

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

DISSERTATION

Chirurgische Aspekte in der Behandlung des primären Ovarialkarzinoms

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charite – Universitätsmedizin Berlin

von

Aygun Babayeva

aus Baku, Aserbaidshan

Datum der Promotion: 26.06.2022

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>1. Abstrakt Deutsch .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Abstract English .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Einführung .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Methodik .....</b>	<b>7</b>
<b>a) Peritoneal Cancer Index (PCI-Score) .....</b>	<b>9</b>
<b>b) Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer (IMO-Score): .....</b>	<b>10</b>
<b>c) Nachsorge .....</b>	<b>11</b>
<b>d) Statistische Analyse .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Referenzen .....</b>	<b>25</b>
<b>8. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen .....</b>	<b>32</b>
<b>10. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....</b>	<b>34</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>37</b>
<b>12. Publikationsliste .....</b>	<b>40</b>
<b>13. Danksagung .....</b>	<b>41</b>

# 1. Abstrakt Deutsch

---

**Einleitung:** Die qualitative primäre zytoreduktive Chirurgie (CRS) mit dem Ziel, eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, ist die wichtigste Voraussetzung, um prognostisch günstige Langzeitergebnisse bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom zu erzielen. Zunächst wurde die Prognose von Patientinnen nach inkompletter primärer CRS, sogenannte Komplettierungsoperation, sowie inadäquatem Staging untersucht. Weiterhin wurden die prognostische Bedeutung von Peritonealkarzinose (PC) und Lymphknotenbefall in FIGO Stadium III sowie Voraussagemöglichkeiten für Tumorresektabilität in fortgeschrittenen Stadien evaluiert.

**Methodik:** Patientenbezogene Daten, Gewebe- und Blutproben wurden im Rahmen des Tumorbank Ovarian Cancer (TOC) Projektes gesammelt. Die Überlebenszeiten für die Studien wurden anhand der Kaplan-Meier Methode und der Cox-Regressionsanalyse berechnet. Für die Auswertung der Peritonealkarzinose wurde der von Sugarbaker et al. entwickelte PCI-Score und der seit 2003 in unserer Institution eingeführte systematische IMO-Score (Intraoperative Mapping of Ovarian cancer) angewandt.

**Ergebnisse:** Von insgesamt 111 Patienten in fortgeschrittenen FIGO Stadien konnten 74 (66,6%) trotz extern durchgeführter inkompletter CRS makroskopisch tumorfrei operiert werden. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten ohne Resttumor betrug 70 Monate (95% CI, 61,3-81,5) beziehungsweise 24,7 Monate mit Resttumor (95% CI, 7,1-42,4;  $p < 0.0001$ ). Nach der Komplettierungsoperation konnten 47 (28,6%) und 12 (6,7%) Patientinnen in FIGO Stadium IIIC und IV eingestuft werden. In der Subgruppe der Patientinnen mit Lymphknotenbefall (LK-Befall) in FIGO Stadium III war die Gesamtüberlebensrate (OS) signifikant besser im Vergleich zur Subgruppe mit PC oder mit PC und gleichzeitigem LK-Befall ( $p < 0.01$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Subgruppe mit paraaortalen Lymphknoten (LK) Metastasen signifikant länger als beim Befall von pelvinen LK (28 und 18 Monate;  $p = 0.02$ ). In den ersten 3 Jahren hatten 90% der Patientinnen im FIGO IIIA1(i) Stadium und 62,6% im FIGO IIIA1(ii) Stadium kein Rezidiv (HR 2.30, 95% CI 0.45–11.58).

Mithilfe der ROC-Kurve stellten wir die Grenzwerte von CA 125, PCI- und IMO-Score und prädikative Bedeutung dieser Faktoren für die Tumorresektabilität fest.

**Schlussfolgerung:** Die Komplettierungsoperation zeigte, dass eine makroskopische Tumorfreiheit selbst bei primär inkomplett operierten Patienten nach der angemessenen, stadiengerechten Chirurgie erreichbar ist. Weiterhin hatten die Patientinnen mit alleinigem LK-Befall ohne PC im FIGO IIIC-Stadium eine signifikant bessere Prognose. Zudem war der Befall von paraaortalen LK prognostisch günstiger. Betrachtet man die Prognose von Patientinnen innerhalb von Stadium IIIA, so zeigt sich, dass die Patientinnen mit LK Metastasen <10 mm zu einem besseren klinischen Resultat tendieren. Ferner konnten wir nachweisen, dass präoperative CA 125 Werte >600 U/mL, PCI-Score >20 und IMO-Score >6 eine Tumorresektabilität in fortgeschrittenen FIGO Stadien vorhersagen.

## 2. Abstract English

---

**Introduction:** Optimal and qualitative CRS, following previous appropriate staging, is the main and most powerful requirement to achieve the best outcome in patients with primary ovarian cancer. First, we evaluated the outcome of patients who underwent incomplete primary CRS so-called completion surgery. Furthermore, we analyzed the predictive value of peritoneal carcinomatosis and lymph node involvement pattern in FIGO Stadium III, as well as instruments to predict tumor resectability in advanced disease.

**Methods:** All clinical-pathological data, tissue and blood samples were collected as part of the project „Tumor Bank Ovarian Cancer“ (TOC). Survival analyses were performed using Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazards models. For the evaluation of peritoneal carcinomatosis the PCI-Score by Sugarbaker and IMO-Score (Intraoperative Mapping of Ovarian cancer) was used, which was developed in 2003 in our institution as a systematic surgical documentation tool.

**Results:** Out of 111 advanced EOC patients, 74 (66.6%) could be operated macroscopically tumor free. Mean overall survival for patients without versus those with any tumor residual was 70 months (95% CI, 61.3-81.5) versus 24.7 months (95% CI, 7.1-42.4;  $P < 0.0001$ ). After applying completion surgery, 47 (28.6%) and 12 (6.7%) patients were upstaged in FIGO IIIC and IV stages, respectively. The median OS differed significantly between patients with para-aortic lymph node involvement only

versus patients with both pelvic and para-aortic involvement (68.5 vs. 46.7 months;  $p = 0.02$ ). Three-year PFS was 90 % in FIGO IIIA1(i) and 62.6 % in FIGO IIIA1(ii) (HR 2.30, 95 % CI 0.45–11.58).

Using a receiver operating characteristic analysis, cut-off values for CA125, PCI and IMO scores could be defined for tumor resectability.

**Conclusion:** Completion surgery maintained that after applying appropriate surgery techniques macroscopically, disease-free situation is achievable and outcomes are comparable with the results of primary debulking surgery. The patients with FIGO stage IIIC with lymph node involvement only had the best clinical outcome compared with patients in the same stage with peritoneal involvement only. Involvement of only para-aortic lymph nodes in this stage resulted in a better chance of survival. Considering the prognosis in FIGO Stadium IIIA, the patients with lymph node metastasis  $< 10$  mm tend to have better clinical outcome.

Furthermore, we found that pre-operative CA125  $>600$  U/mL, PCI-Score  $>20$ , and IMO-Score  $>6$  could be used as predictors of complete tumor resection.

### 3. Einführung

---

Das Ovarialkarzinom ist die 5. häufigste Todesursache bei Frauen in Europa. Das Lebenszeitrisiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt bei einer Frau circa 1,3%. (1-3) Laut Robert Koch-Institut lag die Inzidenz für Ovarialkarzinom in Deutschland im Jahr 2016 bei ca. 7350 Frauen und ca. 5486 verstarben an den Folgen der Erkrankung im gleichen Jahr. Die Inzidenz und Mortalitätsrate vom Ovarialkarzinom nimmt kontinuierlich ab. (4) Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 68 Jahren. Die Prognose der Erkrankung ist schlecht mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von circa 43%. Wird die Diagnose jedoch in Stadium I gestellt, so beträgt die mittlere Überlebensrate ca. 89% beziehungsweise 77% im Stadium II. (5)

Die histologische Klassifikation der WHO basiert auf histogenetische Prinzipien und die embryonale Entwicklung des Gewebes, je nachdem ob die Zellen epithelialen, Keimbahn oder mesenchymalen Ursprungs sind. Maligne Ovarialtumore sind meistens epithelialen Ursprungs. Epitheliale Ovarialkarzinome (EOC) werden in folgende

histologische Entitäten eingeteilt: serös-papilläre (high grade und low grade, ca 75%), klarzellige (10%), endometriode (10%), muzinöse (3%), transitionale (Brenner Tumor, 1-2%) und undifferenzierte (<1%). (6) Klarzellige und endometrioide Karzinome sind überwiegend mit Endometriosis assoziiert.

Generell ist das Ovarialkarzinom als „silent killer“ beschrieben, weil aufgrund der fehlenden oder milden Symptome 76% der Fälle in weit fortgeschrittenen Stadien (meistens FIGO Stadium III und IV) diagnostiziert werden. (4) Diese Symptome umfassen in der Regel abdominelle Beschwerden (z. B. Übelkeit, Völlegefühl, Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Aszites mit Zunahme des Bauchumfanges, unklare abdominelle Schmerzen) aber auch Dyspnoe beim Vorliegen eines Pleuraergusses beziehungsweise einer Pleurakarzinose oder Tumorkachexie. Auch Zyklusstörungen sowie das Auftreten von postmenopausalen Blutungen sind möglich. In einigen Fällen wurde auch von einer Zunahme der Miktionsfrequenz kurz vor der Diagnosestellung berichtet. (7) Für ein generelles oder sicheres Screening des Ovarialkarzinoms gibt es aktuell keine Evidenz. Bei anhaltenden Symptomen und klinischem Verdacht auf Vorliegen eines Ovarialkarzinoms wird mittels Ultraschografie oder Computertomografie (ggf. Magnetresonanztomografie) oder durch den Nachweis erhöhter Werte vom Tumormarker Cancer Antigen (CA 125) die Diagnosestellung erhärtet. Die endgültige Diagnose wird durch den Nachweis von Tumorzellen im Aszites- / Pleurapunktat oder durch intraoperative Schnellschnittuntersuchung gestellt.

