

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum
für onkologische Chirurgie, Charité Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktiver und prognostischer Stellenwert des präoperativen CA-125 beim serösen primären und rezidivierenden Ovarialkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Asya Parashkevova – Kika

aus Ruse, Bulgarien

Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	1
2. Zusammenfassung der Publikationspromotion	2
2.1 Titel	2
2.2 Autor	2
2.3 Abstract – deutsche Version	2
2.4 Abstract – englische Version	3
2.5 Einführung	4
2.6 Methodik	12
2.7 Ergebnisse (Vorstellung der Publikationen)	13
2.8 Diskussion	24
2.9. Literaturverzeichnis	26
3. Eidesstattliche Versicherung	35
4. Anteilserklärung	36
5. Erste Publikation	38
6. Zweite Publikation	43
7. Dritte Publikation	49
8. Lebenslauf	54
9. Publikationsliste	56
10. Danksagung	57

2 Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1 Titel

Prädiktiver und prognostischer Stellenwert des präoperativen CA-125 beim serösen primären und rezidivierenden Ovarialkarzinom

2.2 Autorin

Asya Parashkevova-Kika

2.3 Abstract – deutsche Version

Hintergrund/Ziel: Ziel unserer Studien ist es die prädiktive Vorhersagekraft des präoperativen CA-125, des Peritoneal Cancer Index (PCI) und des „intraoperativen Mapping of Ovarian Cancer“ Scores (IMO) für das postoperative Ergebnis beim primären serösen Ovarialkarzinom (POC) und beim ersten platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv (ROC) zu analysieren. Untersucht wurden diesbezüglich der postoperative Tumorrest, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) nach einer primären zytoreduktiven (PCS) und sekundären zytoreduktiven Therapie (SCS).

Patienten und Methoden: Alle Patientinnen wurden im gynäkologischen Krebszentrum der Charité, Campus Virchow-Klinikum behandelt. Im Rahmen der ersten und zweiten Studie wurden 227 Patientinnen mit serösem POC bzw. 111 Frauen mit einem ersten platinresistenten ROC eingeschlossen. Die POC-Patientinnen, die in unserer dritten Studie rekrutiert wurden, erhielten zwischen 2013 und 2014 eine PCS. Unsere Statistik wurde mithilfe der Receiver Operating Characteristic, des Kaplan–Meier-Verfahrens sowie uni- und multivariater Analysen via IBM SPSS Statistics 22.0 erstellt.

Ergebnisse: Im Rahmen der ersten Studie konnten zwei optimale Cut-off-Werte von CA-125, mit einer Sensitivität von 79,1 %, bzw. 65,9 % und einer Spezifität von 41,9 %, bzw. 55,1 %, festgelegt werden, um die Chance auf eine komplette Tumoresektion (CTR), das PFS und das OS zu überprüfen, diese lagen bei 252 U/ml und 475 U/ml. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit CA-125 Wert < 252 U/ml, CA-125 252–475 U/ml und > 475 U/ml bezüglich PFS und OS festgestellt werden.

Im Rahmen der zweiten Studie lag der CA-125 Cut-off-Wert, der CTR, PFS und OS vorhersagen kann, bei 164,5 U/ml. Dieser Wert zeigte sich jedoch statistisch nicht signifikant. Eine CTR konnte in 58,6 % der Fälle nach SCS erreicht werden. Patientinnen mit CA-125 < 164,5 U/ml hatten ein signifikant längeres PFS und OS im Vergleich zu Patientinnen mit CA-125 \geq 164,5 U/ml ($p = 0,025$ und $p < 0,001$).

In unserer dritten Studie konnten wir statistisch signifikante Cut-off-Werte des CA-125, des PCI und des IMO-Scores finden, um das postoperative Ergebnis vorherzusagen. Patientinnen mit CA-125 > 600 U/ml haben ein dreifach höheres Risiko für einen Tumorrest nach PCS. Frauen mit einem PCI-Score > 20 haben ein neunfach erhöhtes Risiko für einen Tumorrest nach der Operation. Bei Befall von mehr als sechs Abdomenfeldern des

IMO-Scores ist das Risiko für einen postoperativen Tumorrest 25-mal höher. Die Kombination der Werte des CA-125, PCI und IMO kann das postoperative Ergebnis mit einer Genauigkeit von bis zu 90 % vorhersagen.

Zusammenfassung: CA-125 ist ein schwacher, aber statistisch signifikanter Prädiktor bezüglich einer CTR nach PCS. CA-125 ist jedoch nicht statistisch signifikant als Prädiktor um eine CTR nach SCS vorherzusagen. Ein präoperativer CA-125 > 600 U/ml, ein PCI > 20 und ein IMO-Score > 6 können als Prädiktoren für das postoperative Ergebnis nach PCS eingesetzt werden.

2.4 Abstract – englische Version

Introduction: The aim of this research project was to examine the value of preoperative CA-125 tumour marker levels alone or in combination with peritoneal cancer index (PCI) and intra-operative mapping score (IMO) as a predictive factor for postoperative outcome in patients with primary epithelial ovarian cancer (POC) and with first recurrence of ovarian cancer (ROC). The primary goal was to correlate the CA-125 levels with postoperative outcome and tumor residual (TR) after primary (PCS) and secondary cytoreductive surgery (SCS). Secondary goals were the progression-free (PFS) and overall (OS) survival between patients with high versus low CA-125 levels.

Patients and Methods: All patients underwent PCS, respectively SCS at the Department of Gynecology & Oncological Surgery at Charité, Campus Virchow-Klinikum. In our first study we included 277 patients with POC, who had undergone PCS. The second study included 111 patients with first platinum-sensitive ROC, who had undergone SCS between 2000 and 2009. The third study included 70 patients with POC, who had undergone PCS between 2013 and 2014. For the statistical analyses IBM SPSS Statistics 22.0 was used.

Results: We chose two CA-125 cut-off values of 252 and 475 U/ml with highest sensitivity (79.1 % vs 65.9 %) and specificity (41.9 % vs 55.1 %) in POC. The PFS and OS of patients with different levels of CA-125 was similar (preoperative CA-125 levels < 252 U/ml, CA-125 levels between 252–475 U/ml and > 475 U/ml).

In ROC the cut-off of CA-125 with best sensitivity and specificity was 164.5 U/ml. Complete tumor resection was achieved in 58.6 % of the patients. CA-125 level is not a statistically significant predictive factor for complete tumor resection (CTR) after SCS. PFS and OS for patients with preoperative CA-125 of less than 164.5 U/ml were significantly better than those with CA-125 \geq 164.5 U/ml.

When taken together the best cut-off values for CA-125, PCI and IMO score were defined as follows: Patients with CA-125 > 600 U/ml had a three times higher risk for TR after PCS ($p = 0.037$). A PCI score > 20 indicated a nine times increased risk for TR ($p = 0.003$). More than six affected abdominopelvic fields on the IMO were associated with a 25 times higher risk of TR after PCS ($p \leq 0.05$). The combination of all three values predicted TR in up to 90 % of patients.

Conclusion: CA-125 levels are a poor, but statistically significant predictive factor for CTR after PCS, but not after SCS. Patients with CA-125 < 164.5 U/ml in platinum-sensitive ROC have better PFS and OS. CA125 > 600 U/ml, PCI > 20, and IMO score > 6 can predict the surgical outcome.

2.5 Einführung

Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland insgesamt 7350 Frauen an einem primären Ovarialkarzinom (OC) (1). Mit einem Anteil von 3,2 % bei den bösartigen Erkrankungen der Frauen und von 5,3 % bei den Krebssterbefällen ist das Ovarialkarzinom, nach Brustkrebs, die zweithäufigste tödliche gynäkologische Erkrankung.

2016 betrug die Zahl der Sterbefälle 5486, das mittlere Sterbealter lag bei 75 Jahren (1).

Etwa eine von 71 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs. Die Erkrankungsraten steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren (1, 2).

Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter, als weitere Risikofaktoren werden auch Übergewicht, hormonelle Einflussfaktoren wie die Einnahme von Hormonersatzpräparaten und eine genetische Prädisposition diskutiert (1).

Die malignen Ovarialtumore entstehen mehrheitlich sporadisch (ca. 90 %). Ca. 10–15 % der Fälle sind hereditär durch Mutationen an Tumorsuppressorgenen und/oder Protoonkogenen bedingt (Keimbahnmutationsträger). Harter et al. (3) beschrieben nach der genetischen Beratung im Rahmen der AGO-TR1-Studie, dass BRCA1- (breast cancer gene) und BRCA2-Mutationen bei 20,8 % der Patientinnen mit einem primären oder rezidivierenden Ovarialkarzinom auftraten.

In ca. 65–85 % der hereditären OC beruht die Entwicklung auf Mutationen von BRCA1 und BRCA2 (4, 5, 6).

Neben BRCA-Mutationen beobachtet man ein häufigeres Auftreten von OC bei anderen hereditär bedingten Veränderungen wie z. B. beim HNPCC, einem hereditären nicht-Polyposis-assoziierten kolorektalen Karzinom (Lynch II) (7).

Optimalerweise sollte die genetische Testung nicht nur die BRCA-Gene beinhalten, sondern im Rahmen eines Panels durchgeführt werden (8).

Bei Patientinnen mit Li-Fraumeni-Syndrom besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko ein Ovarialkarzinom zu entwickeln. Das Li-Fraumeni-Syndrom und das Li-Fraumeni-Like-Syndrom werden autosomal dominant durch genetische Veränderungen im Gen TP53 auf Chromosom 17p13.1 vererbt (9).

Weitere Mutationen sind bei den nachfolgenden histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms beschrieben. Typische Mutationen beim high-grade serösen OC sind p53 (bei ca. 95 %), BRCA1, BRCA2 (bei ca. 10 %). Beim low-grade serösen OC betreffen diese die Gene KRAS, BRAF, Erbb2 und PIK3CA. Beim endometrioiden OC: ARID1A, CTNNB1, PTEN, PIK3CA sowie PPP2RIA. Beim klarzelligen OC: ARID1A, PIK3CA, ZNF217, PPP2RIA. Beim muzinösen OC ist das KRAS-Gen betroffen (4).

Histologisch handelt es sich bei den bösartigen Ovarialtumoren überwiegend um mäßig bis schlecht differenzierte seröse Adenokarzinome. Einige seltene Formen von Eierstockkrebs, z. B. die Keimzelltumore, können bereits bei Kindern und jungen Frauen auftreten (1).

