der operativen Therapie beim neu diagnostizierten Ovarialkarzinomen weithin akzeptiert. Der Nutzen der primären zytoreduktiven Chirurgie wird dabei auch von Erkenntnissen mit geringerem Evidenzniveau unterstützt (1).

Die möglichen Vorteile der operativen Therapie sind in diesem Fall Folgende:

- 1) Entfernung von schlecht vaskularisierten Tumoren, mit zu erwartendem schlechteren Ansprechen auf Chemotherapie.
- 2) Die erhöhte Wachstumsfraktion in besser perfundierten, kleinen Resttumoren, welche den erhöhten Zelltod mit Chemotherapie begünstigt.
- 3) Vorhandensein von kleinen Resttumoren, die weniger Zyklen der Chemotherapie erfordern, so dass es zu weniger Chemotherapie-Resistenz kommen kann.
- 4) Entfernung von chemotherapie-resistenten Zellclonen.
- 5) Verbesserung der Immunkompetenz des Wirts durch die Entfernung vom großer Tumorlast <sup>(2)</sup>.

Historisch betrachtet war Jo Vincent Meigs (3) der erste, der die zytoreduktive Operation beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wagte, um die Wirkung der postoperativen Strahlentherapie zu verbessern.

Das Konzept der primären Zytoreduktion wurde unterstützt, als Griffiths (4) zeigen

konnte, dass das Überleben vom Tumorrest abhängt ist. In dieser Studie von 102 Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen zeigte Griffiths, dass das Überleben inkrementell mit kleineren Tumorestern, die weniger als 1,5 cm sind, verbessert wurde.

In den 1990er Jahren veröffentlichte Hoskins (5) für die amerikanische Studiengruppe GOG (Gynecology-Oncology-Group) zwei Berichte, die dazu beigetragen haben, die aktuellen Konzepte der zytoreduktiven Operation zu definieren. Die erste Studie war ein retrospektives Review von 294 Patientinnen mit suboptimal resezierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, welche eine postoperative Chemotherapie mit Cisplatin und Cyclophosphamid erhielten. In dieser Studie hatten alle eingeschlossenen Patientinnen einen Tumorrest von größer 10 mm. Die wichtigsten Ergebnisse waren:

- Patientinnen, die einen Tumorrest zwischen 10 und 20 mm hatten, zeigten eine bessere Überlebensrate im Vergleich zu Patientinnen mit mehr als 20 mm großen Tumoren
- Die zytoreduktive Operation mit Tumorrest von mehr als 20 mm hat keinen nennenswerten Einfluss auf das Überleben.

Die Überlebensanalyse zeigte deutlich ein besseres Ergebnis für Patientinnen mit 10 bis 20 mm Tumorrest, während die Überlebenskurven für Patientinnen mit einem Tumorrest von 20 bis 40 mm, 40 bis 60 mm, 60 bis 100 mm und größer als 100 mm nahezu identisch waren.

In der zweiten Studie untersuchte Hoskins (6) auch retrospektiv 394 Patientinnen mit einem, zu seiner Zeit immer noch als optimal bezeichneten Tumorrest, die anschließend mit einer Chemotherapie aus Cisplatin und Cyclophosphamid mit oder ohne Adriamycin behandelt wurden. In dieser Studie wurden alle Patientinnen auf einen Tumorrest von weniger als oder bis 10 mm operiert. Es gab zwei wichtige Ergebnisse aus dieser Untersuchung: Patientinnen mit kleineren Tumoren am Anfang der Operation zeigten ein besseres Überleben im Vergleich mit denen, die größere Tumoren am Operationsbeginn hatten. Dieses Ergebnis konnte nachgewiesen werden, obwohl alle Patientinnen im Rahmen der Operation optimal reseziert wurden. Zweitens konnten neben der Operation noch andere wichtige Determinanten des

Überlebens, wie Patientenalter, Grading und die Anzahl der Restläsionen nachgewiesen werden.

In einer Metaanalyse von 3 prospektiv-randomisierten internationalen Phase-III-Studien (AGO-OVAR 3,5 und 7) an 3126 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom konnte ein klarer Prognosevorteil bei Patientinnen mit postoperativer makroskopischer Tumorfreiheit (R0-Resektion) gegenüber die Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest von weniger als 10 mm und denen mit postoperativem Tumorrest von mehr als 10 mm (99,1 vs. 36,2 und 29,6 Monate,  $P < 0,0001$ ) gezeigt werden (7).

Radikale zytoreduktive Eingriffe (Resektion des Rectosigmoides, Splenektomie, Zwerchfellperitonektomie oder Zwerchfellteilresektion) sind mit einer Erhöhung des Blutverlusts, der Operationszeit, des Krankenhausaufenthaltes und des Komplikationsrisikos verbunden. Bei den meisten Patientinnen können diese Risiken jedoch durch sorgfältige präoperative Evaluation und Vorbereitung, akribische chirurgische Technik und intensive Versorgung im postoperativen Verlauf vermindert werden (8).

Die Argumente, welche die Durchführung dieses erweiterten operativen Ansatzes unterstützen, erscheinen überzeugend.

Die erhöhte Komplikations- und Todesrate ist trotz der Aggressivität und verlängerter Operationszeit bei solchen radikalen Eingriffen – in Bezug auf das verlängerte Gesamtüberleben- akzeptabel (9) und bewegt sich zwischen 8-52% (10-13). Nichtsdestotrotz konnte in einer kürzlich veröffentlichten prospektiv randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass auf die bisher Leitlinien gerechte systematische paraaortale und pelvine Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) verzichtet werden kann. Durch den Verzicht auf die Lymphadenektomie konnte in diesem Zusammenhang auch eine reduzierte Morbidität und Mortalität gezeigt werden (14).

## AGO – OVAR OP. 3 (LION)

### Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms

Einschlusskriterien:

Prä-OP

- Epithelkarzinom des Ovars
- FIGO IIB-IV
- Guten AZ (ECOG0-1 und kein CI gegen LNE)

Intra-OP

- Keine sichtbaren extra- und intraabdominalen Tumorreste
- Keine vergrößerte LK<sub>n</sub>

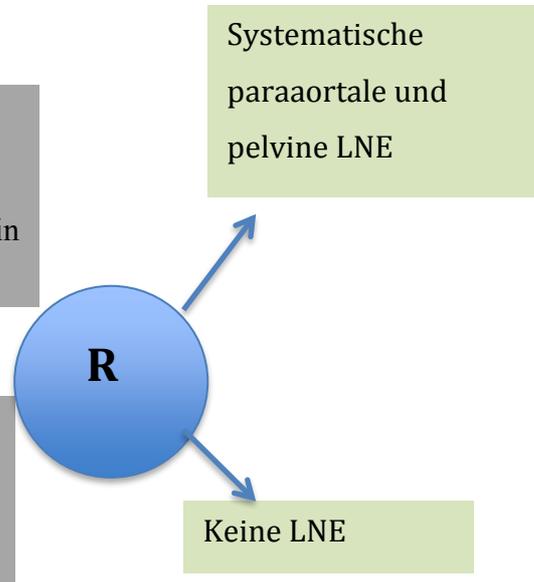


Abbildung 1: Ein modifiziertes Design der LION Studie.

### 1.3 Operative Therapie des Ovarialkarzinomrezidives:

Mindestens 60% der Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (FIGO-Stadium III, IV), die klinisch eine komplette Remission nach vollständiger Primärtherapie erleben, werden im weiteren Verlauf ein Rezidiv entwickeln, welches eine weitere Behandlung erfordert (15, 16).

Eine sekundäre zytoreduktive Operation kann für Patientinnen, die nach einem langen krankheitsfreien Intervall (6 Monate oder mehr) rezidivieren, in Betracht gezogen werden. Die Bedeutung der Dauer des krankheitsfreien Intervalls ist immer noch umstritten, obwohl die meisten Autoren eine Frist von 6 Monaten akzeptieren (10). Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv können zur sekundären Zytoreduktion oder Salvage-Chemotherapie rekrutiert werden. Viele Autoren berichteten über die Vorteile der sekundären zytoreduktiven Operation (SCS) beim Ovarialkarzinomrezidiv (17). Der Großteil der Studien zur SCS kamen zu dem Ergebnis, dass die Patientinnen bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht

werden konnte, am meisten profitieren (18).

Die AGO-DESKTOP I-Studie kam zu dem Schluss, dass nur eine vollständige Resektion mit einem längeren Überleben beim Ovarialkarzinomrezidiv einhergeht (19). Sofern die Tumore nicht optimal reseziert sind, ist der Nutzen der SCS unklar. Daher wurden Anstrengungen unternommen, präoperativ jene Patientinnen zu identifizieren, bei welchen das Erreichen einer makroskopischen Tumorfreiheit möglich ist. Die DESKTOP II Studie evaluierte dann den AGO-Score an Patientinnen mit einem platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv: 51% der Patientinnen hatten dabei einen positiven Score (guter Allgemeinzustand, vollständige Resektion bei der primären zytoreduktiven Operation und Abwesenheit von Aszites > 500 ml). Es konnte mit einer 95% Wahrscheinlichkeit in zwei von drei Patientinnen die erfolgreiche Komplettresektion prognostiziert werden (20).