Die Standardtherapie des primären EOC besteht aus 3 Säulen: Die primäre CRS mit dem Ziel, eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, eine adjuvante Gabe von Carboplatin und Paclitaxel sowie eine anschließende Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und PARP-Inhibitoren. Die angemessene primäre CRS ist ein entscheidender Faktor für die Therapie des Ovarialkarzinoms, welche nicht nur eine komplette Resektion des Tumors, sondern auch ein adäquates Staging gewährleisten soll. Das Staging beim frühen Ovarialkarzinom ist insbesondere deshalb wichtig, damit ggf. weitere vorliegende Tumormanifestationen entdeckt werden können. Das standardisierte chirurgische Staging durch die gynäkologische Onkologie beinhaltet: Längslaparotomie, Entnahme von Zytologie, multiple peritoneale Biopsien, Hysterektomie, bilaterale Salpingoophorectomie, Omentektomie und systematische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie (LNE). (5,8) Multiple Studien belegen, dass der postoperative Tumorrest zusammen mit FIGO Stadium und Tumorbefallmuster ein relevanter prognostischer Faktor ist. (9-11) In spezialisierten Zentren kann eine

makroskopische Tumorfreiheit in 70-80% der Fälle erreicht werden. (12, 13) In dieser Arbeit wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) der Patientinnen nach initial inkomplettem CRS erforscht. Bis zu 30% der Patientinnen mit vermeintlich frühem Ovarialkarzinom weisen okkulte Lymphknotenmetastasen auf und werden damit als FIGO III klassifiziert. Dieses Vorgehen wird in der Literatur als Upstaging definiert. In unserer Kohorte war es wichtig, zu identifizieren, welche Patientinnen upgestaged wurden und von den damit verbundenen Änderungen der nachfolgenden Systemtherapie profitiert haben. Nach Untersuchung von extern durchgeführten Stagingprozeduren wurden Komplettierungsoperationen durch Operateure unserer Abteilung indiziert. Dabei ist es wichtig, zwischen Komplettierungsoperation und Intervalloperation zu unterscheiden. Bei Letzterer wird generell nach der Erstoperation eine Chemotherapie durchgeführt, um die komplette Tumorsektion zu einem späteren Zeitpunkt zu ermöglichen.

Das Metastasierungsmuster des Ovarialkarzinoms ist sehr vielfältig. Die häufigste Verbreitung maligner Tumorzellen erfolgt über deren Ablösung aus dem Epithel der ovariellen Oberfläche in die Peritonealflüssigkeit. Somit liegt bereits bei der Erstdiagnose in mehr als 50% der Fälle eine Peritonealkarzinose vor. Eine weitere Ausbreitung erfolgt über die Lymphbahn. Die Lymphknotenbeteiligung liegt in Frühstadien bei circa 10-20%, in fortgeschrittenen Stadien dagegen ist in bis zu 70% der Fälle mit einer lymphatischen Metastasierung zu rechnen. (14-17) Hierbei erfolgt die Metastasierung zunächst in die paraaortale Region über den Lymphbahnplexus entlang des Lig. infundibulopelvicum. Von hier aus erfolgt die retrograde Streuung in die pelvinen LK. In der überarbeiteten Version der FIGO-Klassifikation von 2014 wurde die unterschiedliche Prognose bei retroperitonealen LK-Befall und bei peritonealen Metastasen berücksichtigt. Infolgedessen wurde der reine LK-Befall separat in FIGO Stadium IIIA abgestuft. Das FIGO Stadium IIIA1 wurde in der neuen Klassifikation je nach Metastasendurchmesser in befallenen LK in FIGO IIIA1(i) <10 mm und FIGO IIIA1(ii) >10 mm unterteilt. (18) Das Ziel dieser Studie war, sowohl die prognostischen Unterschiede im Stadium FIGO IIIC zwischen Patientinnen mit reinem peritonealem Befall und Lymphknotenbefall zu erforschen, als auch innerhalb der Subgruppen mit LK-Befall paraaortale versus pelvine versus simultanen LK-Befall zu analysieren. Im FIGO Stadium IIIA1 (i) und IIIA1 (ii) wurden ebenfalls die Überlebenszeiten verglichen. Wie eingangs erwähnt, ist der postoperative Tumorrest der wichtigste, unabhängige Prognoseparameter im Bezug auf das Gesamtüberleben. Selbst Patientinnen im FIGO

Stadium IV mit großen metastatischen Implantaten und schlechtem Allgemeinzustand profitieren von der kompletten Entfernung der Tumormassen. (19-21) Multiple Studien zeigten, dass Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit mediane Überlebensraten von 45,2 Monaten erreichen. Im Vergleich dazu erreichen Patientinnen mit sichtbaren Resttumoren mediane Überlebensraten von 19,7 Monaten. (22, 23) Die Indikatoren für die Vorhersage der Operabilität von Ovarialkarzinomen sind bislang nicht klar definiert. Die CRS an sich ist ein sehr komplexes Vorgehen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, ein Patientinnenkollektiv abzugrenzen, welches von maximal aggressiver zytoreduktiver Chirurgie nicht profitiert. Der limitierende Faktor für die optimale CRS ist meistens die intraperitoneale, massive Ausbreitung des Tumors. Einer der wichtigsten Instrumente für die Beschreibung und Quantifizierung der Peritonealkarzinose ist der durch *Sugarbaker et al.* beschriebene Peritonealkarzinosis Index (PCI). (24) Ursprünglich hat sich dieser Index für peritoneal metastasierte gastrointestinale Karzinome etabliert. Der PCI-Score errechnet sich aus dem Durchmesser des peritonealen Tumorknotens und der Ausdehnung des Tumors in 13 abdominopelvine Regionen. Die Rolle dieses Scoring Systems bei Ovarialkarzinom bleibt bislang unklar und umstritten. Weiterhin wurde der von *Sehouli et al* entwickelte IMO Score für die Beschreibung der intra-operativen, peritonealen Tumorbefallsmuster verwendet. (25,26) Basierend auf den prädiktiven Eigenschaften der präoperativen Konzentrationen des Tumormarkers CA 125 wurde entschieden, diesen mit dem PCI und IMO-Score zu kombinieren, um die Operabilität in fortgeschrittenen Stadien zu prognostizieren. (27)

## 4. Methodik

---

Das Patientinnenkollektiv für unsere Studien wurde aus Gewebe-, Blutproben-, sowie der klinisch-pathologischen Datenbank des multizentrischen Projektes Tumorbank Ovarian Cancer (TOC) der Klinik für Gynäkologie am Campus Virchow-Klinikum der Charite – Universitätsmedizin Berlin selektiert. Die TOC wurde im Jahr 2000 gegründet und wird seit Jahren unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Jalid Sehouli geführt. Im Rahmen dieses Projektes werden intraoperativ gewonnene Aszites, Tumorgewebeproben nach standardisierten Protokollen asserviert. Die klinischen Daten



der Patientinnen sowie intraoperative chirurgische Befunde und Prozeduren werden prospektiv in die Datenbank eingetragen. Alle Patientinnen im Rahmen der Studie wurden aufgeklärt und in der Datenbank anonymisiert gespeichert. Die Durchführung der Promotionsarbeit und Verarbeitung von Patientendaten wurde von der Ethikkommission genehmigt (Nr.: EK207/2003)

Für die erste Fragestellung wurden die Patientinnen mit primärem EOC, die in unserer Klinik zwischen Januar 2000 und Dezember 2014 operiert wurden, retrospektiv eingeschlossen. Von 1319 Patientinnen wurden die Fälle mit Intervalloperation, neoadjuvanter Chemotherapie oder Rezidiv nach Erstoperation ausgeschlossen. Die übrigen 164 Patientinnen wurden in externen Kliniken inkomplett operiert und waren somit geeignet für diese Studie. Klinische Ergebnisse wurden für Frühstadien FIGO I und II, insgesamt 53 Fälle (32%) und Spätstadien der Krankheit FIGO III und IV, 111 Fälle (67%) separat untersucht. Alle Patientinnen wurden leitliniengerecht sowie stadiengerecht multiviszeral makroskopisch tumorfrei operiert, und wenn möglich, komplettiert. Alle intraoperativen Befunde, durchgeführte chirurgische Prozeduren und Ergebnisse der pathologischen Begutachtung wurden in das validierte Dokumentationssystem Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer (IMO) registriert.

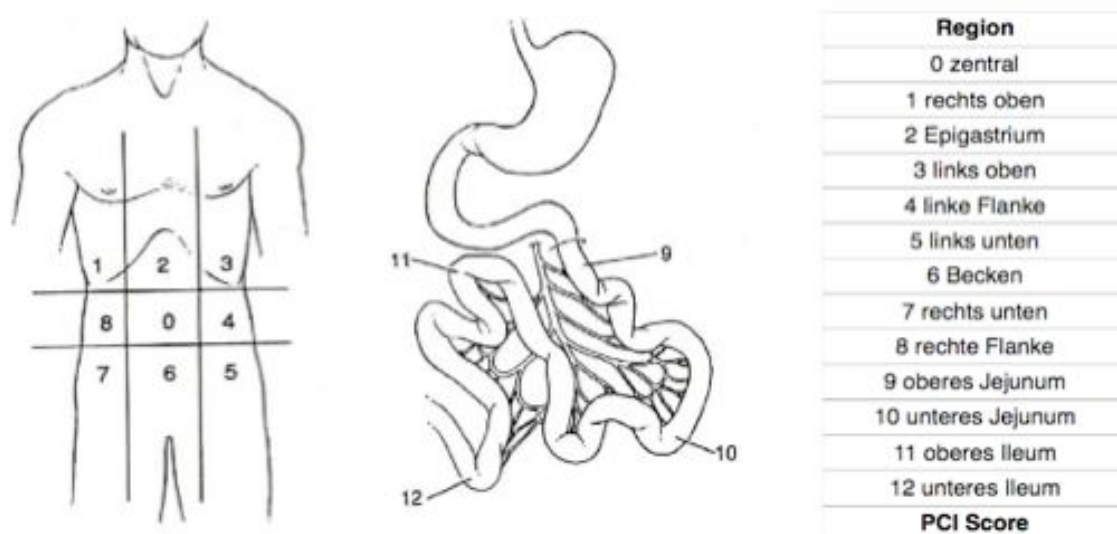
Weiterhin wurde eine retrospektive Analyse von 218 Patientinnen mit dem primären Ovarialkarzinom, die zwischen Januar 2002 und Dezember 2012 im Charite Virchow Klinikum in der Abteilung für Gynäkologie operiert wurden, durchgeführt. Alle Patientinnen im FIGO Stadium III mit peritonealem Befall oder retroperitonealen LK Metastasen wurden in diese Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Intervall- und Komplettierungsoperationen. Wie bereits erwähnt, kann der Tumorrest als selbstständiger prognostischer Faktor die Überlebensraten stark beeinflussen und die Langzeitergebnisse verfälschen. Aus diesem Grund wurden alle Patientinnen mit Tumorrest ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv wurde in 3 Subgruppen anhand der extraovariellen Beteiligung eingeteilt: Gruppe A mit Befall von der peritonealen Oberfläche, Gruppe B mit dem simultanen Befall von Peritoneum und Lymphknoten und Gruppe C mit dem alleinigen LK - Befall.