Aufgrund der fehlenden Frühsymptomatik, der Screeningmethoden und des häufig schnellen Wachstums wird das Ovarialkarzinom oft im fortgeschrittenen Stadium (in ca. 75 % der Fälle) diagnostiziert. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei etwa 41 % bezogen auf alle Stadien (2) und bei über 80 % im Stadium I und IIa (10). Nichtsdestotrotz zeigte das aktuelle QS-Ovar (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms), dass sich in Deutschland im Zeitraum von 2004 bis 2016 das PFS bei Patientinnen mit einem primären fortgeschrittenen OC von 12,7 auf 20,5 Monaten verbessern konnte. Das 2-Jahres-Überleben ist von 26,8 % auf 43,2 % gestiegen. Die Verlängerung sowohl des PFS als auch des 2-Jahres-Überlebens ist mit einer Behandlung in einem zertifizierten onkognäkologischen Zentrum assoziiert (11).

Laut der aktuellen Leitlinien in Deutschland verfügen wir über keine Screeningmethoden zur Frühdiagnostik des OC, da es bis dato nicht gezeigt werden konnte, dass das Screening mittels Sonographie (transvaginal, bzw. transabdominal) oder die Tumormarker-Bestimmung bei Gesunden die krankheitsbedingte Sterblichkeit senken kann (12).

Die o.g. Screeningmethoden verfügen lediglich über eine suboptimale Sensitivität und Spezifität. Die UKTOCS-Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Mortalität durch ein multimodales Screening (CA-125 plus Sonographie), jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich der Primäranalyse. Die Beobachtung der Langzeiteffekte ist noch ausstehend (13).

Die alleinige Messung von CA-125 verfügt nicht über eine ausreichende Sensitivität bzw. Spezifität, um als eine Screeningmethode für das primäre OC eingeführt zu werden. Insbesondere bei prämenopausalen Frauen kann CA-125 zyklusphasenbedingt schwanken und bei gutartigen Erkrankungen und Schwangerschaft erhöht sein. Karen H. Lu et al. haben 2013 nach einer Strategie gesucht, um die Rate der falsch-negativen und falsch-positiven Werte so niedrig wie möglich zu halten. Die Arbeitsgruppe nutzte die prospektive Dynamik des CA-125 bei postmenopausalen Frauen als maßgebend für das weitere Procedere und zur Entwicklung des sogenannten ROCA-Algorithmus (Risk of Ovarian Cancer Algorithm). Bei einem stabilen CA-125 wird die Messwiederholung jährlich (Patientinnen mit niedrigem Risiko) und bei ansteigenden Werten nach drei Monaten (Patientinnen mit mäßigem Risiko) wiederholt. Bei abrupt ansteigenden CA-125-Werten (Patientinnen mit hohem Risiko) wurde die Untersuchung durch Onkognäkologen vorgenommen sowie das Durchführen einer transvaginalen Sonographie empfohlen. Die Anwendung des ROCA-Algorithmus zeigte in dieser Studie eine Sensitivität von 40 % und eine Spezifität von 99,9 % (14).

Werden CA-125 mit klinischen Untersuchungen und einer Sonographie kombiniert, können kranke Frauen in der Gesamtpopulation besser entdeckt werden (12).

Das OC wird weltweit nach der TNM-Klassifikation und nach der FIGO-Klassifikation (International Fédération of Gynaecology and Obstetrics, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) eingeteilt. Aufgrund der Ähnlichkeiten bei der Genese und des gemeinsamen tumorbiologischen Verhaltens werden die Karzinome von Ovar, Tube und Peritoneum zusammen klassifiziert (15).

Die Verbreitung des OC erfolgt zunächst per continuitatem in der Abdominalhöhle. Anschließend kommt es zur Bildung einer diffusen Peritonealkarzinose und zur Verdrängung von verschiedenen Organen mit einer

entsprechenden Symptomatik. Die Metastasierung findet zunächst lymphogen über die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten statt und später bzw. seltener erfolgt eine hämatogene Metastasierung v. a. in Leber, Lunge und Gehirn (16).

Die malignen Ovarialtumore unterscheiden sich histologisch in verschiedene Subgruppen. Am häufigsten vertreten sind die serösen OC (ca. 54,8 % aller bösartigen Ovarialtumore (17)). Nach heutigem Wissen entstammen die high-grade seröse Karzinome (HGSC) einer Vorstufe im distalen Eileiter-Epithel, die als seröses tubares intraepitheliales Karzinom (STIC) bezeichnet wird. Die low-grade serösen Karzinome (LGSC) entstehen über nicht invasive Zwischenstufen wie die atypisch proliferierenden serösen Tumore (APST), respektive seröse Borderline-Tumore (SBT). HGSC bilden mit mehr als 50 % der Fälle die größte Gruppe der OC. HGSC zeichnen sich durch ein schnelles Wachstum, eine hohe chromosomale Instabilität und Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 aus (8). Andere OC sind: die endometrioiden klarzelligeren OC, epitheliale, unklassifizierte maligne Tumore und andere unspezifische Ovarialmalignome. Die malignen Keimstrang- und Keimbahntumore entsprechen 2,2 % aller bösartigen Eierstocktumore. Hier liegt das mediane Erkrankungsalter bei 25 Jahren und somit deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für alle histologischen Subgruppen (17).

Die leitliniengerechte Therapiestrategie besteht aus einer Primäroperation (Tumordebulking), mit dem Ziel der makroskopisch kompletten Tumorreduktion, gefolgt von einer **systematischen Chemotherapie** (CHT) und einer Erhaltungstherapie („3-Säulen-Modell“) (15, 18). Die Prognose einer Patientin mit OC ist insbesondere vom Erkrankungsstadium z. Z. der ersten Diagnose (ED) und der Möglichkeit tumorfrei operiert zu werden abhängig. Auch das Alter z. Z. der ED, der Allgemeinzustand, der histologische Typ, das Tumorgading und die leitliniengerechte Therapie sind als Prognosefaktoren von Bedeutung (8).

Patientinnen, die, während der primären Zytoreduktion makroskopisch tumorfrei operiert werden können, zeigen das beste Gesamtüberleben. Dies bestätigten die EORTC-55971-Studie sowie eine Metaanalyse von drei randomisierten Phase-III-Studien (19, 20).

Die makroskopische Tumorfreiheit hat einen großen Einfluss auf die Prognose (bzgl. PFS und OS). In spezialisierten onkologischen Zentren wird die makroskopische Tumorfreiheit in der Literatur mit bis zu 70 % angegeben. Laut nachfolgender Quelle kann die makroskopische Tumorfreiheit sogar in bis zu 87,9 % der Fälle erreicht werden (21). Mit einer neuen Operationsmethode konnten Muallem et al. dabei eine komplette Tumorresektion bei 87,9 % der Patientinnen erreichen. Bei dieser Operationstechnik kommt eine Kombination aus retroperitonealer Deperitonealisierungstechnik, einer Non-Touch-Resektion der betroffenen Organe sowie einer nervenschonenden Lymphadenektomie (LNE) zum Einsatz (21).

Nicht in allen Fällen kann eine Komplettresektion erreicht werden, z. B. bei einer diffusen peritonealen Metastasierung oder bei einem Befall von lebenswichtigen Organen wie z. B. der Mesenterialwurzel oder der Leberpforte (12).

Die operative Therapie des primären OC beinhaltet eine Längsschnittlaparotomie, die Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, eine Peritonealzytologie, Peritonealbiopsien aus allen unauffälligen Stellen, Biopsien aus anderen auffälligen Stellen, die beidseitige Adnexektomie, eine Hysterektomie, ggf. mit

extraperitonealem Vorgehen, eine Omentektomie mindestens infracolisch, eine Appendektomie (bei muzinösem und undifferenziertem OC), die beidseitige ggf. (*) pelvine und paraaortale LNE sowie eine entsprechende Viszeralchirurgie/multiviszerale Resektion (12). Die AGO-LION-Studie zeigte, dass die systematische LNE bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialen POC (FIGO IIb–IV), bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit durch die Operation erzielt wurde und die pelvinen und paaortalen Lymphknoten klinisch unauffällig waren, die Prognose nicht statistisch signifikant verbesserte (22).

Die medikamentöse Primärtherapie des primären Ovarialkarzinoms (Erstlinientherapie ist die Chemotherapie) beinhaltet die systematische Therapie mit Carboplatin AUC 5 über sechs Zyklen alle drei Wochen ab FIGO Ia G3 (kann bei FIGO Ia G2 angeboten werden) und Paclitaxel 175 mg/m² über sechs Zyklen alle drei Wochen ab FIGO Ia G2, G3 (12).

Bevacizumab (Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor) 15 mg/kg Körpergewicht wird ab FIGO III b (max. Zeitraum 15 Monaten) über sechs Zyklen alle drei Wochen angewandt. Eine Gabe von Bevacizumab, parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie bei POC, führte zu einer Verlängerung des PFS (12,23,24).

Für Patientinnen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen wurde die Anwendung von Olaparib, PARP (Poly (ADP-Ribose) - Polymerase) Inhibitor, als Zusatz für die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms zugelassen. Die PARP sind an der Reparatur der beschädigten DNA-Stränge beteiligt. Auf dieser Weise werden Zellen zerstört, die die DNA-Schäden nicht reparieren können (12, 25).

Die BRCA-Testung ist von hoher Relevanz für Patientinnen mit OC und sollte möglichst zum Zeitpunkt der ersten Diagnose durchgeführt werden, um die bestmögliche Therapie für POC bzw. ROC, je nach BRCA-Status, anbieten zu können (15).

BRCA-positive Patientinnen mit einem aggressiven fortgeschrittenen (FIGO-III- und FIGO-IV-Stadium) HGOC sollten nach der primären Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erhalten. Die Zulassung basiert auf der SOLO-1-Studie (26). Der PARP-Inhibitor Olaparib ist bei Patientinnen mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen zugelassen. Das Risiko eines Rezidivs bei BRCA-positiven, platinsensiblen Patientinnen wird um ca. 70 % reduziert.

Unter den Ovarialkarzinomrezidiven werden platinsensitive und platinresistente unterschieden (12).

Bei dem platinsensitiven ROC handelt es sich um ein OC, das auf die platinhaltige CHT im Rahmen der Erstlinien-Chemotherapie angesprochen hat. Das Rezidiv tritt frühestens sechs Monate nach Abschluss der platinhaltigen CHT auf. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-Line-CHT an, zeigt aber ein Rezidiv sechs bis zwölf Monate nach Abschluss der platinhaltigen CHT (12).

Die Patientinnen mit einem platinresistenten ROC bekommen ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der platinhaltigen First-Line-Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe mit einem platinrefraktären ROC. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige CHT an oder sie ist innerhalb von vier Wochen nach Ende der Therapie progredient (12).

Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde (sog. RECIST Kriterien) gestellt werden (28, 29). Anhand dieser Kriterien kann eine Einteilung der Rezidive bezüglich ihrer Platinsensitivität im Verhältnis zum Intervall der letzten platinhaltigen CHT erfolgen (30).