Die Vorteile der SCS sind am besten aus der prospektiv-randomisierten multizentrischen AGO-DESKTOP III-Studie zu definieren. Diese Studie hat 407 platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv-Patientinnen aus 80 Zentren in 12 Ländern zum Vergleich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Tumordebulking-Operation (SCS) gegen eine alleinige Chemotherapie randomisiert. In der Endanalyse konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass das PFS median um 5,6 Monate verlängert werden konnte. Insbesondere wenn eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden kann, beträgt diese Verlängerung sogar 7,2 Monate (von 14 auf 21,2 Monate). Außerdem wird durch die Operation auch das Zeitintervall bis zur dritten Linie Chemotherapie signifikant um 7 Monate verlängert.

In Bezug auf die 30, 60 und 90 Tages Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Chemotherapie gegen SCS gefolgt von Chemotherapie gefunden werden. Auch hochgradige unerwünschte Ereignisse traten, bis auf eine erhöhte Rate an Leukopenien im CHT Arm, nicht auf.

Zusammenfassen konnte deutlich gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv sowie einem pos. AGO Score von einer SCS profitieren durch eine Verlängerung des PFS. Den größten Vorteil hatten aber Patientinnen bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden konnte: Hier zeigt sich erneut der Stellenwert der richtigen Wahl des Zentrums in dem eine solche erzielt werden kann aber auch die Selektion der richtigen Patientinnen (21).

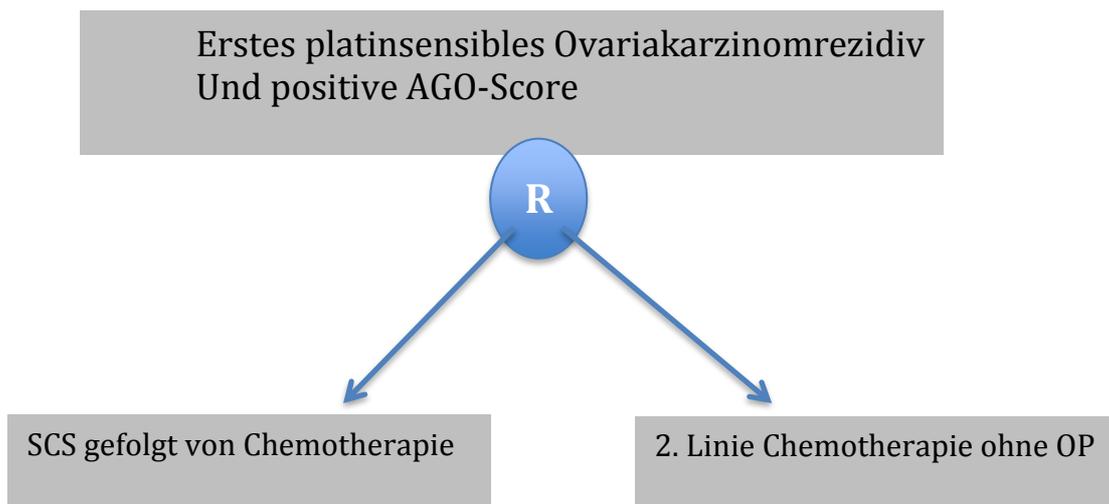


Abbildung 2: Modifiziertes Ablaufschema der DESKTOP III-Studie

#### 1.4 Operative Therapie des Zervixkarzinoms:

Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie äußert die Empfehlung einer primären operativen Therapie (radikale Hysterektomie) bei Patientinnen mit einem primären Zervixkarzinom in den FIGO-Stadien  $\leq$  IIA ohne Risikofaktoren für die folgende Radiochemotherapie (22).

Die exakte Stadien-Einteilung des primären Zervixkarzinoms ist unabdingbar, um ein Fall-angepasstes therapeutisches Vorgehen zu ermöglichen. Die jeweiligen Operationsmethoden sind vielfältig und reichen - in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums - von kleinen Eingriffen wie beispielsweise der Konisation bis hin zu komplexen erweiterten Operationen, wie beispielsweise der primären Exenteration.

Die unterschiedlichen operativen Konzepte der radikalen Gebärmutterentfernung wie beispielsweise die totale mesometriale Resektion (TMMR), die Nerven-schonende radikale Hysterektomie, und die verschiedenen chirurgischen Zugänge der Operation (offene Chirurgie, minimalinvasiv wie laparoskopisch (TLRH) oder roboter-assistiert (RRH) ergeben trotz fehlenden vergleichenden randomisierten Studien zufriedenstellende Ergebnisse (23).

In einer 2012 publizierten systematischen Literaturübersicht (24) konnten Geetha und seine Kollegen nach Reviewen von 21 Studien schlussfolgern, dass die

minimalinvasive Chirurgie beim Zervixkarzinom, besonders die roboter-assistierte Hysterektomie, als eine gute und sichere Variante der radikalen Hysterektomie angesehen werden kann. Die Rezidivrate in allen 3 operativen Zugangswegen (offen, laparoskopisch und roboter-assistiert) war gleich.

#### **1.4.1 Totale mesometriale Resektion (TMMR) als neue Technik der radikalen Hysterektomie:**

Die totale mesometriale Resektion (TMMR) ist ein neues Operationsverfahren, welches unter der Leitung von Prof. Dr. Höckel, an der Universität Leipzig entwickelt wurde. Die Operation stellt eine sichere operative Technik gegenüber der herkömmlichen radikalen Hysterektomie dar (25).

Die TMMR basiert auf den Erkenntnissen aus der Embryonalentwicklung des weiblichen Beckens. Die Morphogenese erfolgt in verschiedenen Schritten innerhalb von spezifischen Entwicklungsdomänen (Zonen, Subkompartimente, Kompartimente und Metakompartimente) (26).

Es wird angenommen, dass Krebs sich erst auf das reife Gewebe der Stadien-abhängigen Domäne begrenzt bleibt, somit wird vorerst das Subkompartiment, dann das Kompartiment und schlussendlich das Metakompartiment durch das Zervixkarzinom eingebrochen (27).

Bei der TMMR wird die Entfernung eines Zervixkarzinoms in den Rändern des Kompartimentes seines Stadiums mit Schonung der naheliegenden anatomischen Strukturen, die nicht zu diesem Kompartiment gehören, vorgenommen (27).

Bei dem TMMR- Konzept, stellt die therapeutische Lymphadenektomie einen essentiellen Bestandteil der Operation dar. Durch das Kombinieren der totalen mesometralen Resektion des Zervixkarzinom-Kompartimentes und der therapeutischen radikalen Lymphadenektomie konnte eine sehr hohe lokoregionale Tumorkontrolle ohne adjuvante Bestrahlung gezeigt werden (28).

Die Möglichkeit des Verzichts auf eine Strahlentherapie kann nicht nur die Radiatio-assozierten Nebenwirkungen vermeiden, es ergibt sich auch eine neue Behandlungsoption unter anderem für Patientinnen in Entwicklungsländern mit eingeschränktem Zugang zur Strahlentherapie (29).

In einer unizentrischen, prospektiven Studie wurde das TMMR-Verfahren ohne

adjuvante Strahlentherapie bei mehr als 200 Patientinnen mit einem primären lokalisierten (Stadium IB-II) Gebärmutterhalskrebs in einem Zeitraum von zehn Jahren untersucht. Zwei Drittel der Patientinnen in diesem Kollektiv brachten histopathologische Risikofaktoren (L1, V1, G3) mit. Die Beobachtungszeit erstreckt sich bis auf 110 Monate (Median 41 Monaten). In der Studienperiode sind 8 Rezidive registriert: ein isoliertes pelvines Rezidiv und 7 Fernrezidive, in zwei davon gab es gleichzeitig auch ein lokales Beckenrezidiv. Das PFS und die 5-Jahres-OS erreichten 94% und 96% (25).

Unsere zwei Publikationen, die wir im Rahmen dieser Habilitationsschrift präsentieren, sind die ersten Publikationen, die zeigen, dass die neuartige Technik der totalen mesometriale Resektion auch über eine Laparoskopie durchführbar ist.

### **1.4.2 Therapeutische Lymphadenektomie**

Schon mehrere Jahrzehnte wird die Lymphadenektomie (pelvin mit oder ohne paraaortal) bei Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom durchgeführt. Die Lymphadenektomie beim Zervixkarzinom hat sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung (30-32). In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass bildgebende Verfahren nicht über eine ausreichende Aussagekraft zur Detektion von Lymphknotenmetastasen verfügen (22, 33-36). Das adäquate histologische Lymphknoten-Staging ist für Planung der weiteren Therapie und das Gesamtüberleben der Patientinnen ausschlaggebend (37). Lymphknoten-Mikrometastasen (Metastasen von 0,2-2 mm groß), welche besonders bei Frauen mit einem kleinen Zervixkarzinom einen wichtigen Metastasierungsweg aufweisen, können nur mit einer Lymphadenektomie histopathologisch nachgewiesen werden (22). Aus diesen Gründen kann auf die Lymphadenektomie im Rahmen der Behandlung eines Zervixkarzinom nicht verzichtet werden, trotz der Entwicklung des Sentinel-Lymphknotenkonzeptes.