Im letzten Teil dieser Arbeit für die Auswertung des prädiktiven Effekts von PCI-, IMO-Score sowie präoperative Konzentrationen von Tumormarker CA 125 wurden insgesamt 70 Patientinnen im Zeitraum von Januar 2013 und Februar 2014 selektiert. Alle oben genannten Patientinnen haben primäre CRS erhalten. Während dieser Zeitspanne wurden 162 Frauen operiert. Folgende Patientinnen wurden aus der Studie

ausgeschlossen: 24 Patientinnen, die neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Intervalloperation erhalten haben, 53 Patientinnen mit Komplettierungsoperation, 9 Patientinnen mit nicht seröser Histologie und 6 Patientinnen mit uneindeutiger Beschreibung der präoperativen Tumorgrosse. Die CA 125 Werte (in: U/ml = Units pro Milliliter) im Blut wurden mittels Enzymimmunoassay (EIA) im Rahmen der präoperativen Routineuntersuchung bestimmt.

### a) Peritoneal Cancer Index (PCI-Score)

ist ein Wert, der es ermöglicht, die Ausdehnung des Tumorbefalls im Peritoneum zu quantifizieren. Der PCI-Score berechnet sich durch die Unterteilung des Abdomens und des Dünndarms in 13 Regionen (0-12) und einer Größenklassifikation der vorliegenden Tumorknoten nach 4 Kategorien (0-3). Vergeben werden dabei für jede der 13 im Uhrzeigersinn nummerierten anatomischen Regionen (Abbildung 1.) je nach Größe der vorliegenden Tumorknoten 0–3 Punkte, sogenannte Lesion Size Scores (LSS) (siehe Tabelle 1). Eine LSS von 0 bedeutet, dass in keiner der Regionen eine Karzinose sichtbar ist. Ein LSS von 1, 2 und 3 beschreibt peritoneale Tumorknoten mit jeweils <0,5 mm, <5 cm und >5 cm Durchmesser. Damit ergibt sich ein Wert zwischen 0 und 39.



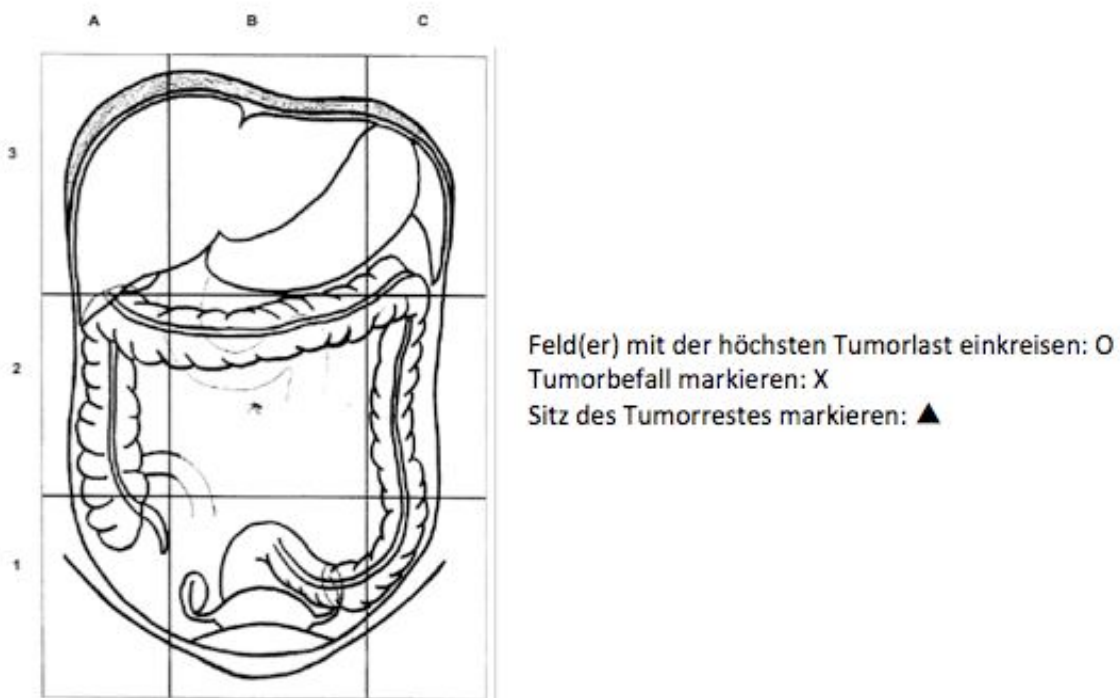
**Abbildung 1.** Einteilung von Abdomen und Dünndarm zur Berechnung des PCI

Lesion size Score	
LS 0	Kein sichtbarer Tumor
LS 1	Tumor < 0,5 cm
LS 2	Tumor < 5,0 cm
LS 3	Tumor > 5,0 cm oder konfluierend

**Tabelle 1.** Intraoperative Berechnung des Lesion Size Scores

**b) Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer (IMO-Score):**

Dieses Projekt wurde im Jahr 2003 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Jalid Sehoul als systematisches chirurgisches und histopathologisches Dokumentationssystem gegründet. Im Rahmen dieses Projektes sollen die Operateure den intraoperativen Befund und das intraoperative Befallmuster in ein spezielles Zeichnungsschema eintragen. Basierend auf diesem Schema wird der Abdominalraum in 3 Etagen geteilt: untere, mittlere und obere. Jede Etage wird jeweils in 3 Subquadranten gegliedert, also insgesamt 9 anatomische Bauchregionen. (Abbildung 2) In den Quadranten werden die anatomischen Felder mit der höchsten Tumorlast, mit Tumorbefall und dem Sitz des Tumorrestes markiert.



**Abbildung 2.** Aufzeichnung und Berechnung des IMO-Scores

### **c) Nachsorge**

Im Rahmen der Nachsorge wurden die Patientinnen innerhalb der ersten 3 Jahre in dreimonatigem Abstand, und danach für die nächsten 2 Jahre in 6-monatigem Abstand klinisch untersucht. Bei klinisch neu aufgetretener Symptomatik stellten sich die Patientinnen unabhängig vom Zeitpunkt der Nachsorge vor. Die Nachsorge umfasste eine ausführliche Anamnese, die körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung, die rektale Untersuchung, Vaginal- und Abdominalsonografie. Bei pathologischen Befunden wurden zusätzlich CA 125-Werte im Blut bestimmt sowie radiologische Verfahren wie CT und MRT durchgeführt. Per definitionem spricht man von einem Rezidiv, wenn radiologisch neu aufgetretene intraabdominelle Tumorherde oder neu aufgetretene Fernmetastasen oder Progress der vorhandenen Tumorherde festgestellt wurde. Ein alleiniger Anstieg der Serumkonzentration von CA 125 war nicht ausreichend, um ein Rezidiv zu diagnostizieren. Die Rezidive wurden klassifiziert als platinsensitiv, wenn sie mehr als 6 Monate nach der letzten platinhaltigen Therapie aufgetreten sind und platinresistent, wenn die Patientinnen innerhalb von 6 Monaten nach Chemotherapie ein Rezidiv entwickelt haben. Alle Daten von den Patientinnen wurden im Rahmen des Follow-ups in die TOC Datenbank eingegeben und anschließend für diese Promotionsarbeit erneut überprüft und aktualisiert.

### **d) Statistische Analyse**

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS Statistics Version 21.0 und 22.0 (SPSS Inc., New York) benutzt. Die Überlebensraten wurden vom Zeitpunkt der CRS bis zum letzten Kontakt mit den Patienten berechnet. Die Univariate und multivariate Analyse wurde in Subgruppen der Patienten angewandt. Die Vergleiche zwischen den Gruppen in der ersten Fragestellung wurden mit Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Kaplan-Meier Methode wurde für die Berechnung des medianen Überlebens und das 95%-Konfidenzintervall (KI) verwendet. Todesdatum wurde als Endpunkt in Kaplan-Meier Kurven eingegeben. Die Hazard Rate (HR) für Progressionsfreies- und Langzeitüberleben wurde mithilfe der Cox-Regressionsanalyse berechnet. Die HR mit dem 95%-Konfidenzintervall mehr als 1.0 zeigte eine erhöhte Sterblichkeit. Die Vergleichsanalysen zwischen den Subgruppen in der zweiten Fragestellung wurden

sowohl mit Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test), als auch Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-H-Test durchgeführt. Die prädiktiven Grenzwerte von PCI-, IMO-Score, sowie präoperative CA 125-Konzentrationen wurden mithilfe von Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven berechnet. Diese Methodik hat uns erlaubt, mit hoher Spezifität und Sensitivität die chirurgischen Ergebnisse vorherzusagen. In allen Studien waren Testergebnisse als signifikant bewertet, wenn der p-Wert  $<0,05$  lag.