Die Rezidivtherapie beginnt zeitlich, sobald sich die Patientin mit Symptomen vorstellt. Frühzeitige Interventionen mit erneuten CHT aufgrund von gestiegenen Tumormarkern bei sonst asymptomatischen Patientinnen, ohne weitere Anzeichen für eine Tumorprogression, sollten nicht erfolgen (15,8).

Falls bei einem ROC eine operative Therapie indiziert ist, sollte eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden. Daten aus retrospektiven Studien sprechen für einen klinischen Nutzen der Rezidivchirurgie. Von einer Rezidivoperation profitieren vor allem Patientinnen im guten Allgemeinzustand, bei denen nach der ersten Operation eine Tumorfreiheit erreicht werden konnte und die keine Aszites beim Rezidivgeschehen haben (AGO-Score – Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.) (30). Einer Patientin mit einem platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv und einem positiven AGO-Score könnte eine Debulkingoperation angeboten werden, um eine makroskopische Tumorfreiheit erzielen zu können (31-35). Im Gegensatz dazu gibt es keine Studiendaten über eine Prognoseverbesserung bei Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv (12).

Bei einem **platinresistenten** ROC wird vorzugsweise die Monotherapie (z. B. pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabine oder Paclitaxel wöchentlich) angeboten, da die gleichzeitige Kombination verschiedener Chemotherapeutika keinen Vorteil bzgl. des Krankheitsverlaufes mit sich bringt (12). Die Kombination mit Bevacizumab kann das PFS verlängern und ist bei Patientinnen mit einer großen Tumormasse von Vorteil, dies entspricht allerdings einem Off-Label-Einsatz des Medikaments (36,37).

Der PARP-Inhibitor Rucaparib ist für die Monotherapie zur Behandlung von BRCA-positiven (Keimbahn- oder somatische Mutationen) Patientinnen geeignet, die mindestens zweimal mit einer platinbasierten CHT behandelt wurden, diese aber nicht mehr vertrugen (15).

Patientinnen mit einem **platinsensitiven** ROC sollten, wenn eine Indikation zur CHT besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten, z. B. Carboplatin/Gemcitabin (ggf. auch Bevacizumab, falls bisher keine VEGF-Primärtherapie erfolgt ist), Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Carboplatin/Paclitaxel (12). Des Weiteren konnte ein Vorteil bei der Behandlung mit der Kombination aus Trabectedin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin im Vergleich zu einer Monotherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben bei Patientinnen beobachtet werden, wobei dieser Effekt nur in der Subgruppe der partiell platin-sensitiven Rezidiven beobachtet wurde (12, 38).

Bei Patientinnen mit einem ersten platinsensiblen Rezidiv, ohne vorherige VEGF-Therapie, kann die CHT mit Bevacizumab kombiniert werden, was die Ansprechraten und das PFS verbessern kann (8).

Laut der MITO-16B-Studie können Patientinnen mit einem platingeeigneten Rezidiv, nach Vorbehandlung mit Bevacizumab, von einer erneuten platinhaltigen Therapie mit Bevacizumab und einem dadurch verlängerten PFS profitieren (15,39). Die PFS-Verlängerung wird auch von der noch offenen Studie, AGO-OVAR 2.21' bestätigt.

Die Patientinnen in dieser Studie wurden mit Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab vs. Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin/Bevacizumab im Rahmen eines platingeeigneten ROC behandelt. Ein hoher Anteil der Patientinnen war bereits antiangiogen vorbehandelt (15).

Alle Patientinnen mit HGOC-Rezidiv, die auf eine platinbasierte CHT angesprochen haben, sollten eine Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitor erhalten (8). Alle drei verfügbaren PARP-Inhibitoren, namentlich Olaparib, Niraparib und Rucaparib, sind derzeit für die Erhaltungstherapie beim platinsensiblen ROC, unabhängig vom BRCA-Status, zugelassen (15,8). Die Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor beim platinsensiblen ROC konnte das PFS der Patientinnen gegenüber einem Placebo signifikant verlängern (40–42). Rucaparib ist diesbezüglich für die Monotherapie bei einem HGOC-Rezidiv zugelassen, allerdings unter der Voraussetzung, dass die Patientinnen BRCA-positiv sind und bereits auf mindestens zwei platinbasierte Chemotherapien angesprochen haben, die Chemotherapie jedoch nicht mehr vertragen (12).

Auf dem virtuellen ASCO-Kongress (American Society of Clinical Oncology) 2020 sind zum ersten Mal Daten über das Gesamtüberleben unter einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor bei BRCA-positiven Patientinnen mit einem platingeeigneten OC-Rezidiv vorgestellt worden. Nach einem medianen, Follow-up von 5,5 Jahren zeigt sich eine deutliche Verlängerung des medianen OS durch eine Erhaltungstherapie mit Olaparib mit 51,7 Monaten gegenüber 38,8 Monaten unter Placebo-Gabe (SOLO2/ENGOT-ov21-Studie) (43).

Neben einer systematischen CHT ist **die Rezidivoperation** eine mögliche Therapieoption, v. a. bei Patientinnen, bei denen zu erwarten ist, dass am Ende der Operation eine makroskopische Komplettresektion erreicht werden kann (8). Laut den AGO-OVAR-OP.4-Daten (DESKTOP 3) kann die Operation als Therapieoption den Frauen angeboten werden, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit nach der Operation erreichbar erscheint. Patientinnen mit einem platingeeigneten ROC und einem positiven AGO-Score haben nach der Rezidivoperation im Vergleich zu nicht operierten Patientinnen ein signifikant verlängertes medianes PFS ($p < 0.001$) (30).

Die Früherkennung und eine optimale Zytoreduktion bleiben die wichtigsten prognostischen Faktoren für das rezidivfreie Überleben (PFS – progression free survival) und das OS (19).

Das Tumorstadium, das Alter, der Allgemeinzustand, ein postoperativer Tumorrest sowie das Grading (G2/3 vs. G1) sind unabhängige signifikante prognostische Parameter für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom (19).

CA-125 ist ein tumorassoziertes Antigen, das mit einem von Bast et al. (1981) beschriebenen murinen monoklonalen Antikörper reagiert (44).

Es handelt sich bei CA-125 um ein sich wiederholendes Peptidpitop von Muzin (MUC) 16 (45,46), das die Proliferation der Ovarialkarzinomzellen fördert und die Antikrebs-Immunantwort inhibiert (47,48).

Dieser Tumormarker spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik vom primären Ovarialkarzinom und Ovarialkarzinomrezidiv (47, 49).

CA-125 wird von 80 Prozent aller OC gebildet und in das Blut abgegeben. Es ist heute der am häufigsten genutzte Tumormarker bei diesem Malignom. Der Tumormarker CA-125 wird jedoch auch von gesunden Zellen der weiblichen Fortpflanzungsorgane gebildet, sodass die Blutwerte bei gutartigen Tumoren des Ovars, aber auch bei Schwangerschaft und während der Menstruation erhöht sein können (50). Deshalb ist die Bestimmung von CA-125 bei prämenopausalen Frauen nur bedingt als Screeningmethode geeignet und sollte, genauso wie bei postmenopausalen Frauen, mit einer bildgebenden Diagnostik (z. B. Sonographie, Computertomographie) und einer klinischen Untersuchung kombiniert werden (12, 14).

Verschiedene Forschungsgruppen haben das CA-125 nicht nur für Zwecke der Tumornachsorge verwendet, wo seine Rolle heutzutage schon etabliert ist, sondern auch als prädiktiven Faktor für das postoperative Ergebnis bei einem primären Ovarialkarzinom untersucht. Dabei wurden CA-125 allein sowie in Kombination mit anderen prädiktiven Faktoren, zum Beispiel mit einer präoperativen radiologischen Untersuchung, relevanten klinischen prognostischen Faktoren wie Alter, Vorhandensein von Ascites, Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen, sowie Tumorausbreitungsalgorithmen, wie zum Beispiel das intraoperative Mapping und der Peritoneal-Cancer-Index, als prädiktive Faktoren für das postoperative Ergebnis bei epithelialen OC oder für andere Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome untersucht (50, 51).

Neben dem prädiktiven Wert von CA-125 allein ist auch die Vorhersagekraft bezüglich des postoperativen Ergebnisses bei Patientinnen mit einem primären serösen OC von anderen Tumormarkern in Kombination mit CA-125, zum Beispiel HE4 (human epididymal protein 4), untersucht worden (52).

Das Ovarialkarzinom verläuft oft als chronisch rezidivierende Erkrankung und wird am häufigsten im bereits fortgeschrittenen Stadium (ca. 75 % der Fälle) diagnostiziert (2, 53).

Die meisten Patientinnen entwickeln trotz erfolgreicher Therapie eine Rezidivkrankung des POC (54-56).

Umso wichtiger ist das postoperative Ergebnis, um sowohl bei einer Primärerkrankung als auch bei einem Rezidiv Vorhersagen bezüglich des Allgemeinüberlebens und des rezidivfreien Überlebens treffen zu können.

2006 wurde die AGO-DESKTOP-I Studie (Descriptive Evaluation of Preoperative Selection Criteria for Operability in Recurrent Ovarian Cancer) publiziert. Das Ziel dieser Studie war es, zu überprüfen, ob mit bestimmten präoperativ bekannten Kriterien eine Selektion der Patientinnen möglich ist, die von einer zytoreduktiven Therapie des Ovarialkarzinoms profitieren (57). Retrospektiv wurden in dieser Studie 265 Patientinnen mit ROC bezüglich des postoperativen Überlebens (OS und PFS) analysiert und folgende statistisch signifikante Zusammenhänge nachgewiesen: 1) Die Patientinnen mit kompletter Tumorsektion nach der primären Zytoreduktion haben ein signifikant längeres Überleben (PFS und OS) im Vergleich zu den Patientinnen, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit, während der primären Zytoreduktion nicht erreicht werden konnte. 2) Patientinnen im guten Allgemeinzustand, ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) 0 haben im Vergleich zu Patientinnen im schlechten Allgemeinzustand länger nach der Rezidivoperation überlebt. 3) Frauen, bei denen das Ovarialkarzinom im Frühstadium mit FIGO I oder II diagnostiziert wurde, haben im Vergleich zu Frauen mit fortgeschrittenem OC länger überlebt. 4) Ein längeres Überleben ist auch bei Frauen beobachtet worden, die keine Aszites zum Zeitpunkt der primären Zytoreduktion hatten (57).

Die DESKTOP-Ovar-II Studie bestätigte diese Hypothese und führte den sogenannten AGO-Score ein (AGO – Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie). Demnach sind eine komplette Tumorresektion nach primärer Zytoreduktion (makroskopische Tumorfreiheit R0), ein guter Allgemeinzustand und die Abwesenheit von Aszites Faktoren, die eine erfolgreiche operative Therapie des ersten oder zweiten Rezidivs des Ovarialkarzinoms vorhersagen können (30). In diese Studie wurden 516 Patientinnen mit einem ersten oder zweiten serösen Ovarialkarzinomrezidiv eingeschlossen. Insgesamt 51 % der Frauen hatten einen positiven AGO-Score. Eine makroskopisch komplette Tumorresektion im Rahmen der Rezidivoperation konnte bei 76 % der Patientinnen mit positivem AGO-Score erreicht werden. Der AGO-Score ist der erste validierte Score, der prospektiv das postoperative Ergebnis bei Ovarialkarzinom-Rezidivtherapien vorhersagen kann (30).