Die bisherigen Studien zum Sentinel-Konzept bei Frauen mit einem Zervixkarzinom konnten eine Detektionsrate von über 90% zeigen. Es handelt sich jedoch meistens nur um unizentrische Fallserien (22).

In einer relativ großen multizentrischen Untersuchung konnte bei weniger als 2 cm großen Zervixkarzinomen eine Sensitivität von 90,9% und ein negativer prädiktiver

Wert von 99,1% für das Sentinel-Konzept gezeigt werden (35). Hier wurde kritisiert, dass diese Stratifizierung nach Tumorgöße mit 2 cm cut-off-Value erst retrospektiv angewendet wurde, sodass wir noch auf die Ergebnisse der jetzt prospektiv durchgeführten Studie warten müssen, bevor wir das Sentinel-Konzept bei Zervixkarzinom-Patientinnen mit weniger als 2 cm großen Tumoren als validierten Standard akzeptieren können.

Unter der pelvinen Lymphadenektomie versteht man die Entfernung von Lymphknoten im Becken. Das umfasst die Entfernung der Lymphdrüsen und der Lymphabflussbahne entlang der Iliaca communis-Gefäße beidseits, auch lateral und dorsal der Gefäße unter Einbeziehung der oberen glutealen Lymphknotenstationen, die Resektion von den Lymphknoten entlang der Arteria Iliaca externa bis hoch zum Rosenmüller'schen Lymphknoten beziehungsweise zur Kreuzung der Vena circumflexa, die Resektion von weiterem Lymphgewebe entlang der Arteria iliaca interna und Arteria Iliaca externa unter Schonung des Nervus genitofemoralis und das Eingehen in die Fossa obturatoria und Resektion des Lymphknotengewebes unter Schonung des Nervus obturatorius.

Bei befallenen Beckenlymphknoten wird zusätzlich eine paraaortale Lymphknotenresektion bis zum Nierenstiel beidseits durchgeführt (22).

Die therapeutische Lymphonodektomie wird als Konzept nur in Zusammenhang mit dem TMMR-Konzept akzeptiert (22).

## **1.5 Operative Behandlung des Endometriumkarzinoms- Definition von klinisch-pathologischen Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen.**

Die meisten Fälle (90%) des Endometriumkarzinoms sind dank des Leitsymptoms (abnormale gynäkologische Blutung in der Postmenopause) in frühen Stadien zu diagnostizieren.

Multiple Faktoren wurden für ein hohes Rezidivrisiko bei schein frühem Stadium eines Endometriumkarzinoms erkannt: der exakte histologischer Subtyp, Grad 3 Histologie, Invasionstiefe in das Myometrium  $\geq 50\%$ , Invasion der Lymphbahnen (L1), Lymphknotenmetastasen und Tumordurchmesser  $> 2\text{cm}$ .

In diesem Zusammenhang hat die europäische Gesellschaft für Onkologie (European

Society for Medical Oncology, ESMO) das Stadium I- Endometriumkarzinom in drei Risikokategorien unterteilt (38):

1. Niedriges Risiko: Stadium IA, (G1 und G2) vom endometrioiden Typ.
2. Mittleres Risiko: Stadium IA, G3 mit Endometrioid-Typ oder Stadium IB, (G1 und G2) vom endometrioiden Typ.
3. Hohes Risiko: Stadium IB, G3 mit Endometrioid-Typ oder alle Stadien mit vom nicht-endometrioiden Typ (Typ II).

Der Therapiestandard für Endometriumkarzinom im Stadium I besteht aus einer totalen Hysterektomie und einer bilateralen Adnexektomie mit oder ohne Lymphadenektomie. Die Lymphadenektomie könnte bei der Bestimmung der Prognose und bei der Anpassung von adjuvanten Therapien wichtig sein. Mehrere Arbeitsgruppen haben präoperative und intraoperative Risikofaktoren für die Erkennung jener Patientinnen identifiziert, welche ein hohes Risiko für das Vorliegen einer metastasierten Erkrankungssituation haben, trotz initial scheinbar früher Krankheit (39-45).

Patientinnen mit Endometriumkarzinom ohne solcher Risikofaktoren haben ein sehr niedriges Risiko (<1%) für eine lymphogene Metastasierung (40, 46, 47). Daher kann auf die Lymphadenektomie in dieser Gruppe von Patientinnen verzichtet werden. Somit können unnötige Morbidität abgewendet und Kosten gesenkt, sowie gleichzeitig günstige onkologische Ergebnisse erzielt werden (48). Der Vorteil einer systematischen Lymphadenektomie für Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Frühstadium aber mit Risikofaktoren im Sinne eines verbesserten Gesamtüberlebens oder rezidivfreien Überlebens konnte nicht gezeigt werden. Die Rolle der systematischen Lymphadenektomie ist damit ein Thema der aktuellen Debatte geblieben.

Eine umfangreiche retrospektive Studie (2010) verglich die systematische pelvine Lymphadenektomie gegenüber der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie (SEPAL-Studie) und konnte zeigen, dass das Gesamtüberleben bei Patientinnen, die sich einer pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie unterziehen, signifikant länger war (49). Die SEPAL-Studie legt nahe, dass Patienten mit hohem Risiko von einer aggressiven Operation profitieren können. Es bleibt zu hoffen, dass die in Planung befindliche ECLAT (AGO OP.6) Studie der AGO neue Erkenntnisse zur Wertigkeit einer Lymphadenektomie in frühen Endometriumkarzinomstadien erbringen wird. In dieser Studie werden ca 640

Patientinnen mit Endometriumkarzinom in FIGO Stadium IB oder II abgesehen von dem histologischen Suptyp; FIGO IA, G3, Typ I; FIGO IA, Typ II und ohne klinisch verdächtige oder vergrößerte Lymphknoten prospektiv für systematische LNE gegen keine LNE randomisiert.

## **2. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten**

### **2.1 Zwerchfelloperation bei fortgeschrittenen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinomen, eine 7-Jahre-Analyse der Tumorbank des Ovarialkarzinomsnetzwerks.**

*Mustafa Zelal Muallem, Jumana Almuheimid, Rolf Richter, Elena Ioana Braicu, Jalid Sehouli.*

*Diaphragmatic surgery in advanced ovarian, tubal and peritoneal cancer. A 7-year retrospective Analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. ANTICANCER RESEARCH 36:4707-4714 (2016), <https://doi.org/10.21873/anticancer.11025>*

Der Großteil der Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom zeigen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO III oder IV) mit Nachweis einer peritonealen Metastasierung. Ein interdisziplinärer operativer Ansatz ist aus diesem Grund ausschlaggebend für das Erreichen eines optimalen chirurgischen Ergebnisses mit maximaler Tumorfreiheit. Die sogenannte primäre zytoreduktive Operation verlangt vom interdisziplinären Operationsteam die Durchführung verschiedener aggressiver chirurgischer Prozeduren, um das Ziel der Tumorfreiheit in dieser Gruppe von Patientinnen zu erreichen. Laut einer SGO-Umfrage unter gynäkologischen Onkologen (50) wurde die Zwerchfellerkrankung bzw. der Zwerchfellbefall als zweithäufigster Grund für eine suboptimale Tumorsektion angegeben. Dies wurde auf mangelnde operative Ausbildung, eingeschränkte Erfahrung und mangelnde veröffentlichte Beweise für das Gesamtüberleben zurückgeführt. In dieser Habilitationsschrift gezeigten Studie wurden alle primären zytoreduktiven Operationen, die in dem Eierstockkompetenzzentrum der Charité zwischen 2007 und 2013 erfolgten,

analysiert. Es wurden 536 Patientinnen eingeschlossen. 268 Patientinnen (50%) erhielten eine Zwerchfellintervention, im Sinne einer Zwerchfell-Teilresektion bei 44,8% der Patientinnen, einer Deperitonealisierung bei 53% oder lediglich einer Koagulation der Zwerchfelloberfläche mit Infrarot bei 2,2%.

Die postoperative Komplikationsrate zeigte sich bei 49,6% in der Zwerchfellinterventionsgruppe gegenüber 38,8% in der Studiengruppe ohne jegliche Zwerchfellintervention ( $P=0,04$ ). Die häufigsten Komplikationen in Zwerchfellinterventionsgruppe waren mit den signifikant erhöhten Raten der anderen zytoreduktiven Prozeduren wie Magenteilresektionen (2,6% vs. 0,4%), Darmresektionen (71,3% vs. 47,4%), Splenektomie (24,3% vs. 7,8%), Leberteilresektionen (18,4% vs. 5,2%) und Cholezystektomie (10,1% vs. 4,9%), aber nicht mit dem Zwerchfelleingriff verbunden.