## 5. Ergebnisse

---

In der ersten Publikation dieser Doktorarbeit waren die meisten Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium des epithelialen Ovarialkarzinoms mit high-grade seröser Histologie. Wie oben beschrieben wurden die Patientinnen je nach FIGO Stadien in 2 Gruppen eingeteilt und separat analysiert. Detaillierte Charakteristika von Patientinnen sind in **Tabelle 2** zusammengestellt.

Zunächst wurde erforscht, ob die externen Kliniken, wo die Patientinnen initial operiert wurden, zertifizierte und spezialisierte gynäkologisch-onkologische Zentren waren. Von 164 Patientinnen wurden 104 (63,4 %) in spezialisierten onkologischen Zentren operiert. Die Zentren wurden als spezialisiert eingestuft, wenn sie von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert wurden. Ein signifikanter Anteil 92 (56,1%) der Patientinnen wurde in staatlichen Krankenhäusern operiert, 58 (35,4%) in Lehrkrankenhäusern, 7 (4,2%) in Unikliniken und 7 (4,2%) in privaten Praxiskliniken. Die Mehrheit der Patientinnen (42,7%) wurde durch externe Kliniken nach Initialoperation in ein hochspezialisiertes Zentrum überwiesen.

Von 59 angenommenen Frühstadien wurden 18 (25%) Patientinnen in fortgeschrittene Stadien eingestuft, nachdem eine systematische Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt wurde. Das Upstaging führte in zehn Fällen, die primär ein FIGO Stadium IA hatten, zur Änderung des Therapieregimes. Die Laparoskopie war der bevorzugte operative Zugang in 53 Patientinnen mit FIGO Stadien I und II, um Stagingprozeduren durchzuführen. Univariate Analyse in der Subgruppe der Patientinnen mit Frühstadium zeigte keinen Einfluss von Alter ( $p = 0,06$ ), histologischem Typ des Tumors ( $p = 0,78$ ) und Menge des Aszites ( $p = 0,16$ ) auf Überlebensraten. Diese Subgruppe hatte eine

deutlich geringere Komplikationsrate (15%) im Vergleich zu Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien ( $p = 0,008$ ).

**Tabelle 2. Charakteristika der Patientinnen**

Parameter	Insgesamt 165 Patientinnen n (%)	
Alter bei Erstdiagnose	median 52 (18-80)	
Zeitintervall zwischen erste und Kompletierungsoperation	median 27 Tage (4-123)	
ECOG <sup>a</sup> -Status	0	59 (36)
	1	87 (53)
	2	15 (9,1)
	3	3 (1,8)
FIGO <sup>b</sup> Status	IA	17 (10,4)
	IC	17 (10,4)
	IIA	4 (2,4)
	IIB	6 (3,7)
	IIC	9 (5,5)
	IIIA	5 (3)
	IIIB	13 (7,9)
	IIIC	74 (44,8)
IV	19 (11,6)	
Histologie	serös-papillär	130 (79,3)
	muzinös	7 (4,3)
	endometroid	7 (4,3)
	klarzellig	14 (8,5)
	gemischt	5 (3)
	Brennertumor	1 (0,6)
Grading	I	18 (10,9)
	II	52 (31,5)
	III	93 (57)
Lymphknotenbeteiligung	N0	73 (44,5)
	N1	69 (42,1)
	Nx*	22 (13,4)
Aszites	<500ml	36 (21,8)
	>500ml	27 (16,4)
	kein Aszites	101 (61,5)

a) ECOG steht für Eastern Cooperative Oncology Group

b) FIGO steht für Federation Internationale de Gyne'cologie et d'Obste'trique 1988

\*)Patienten wurden in den Kontrollarm der AGO-LION-Studie aufgenommen: Lymphadenektomie bei Ovarialneoplasmen (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische & Onkologie); Nr.: NCT00712218

Insgesamt 35 von 111 Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien wurden in externen Berichten als inoperabel eingestuft. Von diesen Patientinnen wurden 32 in den

spezialisierten gynäkologisch-onkologischen Zentren behandelt. Circa 80 Patientinnen (63,4%) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom haben peritoneale Probenentnahmen bekommen und in 52 Fällen (30,3%) war dies die einzige durchgeführte Prozedur für das Staging. Der bevorzugte Zugang zum Bauchraum war die mediane Laparotomie in 47 Fällen (39,6%) und die Laparoskopie in 62 Fällen (53,7 %). Zwei Patientinnen haben einen Pfannenstielschnitt erhalten. In 78 Fällen (47,9%) wurde überhaupt keine Salpingoophorektomie durchgeführt. Von insgesamt 111 Patientinnen haben 28 Patientinnen (17%) eine Hysterektomie, 32 (20%) eine Omentektomie und 4 (2,4%) Deperitonealisierung bekommen. Die Anzahl der Patientinnen, die eine systematische pelvine und eine paraaortale LNE erhalten haben, war 6 (3,6%). Alle genannten Maßnahmen waren nicht mit der aktuellen Leitlinie vereinbar, sodass eine Komplettierungsoperation in unserer Klinik indiziert wurde.

Nach der Komplettierungsoperation konnten 74 Patientinnen in FIGO IIIC und 20 in FIGO IV Stadien eingestuft werden. Im Gegensatz dazu waren in externen Berichten dementsprechend nur 27 und 8 Patientinnen in Stadien IIIC und IV eingeteilt. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in höhere FIGO Stadien eingestuft. Der Grund fürs Upstaging war in 20 Fällen die Durchführung einer LNE und in 12 Fällen das Vorhandensein von intraabdominal versteckten Metastasen. Weiterhin haben 46 (27,9 %) Fälle mit lediglich peritonealen Biopsien kein endgültiges leitliniengerechtes Staging erhalten. Die Untersuchung der externen Pathologieberichte zeigte auch Ungenauigkeiten in der Determinierung von Differenzierungsgrad und Tendenz zum Upstaging, sodass 2 Patientinnen in G1, 8 in G2 und 17 in G3 eingestuft wurden.

Das mediane Zeitintervall zwischen primärer Operation und Komplettierungsoperation betrug 22 Tage (Range, 4-123 Tage). Komplette makroskopische Tumorfreiheit konnte in 74 (66,6%) Fällen und minimaler Tumorrest von <0,5 cm in 17 (15,3 %) Fällen erreicht werden. Von insgesamt 35 angenommenen inoperablen Fällen konnten 21 (60%) erfolgreich komplett tumorfrei operiert werden. Die Ergebnisse der Komplettierungsoperationen sind in **Tabelle 3** dargestellt.

**Tabelle 3. Klinische Resultate nach der Komplettierungsoperation**

	Insgesamt 164 Patienten	
	n (%)	
	n	%
<b>Postoperativer Tumorrest</b>		
Makroskopisch tumorfrei	112	(67.9)
< 0.5 cm	18	(10.9)
≤ 1 cm	11	(6.7)
≤ 2 cm	2	(1.2)
> 2 cm	7	(4.8)
<b>Postoperative Komplikationen</b>		
FIGO Stadium I/II	8	(15)
FIGO Stadium III/IV	41	(28.8)
Nachblutung	2	(1.2)
Thrombose/Embolie	4	(2.4)
Sepsis	4	(2.4)
Neurologische Komplikationen	6	(3.6)
Wunddehiszenz	6	(3.6)
Herzrhythmusstörung	10	(6.1)
Relaparotomie	10	(6.1)
Infektionen	13	(7.9)
<b>Darmkomplikationen</b>		
Fisteln	1	(0.6)
Darmobstruktion	1	(1.8)
Anastomoseninsuffizienz	6	(3.6)
<b>Respiratorische</b>		
Pneumothorax	4	(2.4)
Pleuraerguss	28	(17)
Lungenödem	2	(1.2)
Pneumonie	2	(1.2)
<b>30 Tage Mortalität</b>	3	(1.8)

Bei ungefähr 86% der Patientinnen wurde eine systematische LNE durchgeführt. In 63 (38%) davon handelte es sich um Fälle mit Lymphknotenmetastasen. Insgesamt 32 Patientinnen haben im Rahmen der AGO-LION Studie keine LNE erhalten. Die mediane Beobachtungszeit betrug 24 Monate (range, 7-163 Monate). Das mediane progressionsfreie Intervall für fortgeschrittene Fälle war 22 Monate (95% CI, 24-47) und die Gesamtüberlebensrate betrug 63 Monate (95% CI, 50-80). Ein Patientinnenalter jünger als 70 Jahre ( $p=0,027$  und  $p=0,016$ ), Grading des Tumors G1, G2 ( $p=0,039$  und  $p=0,05$ ), präoperative Aszitesmenge weniger als 500 mL ( $p=0,009$  und  $p=0,0021$ ) und kein Resttumor nach CRS ( $p<0,0001$ ) hatten einen signifikant verlängernden Einfluss auf PFS und OS Raten in der univariaten Analyse. Positiver Lymphknotenstatus hatte keinen Einfluss auf die Überlebensrate in fortgeschrittenen Stadien ( $p = 0,458$ ). Insbesondere wurden die PFS und OS Raten durch das Erreichen von kompletter Tumorfreiheit im Vergleich zu Patientinnen mit Tumorrest  $\leq 1$  cm oder  $>1$  cm deutlich verlängert. Zusätzlich konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Einflusses auf Überlebensraten durch einen Resttumor von  $\leq 1$  cm versus  $>1$  cm festgestellt werden.