2017 wurden die Ergebnisse der prospektiven DESKTOP-III-Studie beim ASCO-Kongress vorgestellt (58). Diese Studie zeigt, dass Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv und einem positiven AGO-Score am meisten von einer zytoreduktiven Therapie im Rahmen des ersten oder des zweiten Rezidivs profitieren.

Beim ASCO-Kongress 2020 wurden die finalen Ergebnisse bezüglich des OS der Patientinnen in der DESKTOP-III-Studie präsentiert. Diese konnten den Stellenwert der sekundären Zytoreduktion noch klarer definieren. Bei Patientinnen mit einem positiven AGO-Score und einem mindestens 6-monatigen platinfreien Intervall zeigte sich eine signifikante Verlängerung des OS durch die Rezidivoperation. Der Überlebensvorteil wurde aber nur bei Patientinnen mit einer Komplettresektion beobachtet (15, 59). Auch Phase-II-Studiendaten der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) nach Rezidivoperation wurden beim ASCO-Kongress 2020 präsentiert. Die genannte Therapie konnte jedoch die Prognose der Patientinnen nicht weiter verbessern (60). Zusammenfassend gibt es bis heute nur Daten bezüglich einer Prognoseverbesserung durch eine Rezidivoperation bei platingeeigneter Erkrankung. Beim platinresistenten Rezidiv konnte bisher keine Verbesserung durch eine Rezidivoperation erzielt werden (15, 8). Im Gegensatz dazu konnten Coleman et al. zeigen (61), dass Patientinnen mit einem platinresistenten ROC, die für eine SCS ausgewählt wurden (nach den aktuellen Auswahlkriterien), von denen etwa 67 % tumorfrei operiert werden konnten und die im Anschluss eine platinhaltige CHT erhalten haben, im Vergleich zu Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie nicht länger überlebten.

Für die Diagnostik des POC ist der sogenannte ROMA-Index (ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) von Moor et al. beschrieben. Der ROMA-Index gibt das Malignitäts-Risiko an, indem CA-125 und HE4 kombiniert werden. Das Ergebnis ist darüber hinaus abhängig davon, ob die Patientinnen prä- oder postmenopausal sind (62).

Da das CA-125 sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Nachsorge des POC und des ROC von Bedeutung ist, wurde von uns untersucht, ob der präoperative CA-125-Wert das postoperative Ergebnis und das progressionsfreie Überleben sowie das Allgemeinüberleben vorhersagen kann (63, 64). Neben der Vorhersagekraft des präoperativ gemessenen CA-125 bezüglich des postoperativen Ergebnisses bei POC und beim ersten platinresistenten serösen ROC haben wir die Vorhersagekraft von PCI (Peritoneal Cancer Index) und IMO (intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms) in einem Kollektiv von Frauen mit einem primären serösen Ovarialkarzinom für das postoperative Ergebnis überprüft (51).

Die makroskopische postoperative Tumorfreiheit, die das postoperative Überleben vorhersagen kann, ist diesbezüglich einer der wichtigsten Faktoren. Die Tumorausbreitung im Sinne einer Peritonealkarzinose wirkt sich auf das chirurgische Ergebnis aus. Der sogenannte Peritoneal Cancer Index (PCI), der die Patientinnen je nach Punktzahl stratifiziert, wurde zunächst als ein Vorhersageinstrument bei Patientinnen mit einem kolorektalen Karzinom oder einem Magenkarzinom eingeführt. Der Abdomen wird bei diesem in 13 Regionen eingeteilt, je nach Tumorgröße werden pro Region maximal 3 Punkte vergeben (65–68).

Lampe et al. (68) konnten in ihrer Studie bestätigen, dass der PCI ein verlässlicher Prädiktor für eine komplette Tumorsektion bei Patientinnen mit POC ist. In einer anderen Studie, die in unserer Institution durchgeführt wurde, konnten Gasimli et al. (69) dies jedoch nicht bestätigen.

Analog zum PCI wurde in unserer Institution 2003 ein chirurgisches und histopathologisches Dokumentationsinstrument entwickelt, um die Qualität und Quantität der Peritonealmetastasen, die Lokalisation mit der höchsten Tumorlast und die Tumorrest-Lokalisationen optimal zu beschreiben. Dies ist das bereits erwähnte „Intraoperativ Mapping of Ovarian Cancer“ (IMO) (70, 71).

2.6. Methodik

Die Daten für unsere Studien wurden jeweils retrospektiv im Rahmen des TOC-Projektes (Tumor Bank Ovarian Cancer, www.toc-network.de) gesammelt. Diese prospektive Datenbank enthält klinische Patientendaten, die Krankheitsgeschichte, Daten des Tumorbefalls, Daten über das Vorhandensein und die Menge der Aszites, intra- und postoperative Daten wie den Tumorsitz, die Tumorausbreitung, sowie Informationen über eventuelle Tumorreste nach der Operation. Diese Informationen werden durch ein Interview des Operateurs direkt intra- und postoperativ erhoben und in die Datenbank von TOC-Mitarbeitern eingepflegt.

Für die Teilnahme im Rahmen des TOC-Projektes hat jede Patientin, nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Patienteninformation, die Teilnahme im Rahmen des Projektes inklusive der Sammlung von Daten und biologischen Materialien (z. B. Blutproben, Aszitesproben, Gewebeproben) mittels schriftlicher Einverständniserklärung bestätigt. Die Genehmigung der Ethikkommission der Charité ist erfolgt (EK 207/2003).

Die Bestimmung des Tumorstadiums des POC erfolgte in unseren Studien nach der bis 2014 gültigen FIGO-Klassifikation (85). Als optimale Zytoreduktion wurde in unseren Studien die Operation definiert, die sich am Ende des Eingriffes mit einer makroskopischen Tumorfreiheit auszeichnete.

Statistische Analysen wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin mithilfe der Software von IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

2.7 Ergebnisse (Vorstellung der Publikationen)

Darstellung der im Rahmen dieser Promotion publizierten Studien:

Zunächst stellen wir unsere erste Studie mit POC-Patientinnen vor: „Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer“ mit den folgenden Autoren: Muallem MZ, Parashkevova A, Almuheimid J, Richter R, Diab Y, Braicu EI und Sehouli J.

In diese Studie haben wir insgesamt 227 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen serösen POC eingeschlossen, die zwischen 2000 und 2009 an der Charité Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden (siehe Tab. 1). Bei der Selektion aus der TOC-Datenbank wurden Frauen ausgeschlossen, bei denen keine CA-125-Messung präoperativ erfolgt war, sowie Patientinnen, bei denen Intervalloperationen durchgeführt wurden, Frauen, die in den fünf Jahren vor der OC-Diagnose an einer anderen malignen Erkrankung litten und Frauen mit nicht epithelialen OC. Um die Patientenkohorte zu beschreiben, wurde in unseren Studien die deskriptive Statistik eingesetzt. Die CA-125-Verteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Es wurden am serösen OC erkrankte Patientinnen rekrutiert, da diese die größte Gruppe der OC-Patientinnen darstellen. Auf diese Weise können prädiktive Faktoren in einer homogenen Gruppe verglichen werden.

Die Cut-off-Werte von CA-125, PCI und IMO mit optimaler Sensitivität und Spezifität bezüglich der Vorhersage der kompletten Tumorsektion, wurden mithilfe der ROC-Analyse (ROC – Receiving operating characteristic) bestimmt (siehe Fig. 1). Betrachtet wurde dabei die sogenannte Area Under Curve – AUC (Fläche unter der Kurve).

Der CA-125-Wert wurde präoperativ im Rahmen der Diagnostik und Operationsvorbereitung mittels Elecsys® CA-125 II (Roche diagnostics, Basel, Switzerland) in U/ml im Blutserum gemessen.

Die Korrelation zwischen dem präoperativen CA-125 und den klinisch relevanten prognostischen Faktoren wurde in unseren Studien mit univariaten Tests, wie z. B. Kendall-Tau-b, Spearman Rho, Man-Whitney- und Kruskal-Wallis-Test, sowie mithilfe von multivariaten Analysen durchgeführt.

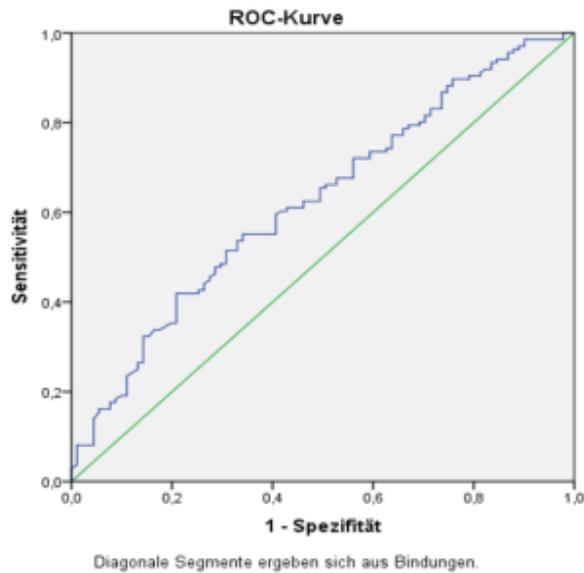
Die Kaplan–Meier-Analyse wurde eingesetzt, um den Median und das Konfidenzintervall mit 95 % (95 % CI) von PFS und OS zu kalkulieren (siehe Fig. 2). PFS wurde wie folgt definiert: die Zeitspanne zwischen dem letzten Chemotherapiezyklus bis zur Feststellung des OC-Rezidivs, OS als: die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose bis zum Ende des Follow-up /bis zum Tod der Patientin.

Als statistisch signifikant galten dabei Ergebnisse mit $p < 0,05$.

Tabelle 1: Charakteristika Studienkollektiv bei PCS (63).