Der Zwerchfelleingriff führte jedoch fast zu einer Verdopplung (von 14,2% auf 25,4%) des Risikos für Entstehung eines postoperativen Pleuraergusses.

Die Zwerchfellintervention-Patientinnen zeigten des Weiteren statistisch signifikant häufiger erhöhte CA-125 Werte, FIGO-Stadien-IV, serös-papilläre Histologien und Aszitesmengen >500 Milliliter. Wir schlussfolgern aus den Erkenntnissen unserer Arbeit, dass diese vier Faktoren als Prädiktoren für Zwerchfellinfiltration bzw. Zwerchfellintervention im Rahmen der primären zytoreduktiven Operation angesehen werden können.

Eine komplette makroskopische Tumorresektion wurde in zwei Drittel der Fälle erreicht. Die Tumorfreiheit zeigt sich hier auch als ein starker Prognosefaktor insofern, dass die Patientinnen mit postoperativer Tumorfreiheit in beiden Studiengruppe fast identische PFS- und OS-Raten nachgewiesen haben.

Zusammenfassung: Zwerchfellinterventionen sind aggressive chirurgische Prozeduren, die in fast 50% aller primären Ovarialkarzinomsoperationen zu indizieren sind um eine komplette makroskopische Tumorresektion schaffen zu können. Die Zwerchfellinterventionen selbst weisen keine statistisch signifikante erhöhte Komplikationsrate bis auf eine Verdopplung der postoperativen Pleuraerguss-Risikos (51).















## **2.2 AGO Score als Prädiktor des chirurgischen Outcomes in der sekundären zytoreduktiven Operation für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv.**

*Mustafa Zelal Muallem\**, *Khayal Gasimli\**, *Rolf Richter*, *Jumana Almuheimid*, *Sara Nasser*, *Elena Ioana Braicu*, *Jalid Sehouli*. (*\*equally contributed*)

*AGO Score As a Predictor of Surgical Outcome at Secondary Cytoreduction in Patients with Ovarian Cancer. ANTICANCER RESEARCH* 35:3423-3430 (2015),  
<http://ar.iiarjournals.org/content/35/6/3423>

Eine sekundäre zytoreduktive Chirurgie (SCS) wird den Patientinnen mit einem Rezidiv eines Eierstockkrebses laut der DESKTOP-I Studie einen Vorteil verschaffen, nur wenn die postoperative Tumorfreiheit erreicht werden kann. Ein guter Allgemeinzustand, kein Aszites und Tumorfreiheit bei Erstoperation (oder FIGO I-II bei Erstdiagnose) wurden als positive Prognosefaktoren für komplette Tumorresektion bei einer sekundären zytoreduktiven Operation angesehen.

Die drei oben genannten Kriterien bilden einen AGO-Score, der nur positiv ist, wenn alle drei Kriterien positiv sind. Dieser Score wurde im Rahmen der DESKTOP-II Studie validiert und hat sich als guter und zuverlässiger Prädiktor der erfolgreichen SCS in zweidrittel der Patientinnen mit dem ersten Rezidiv eines Ovarialkarzinoms gezeigt. Die Morbidität der SCS bei AGO-Score positiven Patientinnen bleibt dabei akzeptabel und vergleichbar mit der Situation bei der primären zytoreduktiven Operation. Die DESKTOP II-Studie screenete 516 Patientinnen für die Frage nach der Operabilität im Rahmen einer SCS. Alle in dieser Studie rekrutierten Patientinnen hatten ein Tumorzidiv mindestens 6 Monate nach dem Ende der zuletzt verabreichten platinhaltigen Therapie. Die Hälfte der Patientinnen zeigten einen positiven AGO-Score (52). Eine makroskopische Tumorfreiheit wurde bei mehr als dreiviertel der AGO-Score positiven Patientinnen dokumentiert. In der DESKTOP-II-Studie werden jedoch keine weiteren Daten in Bezug auf AGO-score-negative Patientinnen dargestellt.

Unsere Arbeit zielte darauf ab, die Ergebnisse der sekundären zytoreduktiven

Operation von AGO-positiven sowie auch AGO-negativen Patientinnen retrospektiv zu analysieren.

In dieser Studie wurden 209 konsekutive Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die zwischen 2006 und 2013 in unserer Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für gynäkologische Onkologie operiert worden sind, eingeschlossen. 139 Patientinnen hatten einen positiven AGO-score und wurden mit 70 AGO-score-negativen Patientinnen verglichen.

Die Tumorfreiheit konnte hier in 127 Patientinnen erreicht werden (61% aller Patientinnen mit Erstrezidiv eines platinresistenten Ovarialkarzinoms). Die Rate der kompletten Tumoresektion lag in der AGO-score-positiven Gruppe bei 67% (93 Patientinnen) und bei 48,5% (34 Patientinnen) in der AGO-score-negativen Gruppe. ( $P=0,016$ )  $OR=2,141$  ( $95\%CI=1,142-4,019$ ).

Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben war identisch wenn die komplette Tumoresektion erreicht werden konnte, unabhängig davon, ob vor der sekundären zytoreduktiven Operation ein positiver oder negativer AGO-Score vorlag. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Der AGO-Score ist ein nützlicher Prädiktor für die Operabilität bei Patientinnen mit dem ersten Ovarialkarzinomrezidiv. Patientinnen mit negativem AGO-score haben immer noch eine 50%ige Chance, eine optimale Tumoresektion nach der sekundären zytoreduktiven Operation zu erreichen. Diese neue Information ist durchaus von klinischer Relevanz und sollte in die Beratung der Ovarialkarzinomrezidiv-Patientinnen einfließen.















## **2.3 Laparoskopische radikale Hysterektomie und Lymphadenektomie, Lernerfahrung in Campus Virchow Klinikum-Charité.**

*Mustafa Zelal Muallem, Arne Feldheiser, Jalid Sehouli.*

*Laparoscopic radical hysterectomy and lymph node dissection learning experience at Campus Virchow – Charité. ANTICANCER RESEARCH 33: 3449-3454 (2013), <http://ar.iiarjournals.org/content/33/8/3449>*

Im Jahr 2009 beschrieb Prof. Höckel erstmalig die offen-operierte totale mesometriale Resektion (TMMR) als Alternative zur radikalen Hysterektomie für Gebärmutterhalskrebs der Stadien IB-IIA und ausgewählte Fälle des Stadiums IIB und publizierte Daten von 212 Patientinnen.

Wesentlicher Bestandteil des TMMR Konzeptes ist es, neben dem makros- bzw. mikroskopischen Tumor auch lokoregionäre Tumorabsiedlungen zu reseziieren. Durch diese Kompartimenten orientierte Operationstechnik kann uneingeschränkt radikal operiert werden unter gleichzeitiger Schonung wichtiger Strukturen des autonomen Nervensystems und andere Nachbarstrukturen.

Der Eingriff wird mit einer sehr hohen operativen Auflösung in embryonal definierten Operationsebenen vorgenommen. Aufgrund der ausgedehnten Tumorresektion kann als besondere Neuerung auf eine zusätzliche Lokalbehandlung in Form einer adjuvanten Strahlentherapie auch bei Fällen mit histopathologischen Risikofaktoren verzichtet werden (53).

Die sogenannte therapeutische pelvine Lymphadenektomie ist essentieller Bestandteil des TMMR-Konzeptes. Hier wird eine systematische radikale Lymphadenektomie in anatomisch-embryonalen Entwicklungsgrenzen durchgeführt. Die sehr radikale therapeutische Lymphadenektomie zielt hier nicht nur darauf ab diagnostische und prognostische Informationen über das Tumorstadium zu liefern, sondern auch darauf, therapeutische Effekte zu erreichen. Dieses wird durch Entfernung der okkulten Tumorabsiedlungen (lymphogene Mikrometastasen) und die häufigste Lokalisation des Rezidives, nämlich die pelvinen Lymphknoten, erreicht.

In dieser Studie berichten wir unsere primäre chirurgische, sowie auch anästhesiologische Erfahrung und Lernkurve der TMMR und der therapeutischen

Lymphadenektomie.

Die Studie umfasst 12 Fälle, die von Juli 2011 bis Juli 2012 laparoskopisch operiert sind, unter anderem 5 TMMR- Operationen und 3 andere radikale Hysterektomien. Alle 12 Patientinnen erhielten jedoch eine radikale laparoskopische Lymphadenektomie (5 therapeutische radikale Lymphadenektomie im Rahmen des TMMR-Konzeptes).

Die mittlere Operationszeit für die laparoskopische paraaortale und pelvine Lymphadenektomie betrug 120 bzw. 152 Minuten und 146 Minuten für laparoskopische TMMR. Durchschnittlich wurden 41,6 pelvine Lymphknoten und 21,2 paraaortale Lymphknoten entfernt (Die Zahl der entfernten Lymphknoten als Merkmal der chirurgischen Qualität ist dabei fast doppelt so hoch als alle vergleichbaren bis 2013 publizierten Studien über laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie). Der mittlere geschätzte intraoperative Blutverlust betrug 123,75 ml (20-300 ml).