Nichtdestotrotz waren in der multivariaten Analyse lediglich Tumorstadium ( $p < 0,0001$ ) und Tumorrest nach der Operation ausschlaggebend für Überlebensraten bei der Erstdiagnose. Patientinnen mit jeglichem Tumorrest hatten eine 3,4 mal kürzere OS (HR, 3,4; 95% CI, 1,7-6,7) im Vergleich zu Patientinnen, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden und somit ein OS von 70 Monaten erreicht haben (95% CI, 53,6-86,3). **(Abbildung 3A/B und 4A/B)** Es konnte kein Einfluss von Faktoren wie das Zeitintervall zwischen primärer Operation und der Komplettierungsoperation, die Zugangstechnik in den Bauchraum und das Alter der Patientinnen bei der Erstdiagnose auf die Komplikationsraten nachgewiesen werden. Die Komplikationsrate stieg signifikant bei einer präoperativen Aszitesmenge von  $>500$  mL ( $p=0,021$ ) und korrelierte mit der Anzahl der durchgeführten Darmresektionen. Die postoperative Morbiditätsrate erreichte 28,8%. Die häufigsten Komplikationen waren Grad I und II nach Clavien-Dindo. Die Grad III und IV Komplikationen waren vor allem mit dem respiratorischen System assoziiert: z.B. Pleuraerguss (17%), Pneumothorax (2,4%), Lungenödem (1,2%) und postoperative Pneumonie (1,2%).

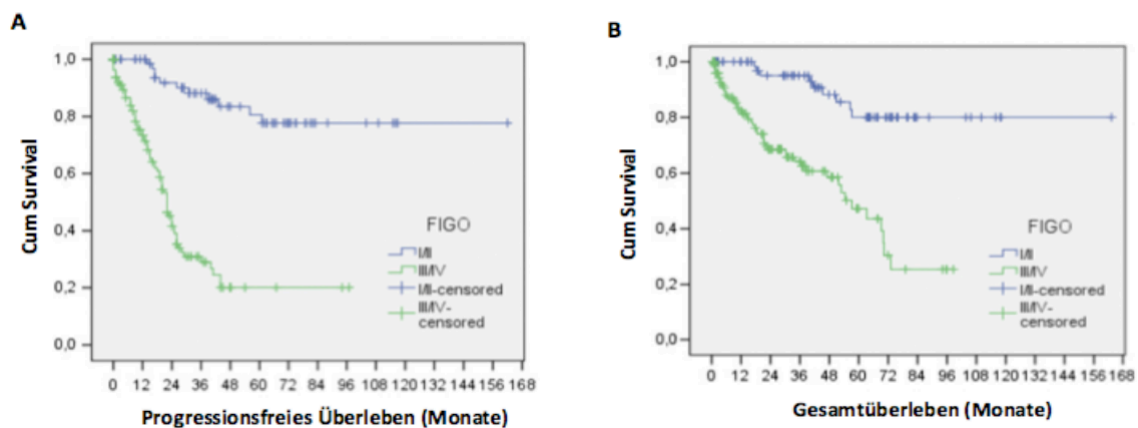
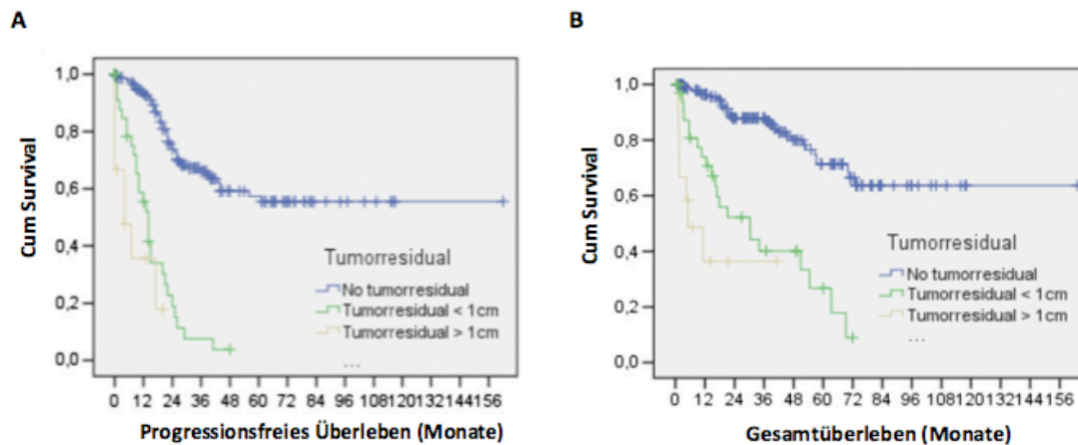


Abbildung 3. Progressionsfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) nach Komplettierungsoperation bezogen auf den FIGO Stadien (45)



**Abbildung 4.** Progressionsfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) nach Komplettierungsoperation bezogen auf postoperativer Tumorrest (45)

Nach der Durchsichtung von medizinisch-pathologischen Berichten wurden insgesamt 218 Patientinnen mit primärem epitheliales Ovarialkarzinom und damit verbundenen malignen PC, sowie Lymphknotenbefall in die nächste Studie eingeschlossen. In circa 93,6% der Fälle handelte es sich um eine serös-papilläre Histologie, von denen 70,6 % der Fälle einen G3 Differenzierungsgrad zeigten. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose war 57 Jahre (range, 27-85), 71,1% der Patientinnen waren postmenopausal und 7,8% hatten als begleitendes Karzinom Brustkrebs bei der Erstdiagnose. Die Charakteristika der Patientinnen sind in **Tabelle 4** aufgelistet.

Die mittlere Operationsdauer war signifikant kürzer in der Gruppe C im Vergleich zu Gruppe A und B (212.5, 269.0 und 271 Minuten,  $p=0.007$  und  $p<0.001$ ). Die Aszitesmenge war dementsprechend signifikant höher bei Patientinnen mit peritonealem Befall ( $p=0.001$ ). In der Gruppe C war in circa 60,7% der Fälle kein Aszites vorhanden. Die geschätzten 5-Jahresüberlebensraten waren 47.4% (95% CI 32.0-62.8) in der Gruppe A, 45.1% (95% CI 34.9-55.4) in der Gruppe B und 91.7% (95% CI 80.6-100) in der Gruppe C. Zudem waren die geschätzten 5-Jahres Progressionsfreies Überlebensraten (PFS) 18.7 % (95 % CI 7.4–30.1) in Gruppe A, 64.3 % (95 % CI 43.1–85.5) in Gruppe C, und 16.9 % (95 % CI 9.1–24.7) in Gruppe B.

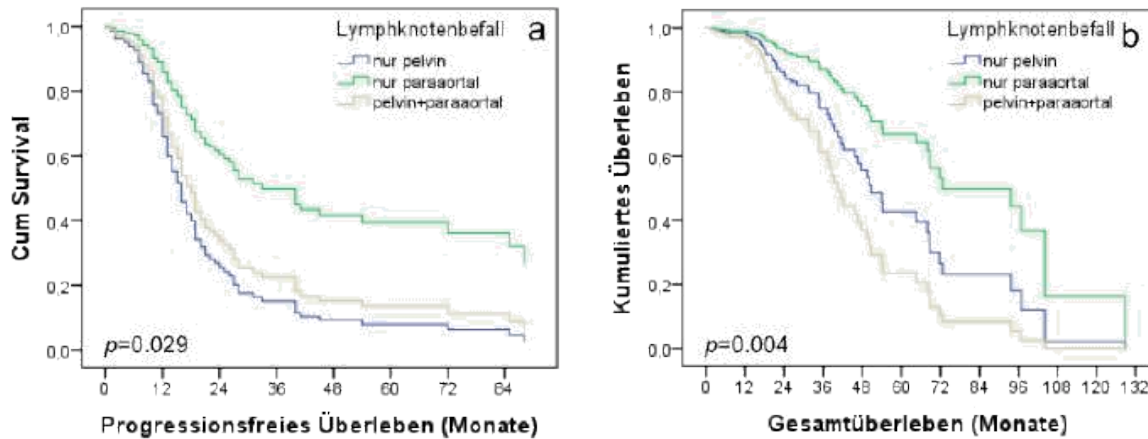
Die Gruppe B wurde je nach LK - Metastasen in die folgenden Subgruppen eingeteilt: 14% mit Befall nur in pelvinen LK, 29% nur in paraaortalen und 57% sowohl in pelvinen als auch in paraaortalen LK. Zudem wurden Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen diesen Patientensubgruppen festgestellt. Somit betrug die mediane OS in

Patientinnen mit nur pelvinem und nur paraaortalem Befall sowie Befall beider (pelvine und paraaortale LK zusammen) 45.8, 68.5 und 46.7 Monate ( $p = 0.09$ ). Das mediane PFS war ebenfalls deutlich besser in der Subgruppe mit paraaortalem Befall mit 28 Monaten im Vergleich zu alleinigem pelvinem Befall oder Befall beider LK-Gruppen mit jeweils 16 und 18 Monaten ( $p = 0.02$ ). (**Abbildung 5a und 5b**)

Die neue überarbeitete FIGO-Klassifikation für das Ovarialkarzinom verbessert die Trennungsschärfe zwischen den Stadien und stuft einen reinen Lymphknotenbefall vom FIGO IIIC auf FIGO IIIA1 herunter. Um Überlebensvorteile zu identifizieren, wurde die Subgruppenanalyse in der Gruppe C zwischen FIGO Stadien IIIA1(i) und IIIA1 (ii) durchgeführt. Bei 2 von insgesamt 28 eingeschlossenen Patientinnen konnte die Größe der positiven LK retrospektiv nicht gemessen werden. Die Überlebensanalysen zeigten keinen signifikanten Unterschied in OS zwischen FIGO Stadien IIIA1(i) und IIIA1 (ii) ( $p = 0.297$ ).