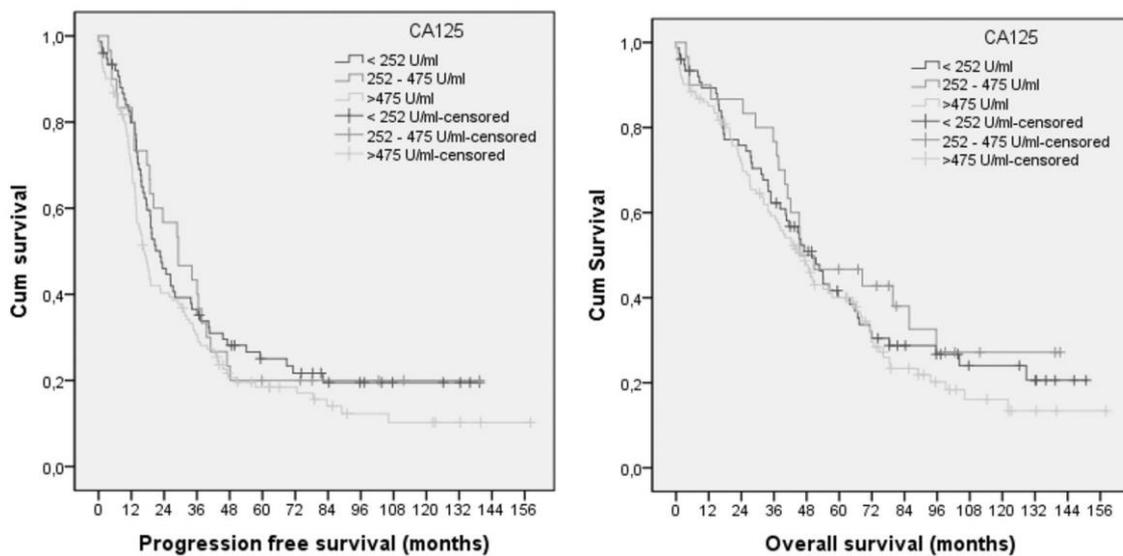
Charakteristika	N (%) oder Median (Interquartilsabstand)
Alter bei der ersten Diagnose (Jahre)	Median 59 (21–92)
CA-125, präoperativ (U/ml)	Median 552 (11–38 387)
FIGO II	7 (3,1 %)
FIGO III	178 (78,4 %)
FIGO IV	42 (18,5 %)
Grading 1 und 2	80 (35,2 %)
Grading 3	147 (64,8 %)
Kein Aszites	42 (18,5 %)
Aszites < 500 ml	100 (44,1 %)
Aszites ≥ 500 ml	85 (37,4 %)
Kein Tumorrest (R0)	136 (59,9 %)
Tumorrest < 10 mm	64 (28,2 %)
Tumorrest ≥ 10 mm	27 (11,9 %)
Lymphknotenstatus N0	68 (30 %)
Lymphknotenstatus N1	126 (55,5 %)
Lymphknotenstatus Nx	33 (14,5 %)

In unserer ersten Studie haben wir den Zusammenhang zwischen dem präoperativen CA-125 und dem postoperativen chirurgischen Ergebnis nach PCS untersucht. Bei dieser Fragestellung bestätigte die ROC Analyse, dass keine hohe Sensitivität und Spezifität für die Vorhersagekraft des präoperativ gemessenen CA-125 bezüglich des PCS-Ergebnisses vorhanden sind (siehe Fig. 1). Einen statistisch signifikanter Cut-off-Wert (mit einem gleichzeitig hohen positiven und negativen prädiktiven Wert) für das präoperative CA-125 konnten bestimmt werden. Diesbezüglich wurden zwei Werte des präoperativen CA-125 identifiziert, bei denen die Summen von Sensitivität und Spezifität am höchsten waren, nämlich bei 252 U/ml (Sensitivität 79,1 % und Spezifität 41,9 %) und 475 U/ml (Sensitivität 65,9 % und Spezifität 55,1 %). 79,1 % der Patientinnen mit einem präoperativen CA-125 < 252 U/ml und 65,9 % der Patientinnen mit einem präoperativen CA-125 < 475 U/ml hatten die Chance auf eine CTR ohne Tumorrest nach der Operation.



Figur 1: ROC Analyse – Prädiktion CTR durch CA-125. AUC = 0,625; p = 0,001 (63).

Um das PFS und das OS für Patientinnen mit einem präoperativen CA-125 < 252 U/ml, 252–475 U/ml und > 475 U/ml zu überprüfen, wurde die Kaplan-Meier-Analyse eingesetzt (siehe Fig. 2). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen sowohl für PFS als auch für OS.



Figur 2: PFS und OS je nach CA-125-Wert beim serösen epithelialen Ovarialkarzinom (63).

Auch die Korrelation zwischen dem präoperativen CA-125 und den klinisch relevanten Faktoren wurde überprüft. Die univariate statistische Analyse zeigte, dass das Patientenalter und das CA-125 nicht signifikant miteinander korrelieren ($p = 0,579$). Im Gegensatz dazu konnte man statistisch signifikante höhere präoperative CA-125-Werte bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen OC (FIGO III und IV) im Vergleich zu Frauen mit OC im Frühstadium FIGO I und II beobachten ($p = 0,008$).

Dies galt auch für Patientinnen mit einer Aszitesmenge > 500 ml im Vergleich zu Patientinnen ohne Aszites oder mit einer Aszitesmenge < 500 ml während der Operation ($p = 0,000$), für Patientinnen mit high-grade OC im Vergleich zu Patientinnen mit low-grade OC ($p = 0,014$) und für Patientinnen mit Tumorrest im Vergleich zu Patientinnen ohne Tumorrest nach der Operation ($p = 0,001$).

Der Lymphknotenstatus erscheint ebenso signifikant mit dem präoperativen CA-125 Wert zu korrelieren ($p = 0,029$). Mit dem Kruskal-Wallis-Test als univariate Analyse konnten wir eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Verteilung von CA-125 und dem Lymphknotenstatus feststellen. Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (N1) und Patientinnen, bei denen keine Lymphonodektomie durchgeführt worden ist (Nx) haben statistisch signifikant höhere CA-125 Werte im Vergleich zu Patientinnen ohne Tumorbefall der Lymphknoten (N0) ($p = 0,015$, bzw. $p = 0,039$).

Die multivariate Analyse präsentierte dabei folgende statistisch signifikante Ergebnisse: 1) Mit jedem folgenden Jahr sinkt die Chance auf eine Tumorfreiheit nach der PCS um 4,9 % ($p = 0,002$). 2) Patientinnen, bei denen keine systematische LNE durchgeführt wurde, haben ein sechsfach erhöhtes Risiko für einen Tumorrest nach der Operation im Vergleich zu Patientinnen, bei denen eine systematische LNE durchgeführt wurde ($p = 0,005$). 3) Patientinnen ohne diffuse Peritonealkarzinose haben eine zehnfach höhere Chance für eine Tumorfreiheit nach der Operation im Vergleich zu Patientinnen mit diffuser Peritonealkarzinose ($p = 0,008$). 4) Das Vorhandensein von Aszites, der Lymphknotenstatus, das FIGO-Stadium und das Vorhandensein von Fernmetastasen konnten die Chance für eine Tumorfreiheit nicht signifikant vorhersagen.

Zusammenfassung der ersten Studie

Das präoperative CA-125 zeigte sich als statistisch signifikanter, schwacher bis moderater (AUC = 0,625) Prädiktor bzgl. eines Tumorrests nach PCS.

PFS und OS unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Patientinnen mit CA-125 < 252 U/ml, 252–475 U/ml und > 475 U/ml.

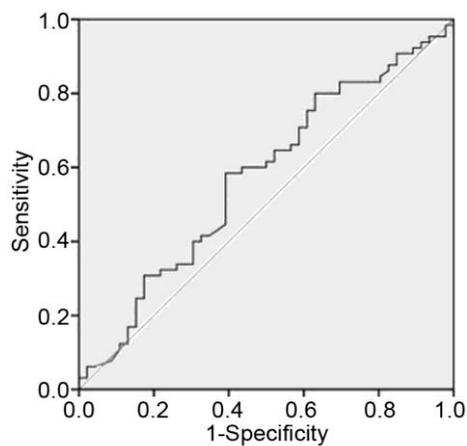
Es zeigte sich eine zehnfach höhere Chance für eine Tumorfreiheit bei Patientinnen ohne diffuse Peritonealkarzinose im Vergleich zu Frauen mit diffuser Peritonealkarzinose. Patientinnen mit POC, bei denen eine systematische LNE durchgeführt worden ist, haben eine sechsfach höhere Chance auf eine Tumorfreiheit nach der PCS im Vergleich zu Frauen, bei denen keine LNE durchgeführt worden ist. Bei älteren Patientinnen sinkt die Chance auf eine Tumorfreiheit nach der PCS mit jedem folgenden Lebensjahr um 4,9 %.

In unserer zweiten Studie „Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer“, mit den Autoren Parashkevova A, Sehouli J, Richter R, Dimitrova D, Braicu EI und Muallem MZ, wurde der prädiktive Stellenwert des präoperativen CA-125 vor der sekundären zytoreduktiven OP (SCS – secondary cytoreductive surgery) bei allen 111 Patientinnen mit einem ersten Rezidiv eines platinresistenten Ovarialkarzinoms (ROC) untersucht.

Alle Daten wurden retrospektiv aus der TOC-Datenbank gewonnen und analysiert (siehe Tab. 2). Das platinresistente Rezidiv wurde dabei als erneutes Auftreten der Erkrankung nach mehr als sechs Monaten nach Beendigung der platinbasierten Chemotherapie definiert. Alle 111 Patientinnen erhielten spätestens sechs bis acht Wochen nach der sekundären Zytoreduktion eine platinhaltige CHT als Zweitlinientherapie. Eine optimale Zytoreduktion nach SCS wurde diesbezüglich als makroskopische Tumorfreiheit am Ende der Operation definiert. Ausgeschlossen aus dem Patientenkollektiv wurden Patientinnen mit einem platinresistenten ROC. Die weiteren Ausschlusskriterien entsprechen den o.g. Ausschlusskriterien bei POC-Patientinnen im Rahmen der ersten Studie. Nach Abschluss der Primär- bzw. Rezidiv-Behandlung wurden die Patientinnen regelmäßig untersucht, insbesondere mit Fokus auf Rezidivzeichen. Es erfolgten transvaginale und transabdominale Sonographien sowie CA-125-Bestimmungen im Blutserum. Bei klinischen und/oder sonographischen Auffälligkeiten wurde ein CT und/oder ein MRT durchgeführt. Die Behandlungsentscheidungen wurden demnach nicht nur anhand von erhöhten CA-125 Werten getroffen.

Tabelle 2: Charakteristika Studienkollektiv bei SCS (64).