Abschließend konnten wir zeigen, dass die laparoskopische TMMR ein sicheres und durchführbares Verfahren darstellen könnte. Nach einer kurzen Lernkurve ist die laparoskopische therapeutische Lymphadenektomie eine sichere und effiziente Technik. Wir schätzten, dass 10-15 Operationen für einen gut qualifizierten Chirurgen ausreichend sind, um diese Operation sicher und effektiv durchführen zu können.











## **2.4 Laparoskopische radikale Hysterektomie beim Zervixkarzinom als laparoskopische totale mesometriale Resektion (L-TMMR): multizentrische Expertise.**

*Vito Chiantera, G. Vizzielli, A. Lucidi, V. Gallotta, M. Petrillo, F. Legge, A. Fagotti, J. Sehouli, G. Scambia, **Mustafa Zelal Mualllem**.*

*Laparoscopic radical hysterectomy in cervical cancer as total mesometrial resection (L-TMMR): A multicentric experience*  
*Gynecologic Oncology 139 (2015) 47–51,*  
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.010>

## **2.5 Durchführbarkeit und Sicherheit der laparoskopischen totalen mesometrialen Resektion beim Frühstadium des Zervixkarzinoms.**

*Sara Nasser, Jumana Almuheimid, Helmut Plett, Jalid Sehouli, **Mustafa Zelal Mualllem**.*

*Feasibility and Safety of Laparoscopic Total Mesometrial Resection in Early Stage Cervical Cancer. ANTICANCER RESEARCH 36:4903-4908 (2016),* <http://ar.iijournals.org/content/36/9/4903>

Zwei Jahren später haben wir, mit unseren Kollegen aus 2 italienischen Zentren, unsere gemeinsamen Daten über die L-TMMR publiziert. Diese Studie hatte zum Ziel, die Durchführbarkeit der L-TMMR zu analysieren und die laparoskopische Technik in einer multizentrischen Reihe zu validieren.

Es wurden prospektiv eine konsekutive Reihe von Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO-Stadien IA2-IB1) ausgewertet, die in der katholischen Universität des heiligen Herzens-Rom, Campobasso und der Charité Universitätsmedizin-Berlin operiert wurden. Die Diagnose, das FIGO-Stadium und Tumorausdehnung wurden einheitlich bei allen Patientinnen präoperativ mittels MRT und Narkoseuntersuchung bestätigt. Die chirurgischen und postoperativen Daten wurden in einer Datenbank, welche extra für diese Studie angelegt wurde, gesammelt und analysiert.

Der chirurgische Eingriff wurde in klaren und gut definierten laparoskopischen Schritten beschrieben.

104 Frauen mit Zervixkarzinom (FIGO-Stadien IA2-IB1) wurden zwischen Juli 2013 und August 2014 in den 3 Zentren operiert, 71 Patientinnen davon (fast die Hälfte kamen aus der Charité-Campus Virchow Klinikum) erhielten eine L-TMMR. Nur eine einzige Umstellung auf Laparotomie wurde registriert. Die mediane Operationszeit für die L-TMMR und pelvine laparoskopische Lymphadenektomie betrug 260 min (120-670 min), der geschätzte Blutverlust betrug 100 ml (25-900 mL) und die mediane Aufenthaltszeit betrug 6 Tage (2-26 Tage). Im Rahmen der Studie traten 8 schwerwiegendere intraoperative Komplikationen auf: eine Verletzung der linken Vene iliaca interna, 6 Blasenverletzungen und 1 ureterale Läsion. Zwei vescico-vaginale Fisteln und ein Hämatoperitoneum wurden als wichtige postoperative Komplikationen (4,2%) registriert. Keiner der 71 laparoskopisch entfernten Tumore wurde im Laufe der L-TMMR verletzt beziehungsweise ist auseinandergebrochen. Die R0-Resektion wurde bei 63 Frauen (89%) mit ausreichendem Sicherheitsrand erreicht. Bei 8 Patientinnen wurde in der histologischen Aufarbeitung ein Sicherheitsabstand von weniger als 5 mm festgestellt. Die ausgedehnte Lymphadenektomie führte zu einer mittleren Lymphknotenzahl von 30 (15-62) im Becken und 10 (4-42) im Infra-Mesenterialgebiet.

Schlussfolgerung: L-TMMR kann bei ausgewählten Patientinnen mit Zervixkarzinom in Frühstadien sicher durchgeführt werden. Trotzdem sehen wir die Erforderlichkeit von weiteren großen prospektiven Studien, um unsere ersten vielversprechenden Ergebnisse zu bestätigen und die laparoskopischen chirurgischen Schritte und ihr onkologische Ergebnis besser zu definieren.

Die positiven Ergebnisse unserer Arbeit haben wir deshalb mit einer erneuten Publikation mit aktualisierten Daten aus unserem Zentrum untermauert:





















## **2.6 Risikofaktoren der Lymphknotenmetastasierung beim Endometriumkarzinom: eine retrospektive Studie.**

*Mustafa Zelal Muallem, Jalid Sehouli, Jumana Almuheimid, Rolf Richter, Ralf Joukhadar, Helmut Plett.*

*Risk Factors of Lymph Nodes Metastases by Endometrial*

*Cancer: A Retrospective One-center Study. ANTICANCER RESEARCH 36: 4219-4226 (2016), <http://ar.iiarjournals.org/content/36/8/4219>*

Diese Studie wurde entworfen, um separate, chirurgisch-pathologische Risikofaktoren für die pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasierung beim Endometriumkarzinom zu identifizieren. Signifikante Risikofaktoren für Lymphknoten-Metastasen sowie die prognostischen Auswirkungen der lymphogenen Metastasierung wurden retrospektiv evaluiert. Die Studienkohorte bestand aus 179 Patientinnen mit der Erst-Diagnose eines Endometriumkarzinoms, die zwischen 2007 und 2014 in unserer Institution operiert wurden.

In 115 Patientinnen (64,2%) wurde eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Die positiven pelvinen und paraaortalen Lymphknoten wurden in 11,3% bzw. 16,1% der Fälle diagnostiziert. Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) zeigten ein 5-Fach erhöhtes Risiko für befallene Lymphknoten. Die tiefe Infiltration des Myometriums erhöhte das Risiko der pelvinen Lymphknotenmetastasierung um das 5-Fache und der paraaortalen Lymphknotenmetastasierung um das 14 Fache. Das Vorliegen von einem Gradings G3, > 50% Invasionstiefe in das Myometrium und Typ II Endometriumkarzinome korrelierten mit einem schlechteren progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Wir konnten mit dieser Untersuchung demonstrieren, dass das Tumor-Grading sowie eine hohe Invasionstiefe in das Myometrium die einzigen signifikanten Prädiktoren der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten-Metastasen waren. Eine Tumorgroße von >2 cm korrelierte nur mit schlechteren PFS, jedoch nicht mit einem schlechteren Gesamtüberleben.















### **3. Diskussion**

#### **3.1 Aktuelle Aspekte der operativen Therapie beim Ovarialkarzinom:**

##### **3.1.1 Zwerchfelloperation bei fortgeschrittenen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinomen, eine 7-Jahre-Analyse der Tumorbank des Ovarialkarzinom-Netzwerks**

Bis zu 75% der Patientinnen weisen bei der Primärdiagnose des Ovarialkarzinoms bereits eine peritoneale Metastasierung auf. Diese ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Bei solchen fortgeschrittenen Fällen zeigen die meisten Patientinnen eine erhebliche Tumorausbreitung im Oberbauch (54). Die Beteiligung des Zwerchfells ist hier in (18-71%) der Fälle zu erwarten (55-57). Das macht es erforderlich, die operativen Prozeduren an Zwerchfell zu erlernen und zu beherrschen.

Die operativen Zwerchfell-Interventionen kann man in 3 Gruppen einteilen:

- Zwerchfellresektion: was eine vollständige Resektion der Zwerchfellmuskulatur bedeutet. In unserer Studie mussten wir die Zwerchfellresektion in 44,8% der Fälle indizieren.
- Deperitonealisierung: dies bedeutet die Zwerchfellperitonektomie ohne Resektion der Zwerchfellmuskulatur Die Deperitonealisierung des Zwerchfells wurde in unserer Studie in 53% durchgeführt.
- Infrarot-Kontaktkoagulation der Peritonealkarzinose an der Zwerchfelloberfläche.

Eine komplette Tumorsektion wurde bei 66% aller Patientinnen erreicht. Die Gruppe mit Zwerchfellintervention wies doppelt so häufig ein Stadium IV im Vergleich mit der Gruppe ohne Zwerchfellintervention auf, trotzdem war die komplette Tumorsektion in beiden Gruppen identisch (65,7% in der Gruppe mit Zwerchfellintervention und 66,4% in der Gruppe ohne Zwerchfellintervention). Ein suboptimales Debulking (Tumorrest von weniger als 10 mm) wurde in 27,2% der Zwerchfellintervention und in nur 18,3% der Gruppe ohne Zwerchfellintervention durchgeführt, aber dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz.