**Tabelle 4. Charakteristika der Patientinnen**

Parameter	Alle Patientinnen (n=218)	Tumorbefallsmuster			P-Wert
		Nur Peritoneum-befall (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
<b>Histologische Subtypen [n (%)]</b>					
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%)	
<b>Grading [n (%)]</b>					
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%)	
<b>Aszites [n (%)]</b>					
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%)	
<b>Simultane Malignomen [n (%)]</b>					
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%)	
<b>Hormoneller Status [n (%)]</b>					
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%)	
<b>Positive Familienanamnese des Ovar-/Mammakarzinoms</b>	45 (20.6%)	13 (23.2%)	28 (20.9%)	4 (14.3%)	0.631



**Abbildung 5.** Progressionsfreies Überleben (a) und Gesamtüberleben (b) der Subgruppe B bezogen auf LK-Metastasierung (46)

Die geschätzte progressionsfreie 3-JÜR betrug 90% im FIGO Stadium IIIA1 (i) und 62.6% in FIGO Stadium IIIA1 (ii) ( $p = 0.297$ ). Das mediane PFS und das OS für diese Subgruppe wurden nicht erreicht.

In unserer letzten Publikation waren die Patienten hauptsächlich in fortgeschrittene Stadien zum Zeitpunkt der ersten CRS (87,1%; 55,7% FIGO III und 31,4% FIGO IV). Die mittlere Operationsdauer betrug 271 Minuten (range, 28-585). Ein Drittel der Patienten hatte low-grade EOC, die anderen  $\frac{3}{4}$  waren histologisch als high-grade eingestuft. Circa 12,9% der Fälle hatten kein Aszites; 30% unter 500 ml und 57,1 % über 500 ml Aszites. Die Hälfte der Patientinnen hatten LK-Metastasierung, zirka 24,3% wiesen keine LK Metastasen auf beziehungsweise haben keine LNE erhalten (24,3%). Sowohl die Patientinnen als auch die Tumorcharakteristika sind in **Tabelle 5** aufgelistet.

Die klinisch prädiktiven Grenzwerte für CA 125 bei  $> 600$  U/mL, PCI-Score 20 und IMO-Score 6 für abdominopelvine Regionen wurden mittels ROC-System bestimmt. Anhand dieser Ergebnisse ist das Risiko für ein Resttumor nach CRS bei präoperativen Werten von CA125 $>600$  U/mL dreifach erhöht (OR 3,3, 95% CI 1.06-10,5,  $p=0,037$ ). Dieser Grenzwert für die Vorhersage der suboptimalen Resektion war bis zu 70,4% sensitiv und zu 58,1% spezifisch. Bei einem PCI-Score  $> 20$  haben die Patienten postoperativ ein neunfach erhöhtes Risiko für Tumorreste (OR =9,43, 95% CI 1,7-18,7,  $p=0,003$ ). Dieser Wert zeigte eine Sensivität von 63% und Spezifität von 76,7%. Weiterhin erschwert der Befall von mehr als 6 abdominopelvinen Bereichen in IMO-Scoring

System während der CRS eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen circa 25-fach (OR=25,9, 95% CI 4,8-184,3,  $p < 0,05$ ). Die Sensivität dieser Methodik hat 92,6 % erreicht und die Spezifität 67,4%. (siehe Abbildungen 5A/B/C). Die multivariate Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Alters der Patientinnen bei der Erstoperation oder der Aszites-Menge auf die chirurgischen Ergebnisse festgestellt werden.

**Tabelle 5. Charakteristika der Patientinnen und des Tumors (47)**

Parameter	n (%) oder Median
Alter bei Erstdiagnose (J)	59.5 (29-87)
Präoperatives CA125 (U/ml)	661 (10-13.971)
Operationsdauer (min)	271 (28-585)
Postoperativer Resttumor	27 (38.6%)
Makroskopisch tumorfrei	43 (61.4%)
FIGO I	4.3%
FIGO II	8.6%
FIGO III	55.7%
FIGO IV	31.4%
G1, G2	18 (25.7%)
G3	52 (74.3%)
Kein Aszites	12.9%
Aszites <500 ml	30.0%
Aszites > 500 ml	57.1%
N0	17 (24.30%)
N1	36 (51.40%)
Nx	17 (24.30%)

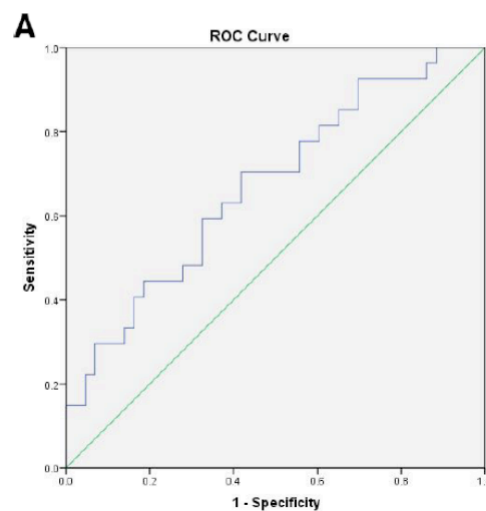


Abbildung 5. ROC Analyse für präoperative CA125 Werte (A) nach CRS bei Patientinnen mit EOC (47)

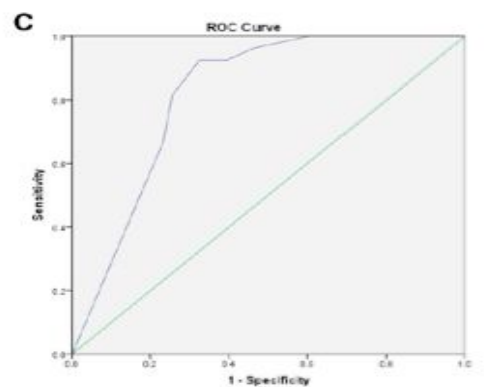
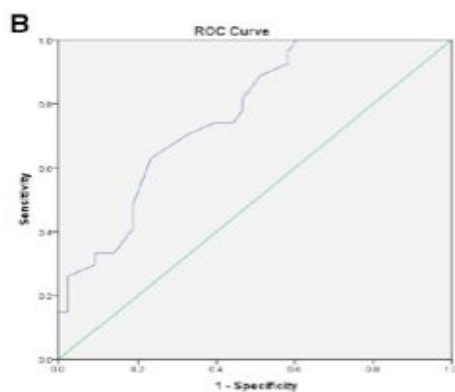


Abbildung 5. ROC-Analyse für präoperatives PCI-Score (B) und IMO-Score (C) nach CRS bei Patientinnen mit EOC (47)

## 6. Diskussion

---

Der entscheidende Faktor für die Therapie und Prognose des Ovarialkarzinoms ist die primäre CRS mit dem Ziel, eine komplette Tumorfreiheit ohne visuelle oder palpable Tumorkomponenten im Bauchraum zu erreichen. Tatsächlich sind die mittleren Überlebensraten signifikant länger in Kohorten mit 70% und mehr maximaler CRS im Vergleich zu Kohorten mit CRS von 25%. (28) Nach initial extern durchgeführten inkompletten CRS konnten wir ein ähnliches klinisches Resultat erzielen, das mit Operationsergebnissen unserer Klinik vergleichbar ist. Komplette Tumorfreiheit wurde in der Mehrheit der Fälle erreicht, weswegen das mediane OS von 70 Monaten in Konkordanz mit Überlebensraten von Patienten war, die direkt zytoreduktiv und stadiengerecht operiert wurden. (29,30)

Nachforschungen zeigten, dass die meisten Patienten von gynäkologischen Onkologen behandelt wurden und die Überweisung in unsere Klinik nach inadäquaten chirurgischen Manipulationen erfolgte. Obwohl die komplette CRS bemerkenswerte Ergebnisse erzielt und ein kompetentes Staging bietet, kommen suboptimale Chirurgie und inakkurates Staging gehäuft vor. (31,32) In Übereinstimmung mit dem deutschen Leitlinienprogramm haben wir auch in externen Einrichtungen eine inadäquate Durchführung von systematischen LNE beobachtet. Lediglich 6 von insgesamt 164 Patientinnen bekamen eine LNE. (33,34) Nach Komplettierungsoperationen stellten wir bei circa 42,4% der Patientinnen einen LK-Befall fest. Im Allgemeinen war dies der Hauptgrund für die Einstufung ins FIGO Stadium IIIC. Nichtsdestotrotz hat laut der LION Studie die systematische LNE in fortgeschrittenen Stadien mit extraperitoneal unauffälligen Lymphknoten keinen therapeutischen Effekt. Sie ist jedoch ein Teil des Stagings der Chirurgie in Frühstadien und hat einen wichtigen Einfluss auf die weitere Behandlung bei diesen Patientinnen. (35)

Pelvine und paraaortale LNE und Deperitonealisierungen, die zuerst von Sugarbaker für kolorektale, ovariale und Dünndarmkarzinome beschrieben wurden, müssen unter akribischer Berücksichtigung der Anatomie und der darunter liegenden Strukturen durchgeführt werden. Unser onkologisches Zentrum berichtete über die Komplexität und die Nachteile der Tumorausbreitung im Oberbauch, vor allem in der Mesenterialwurzel oder in der Leberpforte und dessen negative Auswirkung auf die komplette chirurgische Tumorfreiheit. (36) Diese chirurgischen Prozeduren sind

signifikant mit einer Verlängerung der Operationsdauer assoziiert und jegliche Fehler beim Abpräparieren kann zu lebensgefährlichen Blutungen, schwerem Funktionsverlust und einer Erhöhung der Morbiditätsraten führen. Letzteres soll nicht die Wahl der Behandlungsmöglichkeiten beeinflussen, sondern zu Überweisungen in hochspezialisierte Zentren führen. Um das oben genannte chirurgische Vorgehen durchzuführen, soll Tumorgewebe resezierbar sein. Ferner sollen die Patientinnen in der Lage sein, ausgedehnte chirurgische Interventionen auszuhalten sowie einen guten ECOG Status aufweisen. Der Operateur soll fortgeschrittene Fertigkeiten, die Klinik optimierte Infrastruktur und Kapazitäten haben. Verschiedene Studien haben die negative Auswirkung von Krankenhäusern mit wenigen Fallzahlen auf das OS bei Ovarialkarzinom gezeigt. (37) In unserer Studie ist es schwierig, die Gründe für fehlende chirurgische Prozeduren zu interpretieren, weil wir über keinen Zugang zu den Informationen der gesamten Patientenkohorte in diesen Kliniken verfügen. Um das Monitoring der Patienten, sowie das gesamte Outcome zu verbessern, müssen einige Faktoren berücksichtigt werden. Die Infrastruktur kann durch Investitionen und die Verbesserung chirurgischer Fertigkeiten durch adäquate Übungen gesteigert werden. Patienten können außerdem direkt in ein Exzellenzzentrum überwiesen werden, in dem komplexe zytoreduktive Techniken geübt werden.