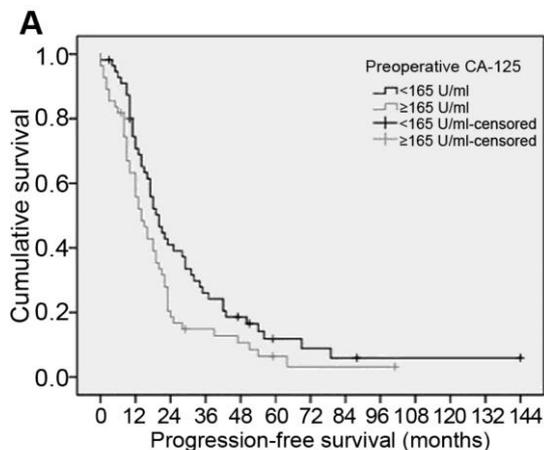
Charakteristika	N (%) oder Median (Interquartilsabstand)
Alter bei der ersten Diagnose (Jahre)	Median 55 (28–85)
CA-125, präoperativ (U/ml)	Median 164 (5–29 000)
FIGO II	4 (3,6 %)
FIGO III	89 (80,2 %)
FIGO IV	16 (14,4 %)
Low grade	31 (27,9 %)
High grade	78 (70,3 %)
Kein Aszites	64 (57,7 %)
Aszites < 500 ml	37 (33,3 %)
Aszites ≥ 500 ml	10 (9 %)
Kein Tumorrest (R0)	65 (58,6 %)
Tumorrest (R1)	46 (41,4 %)
Lymphknotenstatus N0	16 (14,4 %)
Lymphknotenstatus N1	51 (45,9 %)
Lymphknotenstatus Nx	44 (39,6 %)



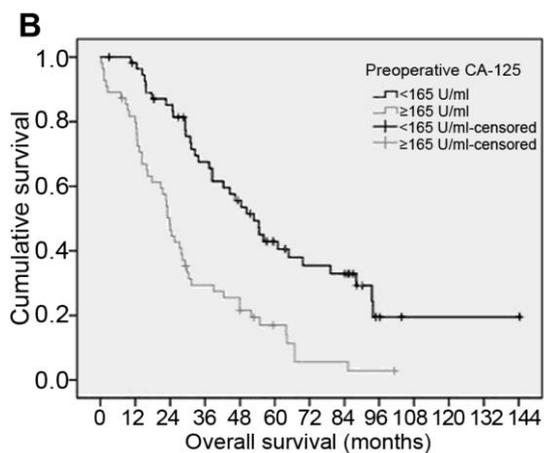
Figur 3: ROC-Analyse – Prädiktion CTR durch CA-125 bei ROC. AUC = 0,572; $p = 0,195$ (64).

Die AUC für CA-125 bei ROC-Patientinnen ist schmal und kleinflächig (siehe Fig. 3). Nichtsdestotrotz konnten wir einen Cut-off-Wert bestimmen, der jedoch eine CTR nicht statistisch signifikant vorhersagen kann.

Der optimale Cut-off-Wert von CA-125 in unserem Kollektiv liegt bei 164,5 U/ml, mit einer Sensitivität von 58,5 % und einer Spezifität von 60,9 %. 58,5 % der Patientinnen mit einem präoperativen CA-125 < 164,5 U/ml haben eine Chance für eine CTR nach SCS. Die korrespondierende AUC liegt bei 0,572.



**Figur 4: A. Progressionfreies Überleben (PFS), $p = 0,025$;
B. Gesamtüberleben (OS), $p < 0,001$; zwei Gruppen entsprechend
des präoperativen CA-125-Werts bei Patientinnen mit einem
ersten serösen platinsensiblen ROC (64).**



Die Überlebensanalyse zeigt uns, dass sowohl PFS ($p = 0,025$) als auch OS ($p < 0,001$) bei Patientinnen mit einem CA-125 $< 164,5$ U/ml statistisch signifikant länger sind als bei Patientinnen mit CA-125 $\geq 164,5$ U/ml vor der SCS (siehe Fig. 4). Der Median der PFS beträgt in unserem Kollektiv 20 Monate für Patientinnen mit CTR nach SCS (95 % CI = 16,7–23,3) und 13 Monate für Patientinnen mit Tumorrest nach SCS (95 % CI = 10,1–15,8). Der Median der OS beträgt 46,3 Monate (95 % CI = 4–68,5) bei Patientinnen mit CTR nach SCS und 25 Monate (95 % CI = 18,4–31,6) bei Patientinnen mit Tumorrest nach der SCS.

Knapp 60 % der Patientinnen mit einem CA-125-Wert $< 164,5$ U/ml können tumorfrei operiert werden.

Auch bei Patientinnen mit einem ersten platinresistenten ROC haben wir analog zur ersten Studie den Zusammenhang zwischen CA-125 und den klinisch relevanten Faktoren untersucht. Die univariate Analyse zeigt statistisch signifikant höhere CA-125-Werte bei Patientinnen mit Aszites als bei Patientinnen ohne Aszites. Patientinnen mit Aszites > 500 ml haben dabei höhere CA-125-Werte als Patientinnen mit Aszites < 500 ml ($p = 0,033$) und als Patientinnen ohne Aszites ($p = 0,027$) (Wilcoxon–Mann–Whitney-Test). Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung (FIGO III und IV) haben im Vergleich zu Patientinnen, bei denen die Erkrankung im Frühstadium entdeckt worden ist (FIGO I und II) ebenfalls höhere CA-125-Werte ($p = 0,001$) (Kendall–Tau Korrelation). Der Zusammenhang zwischen den oben beschriebenen Faktoren ist diesbezüglich schwach bis moderat.

Die multivariate Analyse ergab ein höheres Risiko für einen Tumorrest nach einer SCS bei Patientinnen mit diffuser Peritonealkarzinose im Vergleich zu Patientinnen ohne diffuse Peritonealkarzinose ($p < 0,001$).

Zusammenfassung der zweiten Studie

Es wurden Patientinnen mit einem platinresistenten ROC untersucht, da nach heutigem Wissensstand v. a. diese Patientinnen von einer sekundären zytoreduktiven Therapie profitieren und unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. bei einem positiven AGO-Score und auf Patientenwunsch) vor der Zweitlinien-CHT mit dem Ziel der Tumorfreiheit nach der SCS operiert werden (außer bei Noteingriffen). Der CA-125 ist kein Teil des AGO-Scores, sodass wir uns entschlossen haben seine Vorhersagekraft bzgl. des postoperativen Outcomes zu untersuchen.

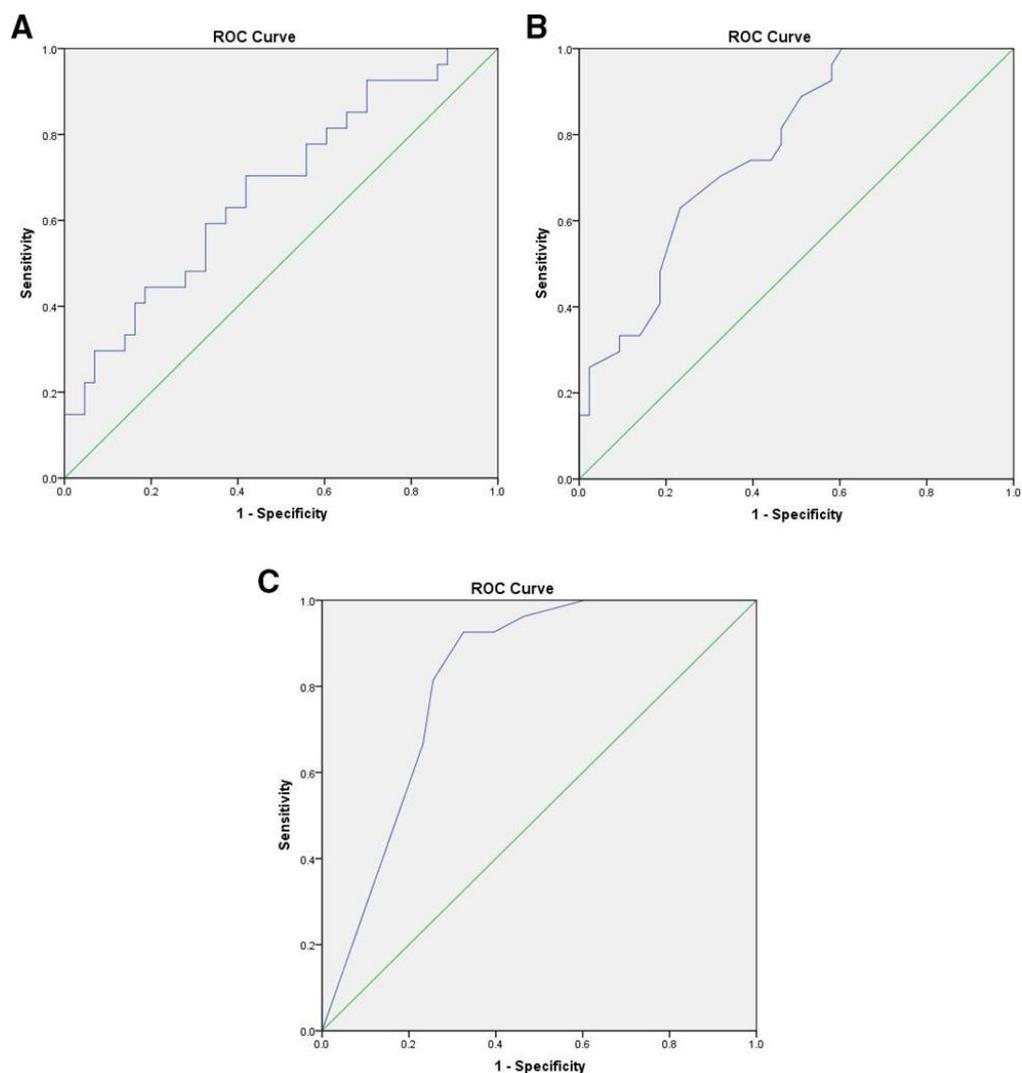
Laut unserer Studie ist der präoperative CA-125 kein statistisch signifikanter Prädiktor für einen potentiellen Tumorrest. Nichtsdestotrotz unterscheiden sich die Patientengruppen (CA-125 $< 164,5$ U/ml und $\geq 164,5$ U/ml) statistisch signifikant bzgl. PFS und OS. ROC-Patientinnen mit diffuser Peritonealkarzinose haben ein höheres Risiko für einen Tumorrest nach einer SCS im Vergleich zu Patientinnen ohne diffuse Peritonealkarzinose ($p < 0,001$). Patientinnen mit einem ersten platinresistenten ROC profitieren v. a. von einer SCS, wenn am Ende der Operation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. In unserer Studie konnten 58,6 % der für eine SCS selektierten Patientinnen tumorfrei operiert werden.

In unserer dritten Studie: „Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer“, mit den Autoren Mustafa ZM, Sehouli J, Richter R, Babayeva A, Gasimli K und Parashkevova A, wurden 70 Patientinnen mit einem serösen POC untersucht. Dabei wurde die Korrelation zwischen präoperativ gemessenem CA-125, Peritoneal Cancer Index (PCI) und Intraoperative Mapping von Ovarialkarzinom (IMO) überprüft sowie die Vorhersagekraft von diesen Parametern für das postoperative Ergebnis (Tumorrest, PFS und OS). Das Kollektiv wurde zwischen Januar 2013 und Februar 2014 an der Charité Campus Virchow-Klinikum behandelt (PCS). Präoperativ wurde das CA-125 im Serum gemessen und es wurden PCI und IMO intraoperativ vom Operateur bestimmt. Weitere klinische Daten wurden retrospektiv aus der validierten Tumordatenbank (TOC) gewonnen. Bei der Patientenauswahl wurden Patientinnen ausgeschlossen, die bereits eine neoadjuvante CHT erhalten hatten, sowie Patientinnen nach einer Intervall-OP und Patientinnen mit nicht serösem OC.