Es kann also geschlussfolgert werden, dass mit aggressiven chirurgischen Prozeduren im Rahmen der primären zytoreduktiven Operation in bis zu zwei Drittel der Fälle

mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom die komplette Tumoresektion erreicht werden kann. Hier spielt der Befall des Zwerchfells allein keine wesentliche Rolle solange das Operationsteam die chirurgischen Zwerchfellinterventionen beherrscht.

Bei einer medianen Follow-up-Zeit von 22 Monate betrug die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens 20 Monate ( $95\%CI = 15,8-24,2$ ) in der Gruppe ohne Zwerchfellintervention gegenüber 18 Monaten ( $95\%CI = 16,1-19,9$ ) in der Gruppe mit Zwerchfellintervention.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 57,6 Monate bzw. 43,9 Monate in den beiden Gruppen ( $P= 0,188$ ), wenn eine komplette Tumoresektion erreicht wurde.

Die medianen OS und PFS waren 28 und 29 Monate sowie 11 und 15 Monate in den suboptimalen operierten Patientinnen (Tumorst  $<10$  mm) ohne bzw. mit Zwerchfellinterventionen ( $P= 0,639$ ,  $P= 0,266$ ).

Das längere progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben in der Gruppe ohne Zwerchfellintervention im Vergleich mit der Zwerchfellinterventionsgruppe ist statistisch nicht signifikant und spiegelt nur den Unterschied zwischen zwei Gruppen in Bezug auf die Ausbreitungsmuster der Peritonealkarzinose wieder, die deutlich ausgeprägter in der Gruppe mit Zwerchfellintervention vorhanden war.

### **3.1.2 AGO Score als Prädiktor des chirurgischen Outcomes in der sekundären zytoreduktiven Operation für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv.**

Mindestens 60% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadium III und IV), die klinisch eine vollständige Remission nach der primären zytoreduktiven Operation und Platin-basierten Chemotherapie erreichen, werden letztlich ein Rezidiv erleben und eine weitere Behandlung benötigen (16). Die SCS kann für Patientinnen, die ihren Tumorrückfall nach einem langen krankheitsfreien Intervall (6 Monate oder mehr nach dem Ende der zuletzt verabreichten platinhaltigen Chemotherapie) (10) erleben, berücksichtigt werden.

Ergebnisse aus retrospektiven Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen von der sekundären zytoreduktiven Operation profitieren könnten, aber nur wenn eine komplette Tumoresektion erreicht werden kann (18).

Die Selektionierung der Patientinnen, bei denen die komplette Tumoresektion nach

der sekundären zytoreduktiven Operation hochwahrscheinlich ist, war das Thema der DESKTOP-Studienserie.

Die Ergebnisse der DESKTOP-I-Studie zeigten, dass nur eine vollständige Resektion mit einem längeren Überleben bei Ovarialkarzinomrezidiv assoziiert war (19). Um die Ovarialkarzinomrezidiv-Patientinnen besser für eine SCS selektieren zu können, wurde die AGO-Score in DESKTOP-II Studie als Prädiktor der Tumorfreiheit nach der SCS in mindestens zweidrittel der AGO-Score positiven Patientinnen validiert.

Es gab bis zur Publikation unserer Studie keine Daten, die eine Aussage über die verbleibenden anderen 49% der Patientinnen, die als AGO-Score negative Patientinnen gelten, treffen konnten. Unsere Studie zeigt, dass die Möglichkeit besteht auch die AGO-score negativen Patientinnen zu operieren und sogar unter diesen schlechteren Voraussetzungen in fast 50% der Fälle eine komplette Resektion zu erreichen. Bei Erstrezidiv eines platinresistenten Ovarialkarzinoms (hier unabhängig vom AGO-score) wurde die komplette Tumoresektion in 61,4% erreicht. Diese gute Rate der kompletten Tumoresektion steht im Einklang mit den Ergebnissen der sogar primären zytoreduktiven Operation in tertiären Zentren für gynäkologische Onkologie (62%- 77%) (58, 59), deshalb erscheint es unlogisch, diese gute optimale Tumoresektionsrate für die primäre zytoreduktive Operation aber nicht für die sekundäre zytoreduktive Operation zu erkennen, zumal sie nicht mit höheren Morbiditäts- oder Mortalitätsraten assoziiert ist, wie unsere Studie zeigt.

Wenn man nur die AGO-score positiven Patientinnen operiert (51% der Patientinnen mit Erstrezidiv des platinresistenten Ovarialkarzinoms) und bei denen optimaler Weise in 76% eine komplette Tumoresektion erreicht, wurden dann nur 38,8% der gesamten Patientinnen eine komplette Tumoresektion in Erstrezidiv schaffen. Ohne die Vorselektion des AGO-score- können wir aber laut unserer Studie in 61,4% aller Fälle eine Tumorfreiheit erreichen.

### **3.2 Aktuelle Aspekte der operativen Therapie beim Zervixkarzinom:**

Die Therapie des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten 20 Jahren deutlich weiterentwickelt. Trotzdem bleibt das Grundprinzip der radikalen Hysterektomie in zentralbegrenzten Tumoren und die primäre Radiochemotherapie bei lokalfortgeschrittenen Tumoren sowie die Chemotherapie bei metastasierten

Zervixkarzinomen weiterhin unverändert. Die wichtigsten Aspekte im Rahmen der neuen Entwicklungen der Zervixkarzinomtherapie sind die neuen Ansätze der radikalen Operation (TMMR, die therapeutische Lymphadenektomie und die nervschonende radikale Hysterektomie) und die Etablierung der minimalinvasiven Chirurgie als eine onkologisch sichere Operationsmethode mit wenigem Blutverlust, schneller postoperativer Erholung, geringer Komplikationsrate und besseren kosmetischen Ergebnissen, bei erhaltener onkologischer Sicherheit ohne nachteilige Wirkung auf die Gesamtprognose und das Überleben (60-63).

Durch die Verfolgung der embryonalen Entwicklung des Beckenbindegewebes, die Untersuchungen an plastinierten Schnitten von Feten, Kleinkindern und Erwachsenen, sowie die Erkenntnisse aus bildgebenden Verfahren wie CT und MR konnte nachgewiesen werden, dass das Parametrium als eine einheitliche anatomische Struktur nicht existiert (64). Auf Basis dieser Studie und anderen ähnlichen Ergebnissen entwickelte Höckel die Totale Mesometriale Resektion des Uterus (TMMR). Dieses Verfahren setzt sich zum Ziel sämtliches Mesenchym, welches aus dem Müller'schen Gängen entstanden ist und damit das gesamte Lymphabflussgebiet zu entfernen (25).

Von 2013 bis 2016 haben wir 3 Studien publiziert, die zum ersten Mal die laparoskopische Durchführbarkeit der TMMR-Operation und die therapeutische Lymphadenektomie bestätigen konnten.

Die erste Publikation zeigt hierbei unsere Lernkurve. Die nachfolgende Arbeit war eine multizentrische Studie (wobei fast 50% der Fälle aus unserem Zentrum stammen) um den laparoskopischen Eingriff zu validieren und Schritt für Schritt zu beschreiben. Die dritte Publikation zeigt, dass die laparoskopische TMMR weiterhin die Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie bietet und bei der Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom in FIGO-Stadium I-II sinnvoll und sicher ist. Bei unseren Patientinnen war keine Umstellung auf offene Chirurgie nötig. Die postoperativen Komplikationsraten blieben niedrig.

### **3.3 Aktuelle Aspekte der operativen Therapie beim Endometriumkarzinom:**

Lymphknotenmetastasen sind der wichtigste prognostische Faktor in den Frühstadien des Endometriumkarzinoms (65, 66). Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben

beträgt 90% im Frühstadium eines Endometriumkarzinoms ohne Lymphknotenmetastasen. Bei Vorhandensein einer pelvinen Lymphknotenmetastasierung sinkt das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben bis auf 75%, und beträgt bei paraaortaler Lymphknotenmetastasierung nicht mehr als 38% (67).

Unsere eigenen Ergebnisse deuten auf 11,3% und 16,1% Prävalenz pelviner und paraaortaler Lymphknotenmetastasen beim scheinbaren Frühstadium eines Endometriumkarzinoms hin. Akbayir *et al.* (45) berichteten über eine Inzidenzrate der pelvinen Lymphknotenmetastasierung von 10,1%. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch von der Arbeitsgruppe um Chi *et al.* (9%) publiziert (68).

Diese Ergebnisse verdeutlichen nochmals den hohen Bedarf nach der Identifizierung effektiver Prädiktoren für die 10-16% Patientinnen mit scheinbarem Frühstadium eines Endometriumkarzinoms und befallenen Lymphknoten. Nur so kann ein erfolgreiches Management der Erkrankung mit einer sicheren und effektiven Therapie (Lymphadenektomie mit adjuvanter Therapie) angeboten werden und bei den verbleibenden 84%-90% die potentielle Übertherapie bzw. die Lymphadenektomie vermieden werden.