Die Behandlung von betroffenen Frauen ohne Zunahme von Komplikationen kann durch die Verbesserung von chirurgischen Techniken, wie Darm-, Zwerchfellchirurgie, Deperitonealisierung, Debulking von LK und partielle Leber- und En-Block Resektionen optimiert werden. Unsere Ergebnisse betonen, dass das inkomplette chirurgische Staging hochwahrscheinlich zu unentdeckten, okkulten Karzinombesiedlungen im Bauchraum führt, was mit einem schlechteren chirurgischen Resultat assoziiert ist. Die beste derzeit verfügbare Strategie für die Erhöhung der Gesamtüberlebensrate ist erstens eine einheitliche Überweisung von Patientinnen in Expertenzentren, die die empfohlenen Leitlinien befolgen und zweitens über ein koordiniertes, multidisziplinäres Team für die primäre Chirurgie zu verfügen. Durch Zugang zu optimaler und maximaler chirurgischer Leistung können wir die günstigen Ergebnisse der CRS erzielen. Weitere multizentrische Studien und Meta-Analysen sind erforderlich zur Erforschung der Erfahrungen von anderen hochspezialisierten Zentren, um somit die Qualität der Behandlung des Ovarialkarzinoms zu steigern.

Die Ergebnisse unserer zweiten Studie basierten wie oben beschrieben auf den Grundlagen der neuen FIGO Klassifikation. Bisherige Studien konnten unterschiedliche

Prognosegruppen innerhalb des FIGO Stadium IIIC differenzieren. Infolgedessen wurden die Patientinnen mit reinem LK-Befall, die mit besserer Prognose assoziiert sind, separat im Stadium IIIA1 eingestuft. Dagegen werden die Patientinnen mit makroskopischen peritonealen Metastasen  $<2$  cm und  $>2$  cm intraabdominal jenseits des Beckens mit und ohne LK-Befall jeweils in die FIGO Stadien IIIB und IIIC eingeteilt.

(18) Wir konnten nachweisen, dass die Patienten in FIGO Stadium IIIC mit LK-Befall signifikante Überlebensvorteile im Vergleich zu Patienten mit peritonealen Implantaten  $>2$  cm hatten. Im Gegensatz dazu hat die zusätzliche LK-Beteiligung bei peritonealem Befall  $>2$  cm die Prognose nicht verschlechtert. 5-JÜR in Gruppe A und B betrug unter 50%, während sie in Gruppe C bei mehr als 90% lag. Zudem hatten 70,5 % der Fälle mit peritonealen Metastasen gleichzeitig Metastasen in paraaortalen und pelvinen LK.

Nach der Revision der neuen FIGO-Klassifikation konnten wir nach unserer Kenntnis als erste Gruppe die Überlebensvorteile in FIGO Stadium IIIA1 (i) im Vergleich zu FIGO IIIA1 (ii) zeigen. Im Hinblick auf das Langzeitüberleben waren die Ergebnisse nicht signifikant, was an der niedrigen Zahl der Todesfälle in der Kohorte liegen könnte. Die gleichen Ergebnisse wurden in 103 asiatischen Frauen mit alleinigem LK-Befall in FIGO Stadium IIIC von *Onda et al* beschrieben. (38) Die Autoren zeigten, dass die Patientinnen in FIGO Stadium IIIC mit der Tumorformel pT1/2 + N1 (nach der alten Klassifikation FIGO IIIC aufgrund LK-Befall) ein signifikant besseres Outcome als Patienten mit pT3c (84% vs. 26%) hatten. Zudem waren die Überlebensraten in FIGO Stadium IIIC (pT1/2 +N1) und FIGO Stadium I/II ungefähr gleich (84% und 96%,  $p=0,107$ ), jedoch wiesen circa ein Drittel der Patienten (33%) postoperative Tumorreste auf. *Carnino et al* demonstrierten in 127 Patienten mit LK-Sampling, dass die 3-JÜR in FIGO Stadium IIIC beim Befall von LK signifikant höher sind als im gleichen Stadium mit simultanen Metastasen im Peritoneum und LK (46% vs 12%). (39)

In der Subgruppenanalyse von Gruppe B traten paraaortale LK Metastasen zweifach häufiger als pelvine auf (29% vs. 14%). In 57% der Fälle waren beide Lymphknotenregionen gleichzeitig befallen. Der Befall von paraaortalen LK war prognostisch günstiger als ein alleiniger Befall von pelvinen LK oder dem Befall beider LK Regionen zusammen. Letzteres bestätigt zuerst das von Meyers beschriebene lymphatische Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms und kann zur weiteren Aktualisierung der FIGO Klassifikation führen. Burghardt et al. stellten in 67 Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom fest, dass ein gleichzeitiger Befall von pelvinen und paraaortalen LK (34 Patienten) häufiger auftritt als der separate Befall (jeweils 9 LK



in beide Gruppen) von diesen LK nach systematischer LNE bei CRS. Zudem hat die Anzahl von befallenen LK keine prognostische Bedeutung. Die Präsenz von LK-Metastase an sich ist relevanter als die Anzahl der befallenen LK. (40)

In unserer Abteilung wurde im Einklang mit den Deutschen Leitlinien eine systematische LNE bei CRS regelmäßig durchgeführt. Dabei wurden begleitende Komorbiditäten sowie der Allgemeinzustand der Patientinnen (ECOG-Status) berücksichtigt. Nichtsdestotrotz, wie schon oben erwähnt, wurde der Stellenwert der systematischen LNE bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Jahr 2017 in der prospektiv randomisierten LION-Studie präsentiert. (35) 650 Patientinnen im FIGO-Stadium IIB–IV wurden nach Erreichen der makroskopischen Tumorfreiheit intraoperativ in eine Gruppe mit LNE oder ohne LNE randomisiert. Bei allgemein exzellenten Operationsergebnissen zeigten sich sowohl für das Gesamtüberleben (OS) — mit 65,5 vs. 67,2 Monaten — als auch das progressionsfreie Überleben (PFS) mit 25,5 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Angesichts höherer Komplikations- und Mortalitätsraten sollte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zukünftig im Falle von klinisch unauffälligen Lymphknoten nach makroskopischer Komplettresektion auf eine LNE verzichtet werden. Somit hat die systematische LNE in fortgeschrittenen Stadien keinen therapeutischen Effekt, sondern dient in Frühstadien zur exakten Feststellung des Tumorstadiums und bestimmt die weitere Therapie.

Ein weiteres Ergebnis dieser Promotionsarbeit ist die prognostische Bedeutung von präoperativen CA 125 Werten  $>600$  U/mL, PCI-  $>20$  und IMO-Score  $>6$  für die inkomplette Tumorreduktion. Wir konnten nachweisen, dass die Kombination von allen drei Werten eine inkomplette Tumorresektion in 90% der Fälle vorhersagt. Eine ähnliche Studie wurde von *Lluca* und einem multidisziplinären Team für die abdominopelvine Arbeitsgruppe Onkologie im Jahr 2018 durchgeführt. (41) Es wurde die prognostische Bedeutung von PCI-Score und sein Zusammenhang mit klinisch-pathologischen Daten der Patientinnen erforscht. Die Daten von 80 Patienten, die primär zytoreduktiv operiert wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. Die Patientinnen wurden anhand des PCI-Scores in 3 Gruppen eingeteilt: PCI 1-10, 11-20 und  $>20$ . Klinisch-pathologische Daten inklusive Resttumor nach primärer Chirurgie und Inzidenz von postoperativen Komplikationen wurden in Bezug auf den PCI-Score bewertet. In dieser Studie hat der PCI die suboptimale Chirurgie und postoperative Komplikationen signifikant beeinflusst und war mit den präoperativen CA 125 Werten, Aszites, FIGO

Stadium, Operationsdauer, LK-Befall, einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und der Anzahl von Resektionen assoziiert. OS und PFS waren ebenfalls stark vom PCI beeinflusst und der optimale Grenzwert für ein besseres Outcome war ein PCI von 15. In der multivariaten Analyse waren Alter der Patientinnen, Resttumor und PCI unabhängige prognostische Faktoren für das OS. Ähnliche Ergebnisse wurden von *Tentes et al* berichtet. (42) Es wurden signifikante Unterschiede zwischen 5-Jahres-Überlebensraten von 65% bei PCI<10 beziehungsweise 29% bei PCI> 10 festgestellt. Nahezu die Hälfte der Patientinnen hatten jedoch einen postoperativen Resttumor.

*Elzarka et al.* rekrutierten 96 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zur Untersuchung der Rolle des PCI-Scores. (43) Mittels ROC-Kurve wurde die PCI von 13 als Grenzwert gesetzt (Sensivität und Spezifität von 80,6% bzw 45%, p=0,05). Die multivariate Analyse zeigte, dass lediglich die suboptimale Chirurgie eine prognostische Bedeutung für das Rezidiv und für das Gesamtüberleben hat und nicht ein PCI-Score >13. *Suidan et al.* identifizierten 3 klinische und 8 radiologische Kriterien, die mit postoperativen Tumorresten assoziiert waren. (44) Einer von diesen Kriterien waren CA 125 Werte >600 U/mL (OR 1.3). Leider betrug die komplette Tumorresektionsrate in der Studie nur 33%, was die Ergebnisse beeinflussen könnte.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die operative Säule sowohl im Früh-als auch im fortgeschrittenen Stadium des primären Ovarialkarzinoms nach wie vor die beste diagnostische Methode und Behandlungsstrategie darstellt. Die operative, zytostatische Therapie als auch Erhaltungstherapie sind stets in ein gesamt-onkologisches interdisziplinäres Behandlungskonzept zu integrieren.