Da der CA-125 das postoperative Ergebnis bei POC in unserer ersten Studie statistisch signifikant suboptimal (bei CA-125 Cut-off-Wert 252 U/ml Sensitivität 79,1 % und Spezifität 41,9 %, bei Cut-off-Wert 475 U/ml Sensitivität 65,9 % und Spezifität 55,1%) vorhersagen kann, haben wir in unserer dritten Studie die Vorhersagekraft von PCI und IMO bzgl. des postoperativen Outcomes untersucht. Patienten- und Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs sind entsprechend in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patienten- und Tumorcharakteristik von Patientinnen mit POC (51).

Parameter	N (%) oder Median (Interquartilsabstand)
Alter bei der ersten Diagnose (Jahre)	59,5 (29–87)
CA-125, präoperativ (U/ml)	661 (10–13 971)
Operationsdauer (Minuten)	271 (28–585)
Patientinnen mit Tumorrest nach PCS	27 (38,6 %)
Patientinnen ohne Tumorrest nach PCS	43 (61,4 %)
FIGO I	3 (4,3 %)
FIGO II	6 (8,6 %)
FIGO III	39 (55,7 %)
FIGO IV	22 (31,4 %)
Low-grade Tumor	18 (25,7 %)
High-grade Tumor	52 (74,3 %)
Kein Aszites	9 (12,9 %)
Aszites < 500 ml	21 (30,0 %)
Aszites ≥ 500 ml	40 (57,1 %)
N0	17 (24,30 %)
N1	36 (51,40 %)
Nx	17 (24,30 %)



Figur 5: ROC-Analyse für Tumorrest. A: CA-125, $p = 0,016$, $AUC = 0,672$; B: PCI, $p = 0,000$, $AUC = 0,767$; C: IMO, $p = 0,000$, $AUC = 0,818$ (51).

Mittels ROC-Analyse konnten wir statistisch signifikante Cut-off-Werte bezüglich der Prädiktion eines postoperativen Tumorrests für CA-125, PCI und IMO bestimmen (siehe Figur 5). Die optimalen statistisch signifikanten Cut-off-Werte, die wir in unserem Kollektiv ermitteln konnten, lagen bei: 600 U/ml für das präoperative CA-125, einem PCI-Index von 20 und einem IMO von sechs (Anzahl befallener intraoperativer Felder).

Bei Patientinnen mit einem präoperativen CA-125 ≥ 600 U/ml vor der PCS ist das Risiko für einen postoperativen Tumorrest dreimal höher als bei Frauen mit CA-125 < 600 U/ml (OR 3,3; 95 % CI 1,06–10,5; $p = 0,037$). Der Cut-off-Wert von CA-125 600 U/ml kann mit einer Sensitivität von 70,4 % und einer Spezifität von 58,1 % die suboptimale Zytoreduktion (Tumorrest) vorhersagen.

Patientinnen mit PCI > 20 (OR 9,43; 95 % CI 1,7–18,7; $p = 0,003$) haben ein neunfach höheres Risiko für einen postoperativen Tumorrest im Vergleich zu Frauen mit PCI < 20 . Die Sensitivität dieses Cut-off-Wertes beträgt 63 %, die Spezifität 76,7 %.

Patientinnen mit mehr als sechs befallenen Feldern, dokumentiert als IMO, tragen ein 25-fach höheres Risiko für eine suboptimale Zytoreduktion (Cut-off-Wert 6) im Vergleich zu Frauen mit weniger als 6 befallenen IMO-Feldern (OR 25,9; 95 % CI 4,8–184,3; $p \leq 0,05$). Die mit diesem Cut-off-Wert verbundene Sensitivität beträgt 92,6 %, die entsprechende Spezifität 67,4 %.

Tabelle 4: Darstellung der drei Prädiktoren für die komplette Tumorresektion und die Anzahl von Patientinnen mit Tumorrest beim Cut-off-Wert (51).

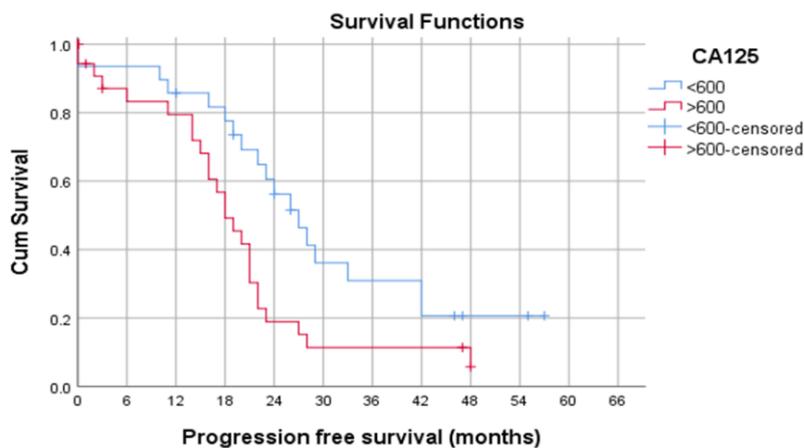
Prädiktor für komplette Tumorresektion	N (%)	Kein Tumorrest, makroskopisch (%)	Tumorrest, makroskopisch (%)
PCI \leq 20	43 (61,4)	33 (76,7)	10 (23,3)
PCI $>$ 20	27 (38,6)	10 (37,0)	17 (63,0)
IMO 1–6	31 (44,3)	29 (93,5)	2 (6,5)
IMO $>$ 6	39 (55,7)	14 (35,9)	25 (64,1)
CA-125 $<$ 600 U/ml	33 (47,1)	25 (75,8)	8 (24,2)
CA-125 \geq 600 U/ml	37 (52,9)	18 (48,6)	19 (51,4)

Tabelle 4 zeigt die Anzahl an Kompletresektionen für die jeweiligen Patientengruppen.

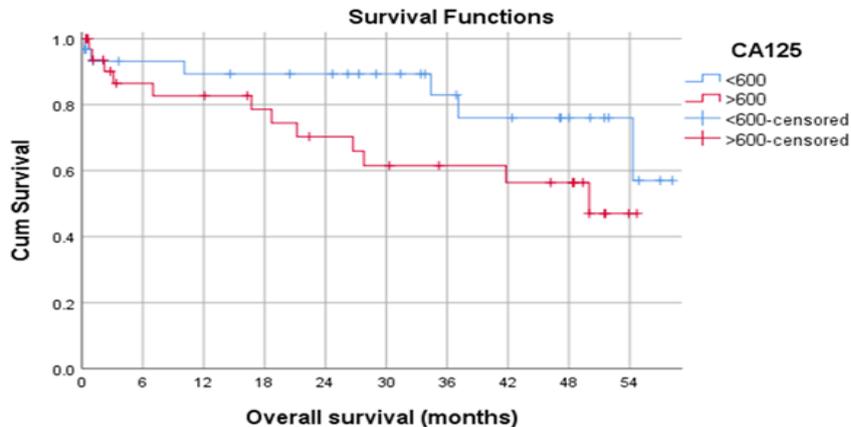
Die multivariate Analyse präsentierte, dass Patientinnen mit CA-125 $>$ 600 U/ml, IMO-Score $>$ 6 sowie PCI $>$ 20 gleichzeitig haben ein erhöhtes Risiko für einen Tumorrest (bis zu 90 %).

Klinisch relevante Faktoren wie Alter zum Zeitpunkt der PCS oder Aszites haben keinen statistisch signifikanten prädiktiven Wert in unserem Patientenkollektiv.

Das PFS in den Patientinnen-Gruppen, abhängig vom präoperativen CA-125-Wert ($<$ 600 U/ml und $>$ 600 U/ml), unterscheidet sich, im Gegensatz zum OS, signifikant (siehe Fig. 6 und Fig. 7).



Figur 6: PFS für POC-Patientinnen, stratifiziert je nach präoperativem CA-125-Wert, $p = 0,02$. (Quelle: eigene statistische Auswertungen der Daten aus unserer dritten Studie (51)).



**Figur 7: OS für POC-Patientinnen, stratifiziert je nach präoperativem CA-125-Wert, $p = 0,1$.
(Quelle: eigene statistische Auswertungen der Daten aus unserer dritten Studie (51)).**

Patientinnen-Gruppen mit $PCI \leq 20$ und > 20 unterscheiden sich bzgl. PFS und OS nicht signifikant, $p = 0,07$. Wir konnten darüber hinaus keinen statistisch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben bzw. im Gesamtüberleben für die einzelnen Patientinnen-Gruppen, unterteilt nach Anzahl an IMO-Feldern, feststellen (PFS mit $p = 0,07$; OS mit $p = 0,97$).

Zusammenfassung der dritten Studie

Im Zuge der dritten Studien haben wir, ergänzend zum CA-125, nach weiteren Faktoren gesucht, die das postoperative Ergebnis bei einem serösen POC vorhersagen können. Wir haben dabei, neben CA-125, den prädiktiven Stellenwert von PCI und IMO bezüglich des postoperativen Ergebnisses untersucht. Wir konnten diesbezüglich statistisch signifikante CA-125-, PCI- und IMO-Werte identifizieren, die einen Tumorrest bei POC-Patientinnen vorhersagen können. Frauen mit sowohl CA-125 > 600 U/ml als auch IMO-Score > 6 und $PCI > 60$ haben in bis zu 90 % der Fälle einen makroskopischen Tumorrest nach der PCS. Die Cut-off-Werte von PCI und IMO-Score haben eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CA-125-Werte.

Bezüglich des PFS und OS konnten wir feststellen, dass Patientinnen mit einem präoperativen CA-125 < 600 U/ml vor der primären Operation ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben haben als Patientinnen mit CA-125 > 600 U/ml vor der Operation. Das OS konnte nicht durch ein präoperativ gemessenen CA-125-Wert vorhergesagt werden.

2.8 Diskussion

Als limitierende Faktoren für unsere Studien sind das retrospektive Design und die Nutzung der alten FIGO-Klassifikation zu nennen (63, 64, 51)).

Die Patientinnen wurden im onkognäkologischen Zentrum „Charité Campus Virchow-Klinikum“ von erfahrenen Onkognäkologen operiert. Diesbezüglich ist die hohe Rate an makroskopisch tumorfreien Patientinnen nach der Operation positiv zu erwähnen. Ein Follow-up erfolgte im Rahmen des TOC-Projektes (63, 64, 51).