Diese Überlegungen haben zur Zielsetzung unserer Studie geführt. Hier konnten wir zeigen, dass G3 (Sensitivität: 61,5% für pelvin und 66,7% für paraaortal, Spezifität: 78,4% für pelvin und 74,4% für paraaortal) und eine hohe Invasionstiefe von > 50% in das Myometrium (Sensitivität: 84,6% für pelvin und 93,3% für paraaortal, Spezifität: 49,5% für pelvin und 50,6% für paraaortal) die einzigen signifikanten Prädiktoren der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten-Metastasen waren. Bei tiefer Tumorinvasion in das Myometrium erhöhte sich das Risiko auf pelvine LK-Metastasierung 5-Fach und auf paraaortale Metastasierung 14-Fach. Tumorgröße zeigte in unserer Studie keine statistisch signifikante Korrelation mit LK-Metastasierung.

Um die Ergebnisse dieser Studie besser validieren zu können, bereiten wir jetzt als nächsten Schritt eine große multizentrische Studie vor. Hier haben schon zahlreiche Zentren aus Deutschland, Amerika und der Türkei Ihr Interesse an der Teilnahme bekündigt.

## 4. Zusammenfassung

Die operative Therapie bleibt trotz der rasanten Entwicklung der Radiotherapie und der medikamentösen Tumortherapie (Chemotherapie und Zielgerichtete Therapie) unverändert die wichtigste Säule der Krebsbehandlung. Über Jahrzehnte hinweg hat Deutschland sich besonders im Bereich der gynäkologischen Tumoren als operationsfreundliches Land gezeigt. Dieser Trend hat sich heutzutage im Therapiestandard der gynäkologischen Onkologie sehr gut etabliert. Die meisten großen operativen Studien zum Ovarialkarzinom (LION-Studie für die primäre Therapie) oder Ovarialkarzinomrezidiv (DESKTOP I, II, und III-Studien), die weltweit durchgeführt wurden, sind in Deutschland entworfen und geleitet worden. Für die operative Behandlung des Zervixkarzinoms hat die deutsche Schule auch das TMMR-Konzept beigetragen und die therapeutische Lymphadenektomie als neue operative vielversprechende Behandlungsmethode des Zervixkarzinoms etabliert, welche den Vorteil erbringt, auf die adjuvante Radiotherapie verzichten zu können.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie mit sehr großer Fallzahl konnten wir zeigen, dass die Zwerchfellinterventionen im Rahmen der primären zytoreduktiven Operation des Ovarialkarzinoms mit akzeptabler Komplikationsrate durchführbar sind und in 50% der Fällen als wesentliche und erforderliche Prozeduren notwendig sind, um die komplette Tumorsektion zu erreichen. Erhöhte CA-125 Werte, FIGO-Stadium IV, Serös-papilläre Histologie und Aszitesmenge > 500 mL gelten als präoperative statistisch signifikante Risikofaktoren, die auf Zwerchfellbeteiligung hindeuten können.

60% der Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen werden trotz der optimalen Operation und der Standardchemotherapie ein Rezidiv entwickeln und eine neue Therapie benötigen. Zwar gelten diese Patientinnen als unheilbar aber die retrospektiven Daten zeigen, dass das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben durch eine optimale sekundäre zytoreduktive Operation mit Erreichung der Tumorfreiheit verlängert werden. In unserer zweiten Arbeit haben wir eine sehr mutige aber berechtigte Frage an die DESKTOP-Studien-Serie gestellt. Die Hälfte der Patientinnen mit Erstrezidiv eines platinsensiblen Ovarialkarzinoms gelten laut DESKTOP-II-Daten als AGO-score-negative Patientinnen und würden keine Operation angeboten bekommen. Wir analysierten unsere Daten von sekundären

zytoreduktiven Operationen bei AGO-score negativen Patientinnen und konnten dabei deutlich zeigen, dass diese Patientinnen mit negativem AGO- Score noch die Chance haben, eine optimale Tumorresektion durch eine sekundäre zytoreduktive Operation in 50% zu erreichen.

Die radikale Hysterektomie ist die Therapie der Wahl bei Frühstadien des Zervixkarzinomes. Die erste radikale Hysterektomie wurde systematisch von Ernst Wertheim (1864-1920) vor mehr als hundert Jahren beschrieben und durchgeführt. Im Jahr 1911 berichtete Wertheim über 500 Fälle mit einer Operabilitätsrate von 50%, einer Mortalitätsrate von 18,6% und einer 5-Jahres-Progressionsfreie Überlebensrate von 42,4%. Wegen der vorteilhafteren Mortalitäts- und Morbiditätsraten wurde die Radiotherapie als Standardtherapie für Zervixkarzinom in den nächsten 2-4 Jahrzehnten gesehen. In den 1950er Jahren wurde die radikale Hysterektomie jedoch nach den Vorschlägen von Wertheim und Meigs modifiziert und neu etabliert. Die chirurgischen Prinzipien dieser Operation wurden im Laufe der Jahre nur geringfügigen Änderungen unterzogen und sind noch heute die Grundlage für den chirurgischen Ansatz, der aktuell von gynäkologischen Onkologen genutzt wird. Im Jahr 2009 publizierte Prof. Höckel seine offen-operierte totale mesometriale Resektion (TMMR) als Alternative zur radikalen Hysterektomie für das Zervixkarzinom im Frühstadium und berichtete über 212 Patientinnen, die nach dem neuen Konzept operiert und keiner Radiotherapie unterzogen wurden. Die Ergebnisse waren so vielversprechend, dass das neue Konzept schnell deutschlandweites Interesse geweckt hat und von vielen Operateuren übernommen wurde. Seit 2012 haben wir das Konzept an der Charité in Berlin auch akzeptiert und angenommen und zügig als minimalinvasiven Ansatz interpretiert und in der Klinik etabliert. Wir waren (mit unseren Kollegen aus Italien) die erste Gruppe weltweit, welche die laparoskopische TMMR mit therapeutischer Lymphadenektomie publizieren konnte. Wir berichteten, dass die laparoskopische TMMR bei ausgewählten Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium sicher durchgeführt werden kann. Wir haben noch keine reifen onkologischen Daten zu veröffentlichen, aber die R0-Resektion konnte in unserer Serie in 89% der Fälle erreicht werden. Die durchschnittliche Zahl der entfernten Lymphknoten war in unseren Studien im Vergleich mit anderen laparoskopisch durchgeführten Lymphadenektomie im Rahmen der Behandlung vom Zervixkarzinomen fast doppelt so hoch.

Beim Endometriumkarzinom ist die Durchführung einer Lymphadenektomie in einem scheinbar frühem Stadium immer noch ein umstrittener Punkt. Die Patientinnen im Stadium Ia ohne Risikofaktoren haben ein weniger als einprozentiges Risiko (in unserer Studie 0,6%), Lymphknotenmetastasen aufzuweisen. Bei klinisch-pathologischen Risikofaktoren erhöht sich das lymphogene Metastasierungsrisiko auf 10-16%. Die separate Erkennung dieser Risikofaktoren für die pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasierung war die Fragestellung unserer Arbeit. Wir schlussfolgerten, dass G3 und tiefe Tumorinvasion in das Myometrium die einzigen statistisch signifikanten Risikofaktoren sind, welche mit LK-Metastasierung korrelieren. Die tiefe Invasion des Myometriums war dabei assoziiert mit der paraaortalen LK-Metastasierung.

## 5. Literaturverzeichnis

1. du Bois A, Harter P. The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2006; 17 (Supplement 10): x235–x240.
2. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78:269—274.
3. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: Macmillan; 1934.
4. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:101—104.
5. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-166.
6. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):974-979.
7. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009 Mar 15;115(6):1234-44. doi: 10.1002/cncr.24149.
8. Bristow RE. Primary Stage Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer: Indications for Radical Resection. *Cancerología* 2; 2007; Suplemento 1:31-36.
9. Fritz J. Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom, Entwicklungen der operativen und systemischen Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 96, Heft 5, 5. Februar 1999 (45).
10. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88: 144-153.

11. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Høgdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol* 2005;31: 67-73.
12. Gungor M, Ortac F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97: 74-79.
13. Harter P, du Bois A: The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Curr Opin Oncol* 2005;17: 505-514.
14. Mansoor RM, Bradley JM, Marta GM, Lucy G, Ulrich C, Philippe F, Justin SW, Frederic K, Tally L, Benedict BB, Kathrine W, Diane MP, Hans-Joachim L, Antonio CH, Anne L, Joseph B, Kristina H, Bj R, Sebastien H, Ursula AM. Efficacy of niraparib on progression-free survival (PFS) in patients (pts) with recurrent ovarian cancer (OC) with partial response (PR) to the last platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 5501).
15. Robert FO: Recurrent Ovarian Cancer: Evidence-Based Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, Issue 5 (March), 2002: 1161-1163.
16. Burke TW, Morris M. Secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994;21: 167–178.
17. Jaeman B, Myong CL, Jae-Ho C, Yong-Joong S, Kyoung-Soo L, Sokbom K, Sang-Soo S, and Sang-Yoon P: Prognostic factors of secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology* 2009;20(2): 101-106.
18. Leitao MM, Jr, Chi DS. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2009;36: 106–111.
19. 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 HG, Breitbach GB, Tanner B, Sehouli J: Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13(12): 1702-1710.
20. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, du Bois A. Predictive factors for resection in recurrent ovarian cancer (ROC). Intergroup study of AGO KOMMISSION OVAR, AGOOVAR, AGO AUSTRIA, MITO

- AND NOGGO. 12th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society; 2008 Oct 25-28; Bangkok. 2008. Abstract 38.
21. 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. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 5501).
  22. Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014
  23. Köhler C, Marnitz S, Schneider A, Mangler M. Operative Therapie bei Frauen mit invasivem Zervixkarzinom. *Onkologie* 2012;18:35–46. DOI 10.1007/s00761-011-2188-4
  24. Geetha, P, Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. *J Minim Access Surg*, 2012;8(3): 67-73.
  25. Höckel M, Horn LC, Manthey N, Braumann UD, Wolf U, Teichmann G, Frauenschläger K, Dornhöfer N, Eienkel J. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10(7): 683–692.
  26. [http://lsrps.uniklinikum-leipzig.de/lsrps.site.posttext.philosophie.a\\_id.422.html](http://lsrps.uniklinikum-leipzig.de/lsrps.site.posttext.philosophie.a_id.422.html); 17.11.2017.
  27. Höckel M: Totale mesometriale Resektion (TMMR): operative Therapie des Zervixkarzinoms auf der Grundlage einer aus der Embryonal- und Fetalentwicklung abgeleiteten chirurgischen Anatomie. *GebFra* 62, 2003; 1146-1152.
  28. Höckel M, Horn LC, Hentschel B, Höckel S, Naumann G: Total mesometrial resection: High resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 791-803.
  29. Candelaria M, Cetina L, Garcia-Arias A, Lopez-Graniel C, de la Garza J, Robles E, Duenas-Gonzalez A. Radiation-sparing managements for cervical cancer: a developing countries perspective. *World Journal of Surgical Oncology*, 2006;4: 77. <http://doi.org/10.1186/1477-7819-4-77>.

30. Gold M, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008;112(9):1954–63.
31. Lee JY, Kim Y, Lee TJ, Jeon YW, Kim K, Chung HH, Kim HJ, Park SM, Kim JW. Cost-effectiveness of para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(3):171.
32. Hong DG, Park NY, Chong GO, Cho YL, Park IS, Lee YS. Survival benefit of laparoscopic surgical staging-guided radiation therapy in locally advanced cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2010;21(3): 163-168. doi:10.3802/jgo.2010.21.3.163.
33. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci*. 2010;101: 1471–1479.
34. van de Lande J, Torrença B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, Verheijen RH. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecologic Oncology*, 2007;106: 604-613.
35. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A; AGO Study Group. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*, 2008;26(18): 2943-51.
36. Denschlag D, Woll J, and Schneider A. Stellenwert des Sentinel-Lymphknoten-Konzepts bei uterinen Karzinomen. *Frauenarzt*, 2011;52(1): 46-51.
37. Horn L, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynec Oncol*. 2008;111: 276–281.
38. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO clinical practice

- guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6: vi33–8.
39. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Kumar S, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, Cliby WA, Podratz KC. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120(6): 1419-1427.
  40. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, Keeney GL, Mariani A, Podratz KC. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(1): 5-10.
  41. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-1519.
  42. Todo Y, Watari H, Kang S, Sakuragi N. Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:317-321.
  43. AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Kumar S, Keeney GL, Cliby WA, Mariani A. Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128: 294-299.
  44. Kang S, Kang WD, Chung HH, Jeong DH, Seo SS, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Kim SM, Park SY, Kim KT. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2012;30: 1329-1334.
  45. Akbayir O, Corbacioglu A, Goksedef BP, Numanoglu C, Akca A, Guraslan H, Bakir LV, Cetin A. The novel criteria for predicting pelvic lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Gynecol Oncol* 2012;125(2): 400-403.
  46. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11-8.
  47. Java J, Walker J, Parker L, Metzinger D, Coleman R. Incidence of nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer risk groups: a Gynecologic Oncology Group multicenter review. *Gynecol Oncol* 2011;120(Suppl 1): 4.

48. AlHilli MM, Mariani A. Preoperative selection of endometrial cancer patients at low risk for lymph node metastases: useful criteria for enrollment in clinical trials. *J Gynecol Oncol*. 2014; 25(4): 267-269.
49. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375: 1165–1172.
50. Eisenkop S, Spirto N. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:489–497.
51. Muallem MZ, Almuheimid J, Braicu EI, Plett H, Richter R, Osman S, Sehouli J. Oberbauchchirurgie beim Ovariakarzinom (Zwerchfellresektion im Fokus). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76:P048.
52. 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*. 2011;21(2):289-295.
53. [http://frauenklinik.uniklinikum-leipzig.de/ufkcms.site,postext,spezialgebiete-klinikdirektor,a\\_id,523.html](http://frauenklinik.uniklinikum-leipzig.de/ufkcms.site,postext,spezialgebiete-klinikdirektor,a_id,523.html); 17.11.2017.
54. Rodriguez N, Miller A, Richard SD, Rungruang B, Hamilton CA, Bookman MA, Maxwell GL, Horowitz NS, Krivak TC. Upper abdominal procedures in advanced stage ovarian or primary peritoneal carcinoma patients with minimal or no gross residual disease: an analysis of Gynecologic Oncology Group (GOG) 182. *Gynecol Oncol* 2013;130(3): 487-492.
55. Cliby W, Dowdy S, Feitoza S, Gostout B and Podratz K. Diaphragm resection for ovarian cancer: technique and short-term complications. *Gynecol Oncol* 2004;94(3): 655-660.
56. Griffiths C, Finkler N. Surgery for carcinoma of ovary: extrapelvic cytoreduction. In: Coppleson M, editor. *Gynecologic Oncology*. London: Churchill Living-stone 1992: 1325-1333.

57. Rosenoff S, Young R, Chabner B, Hubbard S, De Vita VT Jr, Schein PS. Use of peritoneoscopy for initial staging and post therapy evaluation of patients with ovarian cancer. *Natl Canc Inst Monogr* 1975;42: 81-86.
58. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, Kommoss S, Heitz F, Traut A, du Bois A. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(3): 615-619.
59. Braicu EI, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus secondary cytoreduction for epithelial ovarian cancer: a paired analysis of tumour pattern and surgical outcome. *Eur J Cancer* 2012;48: 687-694.
60. Park CT, Lim KT, Chung HW, Lee KH, Seong SJ, Shim JU, Kim TJ. Clinical evaluation of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy with pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9(1): 49-53.
61. Frumovitz M, dos Reis R, Sun CC, Milam MR, Bevers MW, Brown J, Slomovitz BM, Ramirez PT. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110(1): 96-102.
62. Ghezzi F, Cromi A, Ciravolo G, Volpi E, Uccella S, Rampinelli F, Bergamini V. Surgicopathologic outcome of laparoscopic versus open radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):502-506.
63. Pomel C, Canis M, Mage G, Dauplat J, Le Bouedec G, Raiga J, Pouly JL, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopically extended hysterectomy for cervix cancer: technique, indications and results. Apropos of a series of 41 cases in Clermont. *Chirurgie* 1997;122(2): 133-136.
64. Fritsch H, Hötzing H. Tomographical anatomy of the pelvis, visceral pelvic connective tissue, and its compartments. *Clinical Anatomy*. Wiley Online Library 1995;8(1): 17-24
65. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78(1):63-69. PubMed PMID: 2047070. Epub 1991/07/ 01. eng
66. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymphovascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict

- survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(3): 651–657 PubMed PMID: 15721407. Epub 2005/02/22. eng
67. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical- pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):55–65. PubMed PMID: 1989916. Epub 1991/01/01. eng
68. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, Brown CL, Abu-Rustum NR. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(2):269-273.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Jalid Sehouli, meinem Chef und Lehrer, für die hervorragende gynäkologische onkologische Ausbildung in seiner Klinik. Ohne seine uneingeschränkte Förderung und Unterstützung wäre die Fertigstellung dieser Habilitationsschrift nicht möglich gewesen.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Andreas du Bois für die Möglichkeit der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit in seinem Team von 2008 bis 2011 und dafür dass er mir die Augen für die Welt der gynäkologischen Onkologie geöffnet hat.

Für wertvolle wissenschaftliche Hinweise und Anregungen auf dem Weg zur endgültigen Umsetzung der Habilitationsschrift und die sehr angenehme Zusammenarbeit danke ich Herrn Dr. Klaus Pietzner, Frau Dr. Irena Rohr und Herrn Dr. Robert Armbrust.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem bisherigen Weg stets unterstützt haben.

Abschließend möchte ich meiner Frau Jumana Almuheimid meinen tiefen inneren Dank aussprechen für ihre ehrliche und dauernde Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

## **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

.....

Dr. med. Mustafa Zelal Muallem