## 7. Referenzen

---

1. American Cancer Society. Key statistics for ovarian cancer. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-key-statistics>.
2. Berek JS, Bast RC Jr. Epithelial ovarian cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, eds. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2003.

3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and results program. SEER Stat Fact Sheets: Ovarian Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
4. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html)
5. Sehouli J, Fotopoulou C. Multimodales Management des Ovarialkarzinoms. 2nd ed. Bremen, 2012
6. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T & Nakano H. Histological classification of ovarian cancer. (2003) *Medical Electron Microscopy*, 36 (1), pp. 9-17.
7. Kaufmann M, Costa S, Scharl A. Die Gynäkologie. Berlin: *Springer Verlag*, 2006.
8. Bristow RE, Karlan BY, Chi DS. Surgery for Ovarian Cancer. 3rd ed. New York, USA *CRC Press*; 2015: 189-213.
9. 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 Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115:1234-1244.
10. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol*. 2006; 103:329-335.
11. Polterauer S, Vergote I, Concin N, Braicu I, Chekarov R, Mahner S, Woelber L, Cadron I, Van Gorp T, Zeilinger R, Castillo-Tong DC, Sehouli J. Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIAYIV: analysis of the OVCAD data. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Mar; 22(3):380-385.
12. Sehouli J, Savvatis K, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Fotopoupou C. Primary Versus Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Results From a Systematic Single-Center Analysis. *Int J of Gynecol Cancer* 2010;20:1331-1340.
13. Cornelis S, Van Calster B, Amant F, Leunen K, van der Zee AG, 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*. 2012 Mar; 22(3): 407-416.
14. 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 Sep;62(3):360-365.

15. 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 Feb;108(2):428-432.
16. 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 Sep;28(9):1217-1223.
17. Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, Yamamoto R, Minakami H, Sakuragi N. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):161-166.
18. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):87-89.
19. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998;69:103-108.
20. Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H. Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer (AOC). *J Obstet Gynaecol Res*. 1998;24:447-451.
21. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103:559-564.
22. 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 GP, Tanner B, Sehouli J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13(12):1702-1710.
23. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 112 (2009) 265–274
24. 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 Feb; 221(2): 124–132.
25. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A. ["IMO"—intraoperative mapping of ovarian cancer]. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:129–135.

26. Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Lichtenegger W, Gülten OO. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009;99: 424–427.
27. Muallem MZ, Parashkevova A, Almuheimid J, Richter R, Diab Y, Braicu EI, Sehouli J. Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer. *Anticancer Res*. 2017 Jun;37(6):3157-3161.
28. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1248-1259.
29. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin MWC, 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: 390-396.
30. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol*. 2012;125:483-492.
31. 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: 113-125.
32. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, Mangioni C. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol*. 1998;9: 1097-1101.
33. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. AGO Organkommission OVAR Pfisterer. Pattern of care and impact of participation in clinical studies on the outcome in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15: 183-191.
34. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. [The Quality Assurance Program of the AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Pattern of Care and Reality in Germany 2001]. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127:9-17.
35. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, G Aletti, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380:822-832
36. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Lichtenegger W, Sehouli J. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36: 1202-1210.

37. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: Impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol*. 2010;118:262-267.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Lluca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44: 163–169.
42. Tentes A-AK, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Aygidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29: 69–73.
43. Elzarkaa AA, Shaalan W, Elemam D, Mansour H, Melis M, Malik E, Soliman AA. Peritoneal cancer index as a predictor of survival in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e47.
44. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Lyer RB, Zhou Q, Iasonos A, Denesopolis J, Zivanovic O, Long Roche KC, Sonoda Y, Coleman RL, Abu-Rustum NR, Hricak H, Chi DS. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:27–31.
45. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, Gasimli K, Richter R, Muallem MZ, Sehouli J. Clinical outcome after completion surgery in patients with ovarian cancer. The Charite experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Oct; 28(8):1491-1497.
46. 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.
47. Muallem MZ, Sehouli J, Richter R, Babayeva A, Gasimli K, Parashkevova A. Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan; 30(1):62-66.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

---

„Ich, Aygun Babayeva, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Chirurgische Aspekte in der Behandlung des primären Ovarialkarzinoms / Surgical aspects in therapy of primary ovarian cancer.“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift



## 9. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

---

### Publikation 1.

Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, Gasimli K, Richter R, Muallem MZ, Sehouli J. Clinical Outcome After Completion Surgery in Patients With Ovarian Cancer: The Charite Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Oct; 28(8):1491-1497. doi: 10.1097/IGC.0000000000001328. PMID: 30095708.

### Beitrag im Einzelnen:

Erstellung des Studiendesigns, Beteiligung an der Idee und an der Konzeption des Artikels; Erstellung des Patientenkollektivs (siehe Tabelle 2), Akquirieren und Vervollständigen der Daten inklusive der Follow-Up-(Nachsorge)-Angaben, Aktualisierung und Zusammenfassung der Operationsergebnisse (Tabelle 3), statistische Auswertung, Interpretation der Ergebnisse (Diskussion, Abbildungen 3A, 3B, 4A, 4B), Literaturrecherche inklusive Erstellen der Quellenangaben, Erstellen des Manuskriptes, Überarbeitung des Manuskriptes nach kritischer Begutachtung durch die Koautoren, Revision des Manuskriptes im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens.

### Publikation 2.

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.

### Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Idee und an der Konzeption des Artikels, Erstellung des Patientenkollektivs, Akquirieren und Vervollständigen der Daten inklusive der Follow-Up-(Nachsorge)-Angaben, Beitrag als Koautorin in den Textfluss zum Ergebnisteil des Manuskriptes (Seiten 17-18), Erstellung der Tabelle 4, Überarbeitung des Manuskriptes als Koautorin, Literaturrecherche inklusive Erstellen der Quellenangaben.

Publikation 3.

Muallem MZ, Sehouli J, Richter R, Babayeva A, Gasimli K, Parashkevova A. Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020 Jan; 30(1):62-66. doi: 10.1136/ijgc-2019-000778. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31744887.

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung des Patientenkollektivs, Akquirieren und Vervollständigen der Daten inklusive der Follow-Up-(Nachsorge)-Angaben, Erstellung der Tabelle 5, Hilfe bei der Interpretation der statistischen Ergebnisse, Beitrag als Koautorin in den Textfluss des Diskussionsteils des Manuskriptes (Seiten 24-25), Überarbeitung des Manuskriptes als Koautorin, Literaturrecherche inklusive Erstellen der Quellenangaben.

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

---

Unterschrift des Doktoranden

---

## 10. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.

---

Publikation 1.

Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, Gasimli K, Richter R, Muallem MZ, Sehouli J. Clinical Outcome After Completion Surgery in Patients With Ovarian Cancer: The Charite Experience. Int J Gynecol Cancer. 2018 Oct; 28(8):1491-1497.

<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001328>

Impact factor IJGC = 2,192

Publikation 2.

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 3.

Muallem MZ, Sehouli J, Richter R, Babayeva A, Gasimli K, Parashkevova A. Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan; 30(1):62-66.

<http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000778>

Impact factor IJGC = 2,192

## 11. Lebenslauf

---

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







## 12. Publikationsliste

---

### Originalarbeiten

1. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, Gasimli K, Richter R, Muallem MZ, Sehouli J. Clinical Outcome After Completion Surgery in Patients With Ovarian Cancer: The Charite Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Oct; 28(8):1491-1497.
2. 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.
3. Muallem MZ, Sehouli J, Richter R, Babayeva A, Gasimli K, Parashkevova A. Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan; 30(1):62-66.

### Kongressbeiträge und Abstracts

1. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, Gasimli K, Richter R, Muallem MZ, Sehouli J. Clinical Outcome After Completion Surgery in Patients With Ovarian Cancer: The Charite Experience. Poster-Präsentation 9. Charite Mayo Conference, Berlin 2017 (Poster ID: 12)
2. Babayeva A, Salau JO, Giansiracusa C, Kollmann Z, Halwani Z. Transformation of endometriosis into uterine carcinosarcoma in postmenopausal women: a case report. Poster-Präsentation 20th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO), Vienna, Austria 2018. (Abstract No. ESGO7-0826)
3. Nasser S, Fotopoulou C, Richter R, Kaulich J, Braicu E, Beteta C, Olschewski J, Babayeva A and Sehouli J. Prognostic value and therapeutic implications of pleural carcinosis and malignant pleural effusion in advanced epithelial ovarian cancer. Conference: IGCS 2020 Annual Meeting Abstracts, *Int J Gynecol Cancer* November 13/ 2020 (Poster IGCS20\_1140)

## 13. Danksagung

---

Zunächst 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 kennengelernt. Ohne seinen wertvollen akademischen Rat wäre diese Promotionsarbeit nicht entstanden. Sein klinisches und wissenschaftliches Engagement, seine Kenntnisse im Gebiet der Gynäko-Onkologie haben mich motiviert sich mit der Thema Ovariakarzinom zu beschäftigen. Er hat mit mir in vielen Gesprächen neue Lösungswege und Ansätze aufgezeigt, die mich stets inspirierten.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch meinem Chef Dr. med., Dr. Dipl-Mus. Zaher Halwani, der mich immer in dieser Promotionsarbeit unterstützt und motiviert hat nicht aufzugeben. Weiterhin wollte ich mich für die Unterstützung bei Herrn Dr. med. Zelal Muallem und Professor Ioana Elena Braicu bedanken.

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

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 Nushaba Nadjmaddinova und Maarif Babayev, meiner Verlobten Rahul DMello für den Geduld, Motivation, Unterstützung und grenzloses Vertrauen, die sie mir stets entgegengebracht haben.

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.