CA-125 ist ein schwacher bis moderaten Prädiktor bzgl. eines Tumorrests bei POC-Patientinnen. Bei Frauen mit einem ersten platinsensiblen ROC kann dieser den Tumorrest jedoch nicht vorhersagen (63). In zwei verschiedenen Kollektiven konnten verschiedene Cut-off-Werte bestimmt werden, nämlich 252 U/ml, 475 U/ml und 600 U/ml (63,51).

PFS und OS unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den folgenden Patientengruppen: CA-125 < 252 U/ml, 252–475 U/ml und > 475 U/ml (63). Patientinnen mit CA-125 < 600 U/ml hatten hingegen ein signifikant längeres PFS im Vergleich zu Patientinnen mit CA-125 > 600 U/ml. Dieser Unterschied kann bzgl. dem OS nicht bestätigt werden (51).

Verschiedene Arbeitsgruppen haben nach einem Parameter bzw. Cut-off-Wert gesucht, der das postoperative Ergebnis nach der PCS vorhersagen kann (50,52,72,73,74,75-78).

Braicu et al. haben die Vorhersagekraft von CA-125 und HE4 im Rahmen des europäischen multizentrischen Projekts OVCAD (Ovarian Cancer: Diagnosis of a silent killer) überprüft. Diese Studie zeigte, dass sowohl CA-125 als auch CA-125 in Kombination mit HE4 (risk index) das chirurgische Ergebnis statistisch signifikant vorhersagen können (52). Dahingegen konnten andere Arbeitsgruppen (z. B. Mury et al.) keinen Cut-off-Wert für CA-125 finden, der das postoperative Ergebnis vorhersagen kann (73). Harter et al. haben nach prädiktiven Faktoren gesucht, die die komplette Tumorsektion nach PCS und SCS vorhersagen können. Sie konnten jedoch keine suffizienten prognostischen Faktoren identifizieren (74).

Suidan et al. (78) haben in ihrer Studie insgesamt 350 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen POC untersucht. Die Arbeitsgruppe hat nach einem prädiktiven Score für Tumorrest gesucht, der die suboptimale Zytoreduktion (Tumorrest > 1 cm) und das Ausmaß des Rezidivs vorhersagen kann. Dieser Score beinhaltet die folgenden klinischen Kriterien: CA-125 \geq 600 U/ml, Alter \geq 60 Jahre, ASA-Klassifikations-Wert 3 und 4 (American Society of Anesthesiologists Physical Score) und die folgenden radiologischen Kriterien: Tumorkläsion im Bereich der folgenden anatomischen Strukturen: Milzhilus, Mesenterialwurzel, gastrohepatische Ligamente, Bursa omentalis (Metastase > 1 cm), Porta hepatis, Fossa vesicae felleae, retroperitoneale suprarenale Lymphknoten. Weitere Bestandteile des prädiktiven Scores sind die Aszitesmenge und das Vorhandensein von Adhäsionen vom Omentum minus. Dieser Score konnte in dieser Studie statistisch signifikant das Auftreten eines Rezidivs vorhersagen.

Der präoperative Cut-off-Wert von CA-125 bei 475 U/ml korrespondiert mit anderen Werten aus bisher bekannten Studien. Chi et al. berichteten, dass der Cut-off-Wert von CA-125 bei 500 U/ml eine optimale Zytoreduktion (in der Studie definiert als maximaler, makroskopischer Tumorrest unter 1 cm) in 50 % der Fälle bei Patientinnen mit einem epithelialen POC FIGO III vorhersagen kann. Mit Zunahme des CA-125-Wertes sinkt die Chance auf eine Tumorfreiheit nach der Operation (72). Memarzadeh et al. haben die Vorhersagekraft von CA-125 bzgl. der optimalen Zytoreduktion (maximaler Tumorrest 1 cm) bei POC-Patientinnen FIGO IIIc und IV beschrieben. Der Cut-off-Wert, der mit 58 % Sensitivität und 54 % Spezifität den Tumorrest nach der Operation vorhersagen konnte, liegt bei 912 U/ml (79).

PCI und IMO-Score sind statistisch signifikante Prädiktoren bei POC-Patientinnen bzgl. eines Tumorrests (51).

Die Gruppen mit IMO-Score < 6 und 6, sowie PCI < 20 und > 20 unterscheiden sich nicht signifikant bzgl. PFS und OS (51).

Die Kombination von CA-125, PCI und IMO-Score gleichzeitig erhöht deutlich den positiven prädiktiven Wert. Der Tumorrest kann durch die genannte Kombination in bis zu 90 % der Fälle vorhergesagt werden (51).

Eine ähnliche Studie wurde 2018 von Lluca et al. präsentiert (82). Die multivariate Analyse zeigte in dieser Studie, dass das Alter, das Vorhandensein eines Tumorrests nach PCS und der PCI unabhängig voneinander signifikante prädiktive Faktoren bzgl. des postoperativen Überlebens sind. Patientinnen mit einem PCI > 10 zeigten in dieser Studie ein signifikant kürzeres Überleben als Patientinnen mit einem niedrigeren PCI.

Chéreau et al. (83) konnten einen statistisch signifikanten PCI Cut-off-Wert bestimmen, der Operabilität und Prognose bei Patientinnen mit fortgeschrittenem POC vorhersagen kann, dies war bei einem PCI von 10 der Fall.

Tentes et al. (76) beschreiben ein statistisch signifikant längeres 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit einem PCI < 10 im Vergleich zu Patientinnen mit PCI > 10. Zu vermerken ist, dass, in deren Kollektiven, die Patientinnen mit einem makroskopischen Tumorrest nach PCS ca. 50 % der Fälle ausmachen.

Elzarkaa et al. (77) haben überprüft, ob PCI Score, bzw. ob PCI Cut-off Wert das postoperative Ergebnis bei Patientinnen mit serösem POC vorhersagen können. Die konnten mithilfe einer ROC-Analyse des PCI einen Cut-off-Wert von 13 bestimmen (entsprechende Sensitivität und Spezifität liegen bei 80,6 % bzw. 45 %, $p = 0,05$). Die multivariate Analyse dieser Studie zeigte, dass eine suboptimale Zytoreduktion (Tumorrest > 1 cm) nach PCS das Auftreten eines Rezidivs und schlechteres Überleben vorhersagen können. Der PCI Score, bzw. PCI Cut-off-Wert von 13 in dieser Studie konnte CTR vorhersagen. Dieser Score ist aber kein Prädiktor bezüglich des Überlebens.

Für Patientinnen mit einem ersten platinsensiblen ROC ist der CA-125 kein statistisch signifikanter Prädiktor für einen Tumorrest. Frauen mit $CA-125 \leq 164,5$ U/ml haben eine längere PFS und OS (64).

Mahner et al. (80) berichten in ihrer Studie über die prädiktive Rolle von CA-125 bei ROC (bei SCS) und über eine Tumorfreiheit von 33 % bei den Patientinnen. Dabei wurde die prädiktive Rolle von CA-125 bzgl. des postoperativen Ergebnisses bei Patientinnen untersucht, die für eine SCS selektiert worden waren. Der mediane CA-125-Wert lag in der Studie bei 212 U/ml und war in 81 % der Fälle präoperativ erhöht. Laut dieser Studie hat CA-125 keine relevante Bedeutung bzgl. des postoperativen Ergebnisses. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass

die progressionsfreie Periode ($p = 0,047$) und ein minimaler Tumorrest nach SCS ($p = 0,027$) eine bedeutende Rolle bezüglich des Gesamtüberlebens haben.

Muallem et al. (81) haben den prädiktiven Wert des AGO-Scores für eine SCS untersucht. In dieser Studie konnte bei 61 % der Patientinnen, selektiert für eine SCS, eine komplette Tumorresektion erreicht werden. Die Rate der Patientinnen mit kompletter Tumorresektion erhöht sich auf 67 %, wenn man nur die Patientinnen mit einem positiven AGO-Score betrachtet. In der DESKTOP-III-Studie beschreiben du Bois et al. (59) dieselbe Resektionsrate von 67 %.

Harter et al. (74) haben nach prädiktiven Faktoren gesucht, die eine komplette Tumorresektion bei Patientinnen mit POC und ROC vorhersagen können (inklusive CA-125). In dieser Studie konnte CA-125 nicht als prädiktiver Faktor bzgl. einer CTR bestätigt werden.

Es wird nach prognostischen Faktoren gesucht, die das postoperative Ergebnis vorhersagen können. Die DESKTOP-Studien (I–III) haben bereits gezeigt, dass Patientinnen mit einem ersten und zweiten platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv mit positivem AGO-Score am meisten von einer SCS profitieren, im Vergleich zu Patientinnen mit einem negativen AGO-Score (30,57,58). Harter et al. (30) haben im Rahmen der DESKTOP-II-Studie festgestellt, dass der positive AGO-Score einen positiven prädiktiven Wert von 76 % und eine Spezifität von 53 % hat.

Es müssen weitere Studien durchgeführt werden, um präzise Prädikтивfaktoren bzgl. CTR, PFS und OS für POC- und insbesondere für ROC-Patientinnen zu finden, die die Therapieplanung verbessern können.

Die HELP-ER Studie ist eine aktuell an der Charité Berlin geführte sowohl retro- als auch prospektive internationale multizentrische Studie. Es wird die Bedeutung von präoperativ gemessenem HE4 bei ROC-Patientinnen mit einem ersten platinsensiblen Rezidiv untersucht. Ziel dieser Studie ist die Verbesserung des AGO-Scores mithilfe von CA-125 und HE4 bzw. die Entwicklung eines neuen Algorithmus, des sogenannten HELP-ER-Scores (84).

2.9 Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs_node.html. Stand: 27.12.2019.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Aufl. Berlin
3. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marmé F, Heimbach A, Prieske K, Richters L, Burges A, Neidhardt G, de Gregorio N, El-Balat A, Hilpert F, Meier W, Kimmig R, Kast K, Sehouli J, Baumann K, Jackisch C, Park-Simon TW, Hanker L, Kröber S, Pfisterer J, Gevensleben H, Schnelzer A, Dietrich D, Neunhöffer T, Krockenberger M, Brucker SY, Nürnberg P, Thiele H, Altmüller J, Lamla J, Elser G, du Bois A, Hahnen E, Schmutzler R. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017 Oct 20;12(10):e0186043. doi: 10.1371/journal.pone.0186043. PMID: 29053726; PMCID: PMC5650145.

4. Singer G, Güth U. Ovarialkarzinome – neue Aspekte in der Histopathologie, Molekularpathologie, Klinik und Therapie. *Ther Umsch.* 2017 Sep;74(4):181-189. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000902. PMID: 28950775.
5. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Christopher C, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, Roeb W, Agnew KJ, Stray SM, Wickramanayake A, Norquist B, Pennington KP, Garcia RL, King M-C, and Swisher E. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(44):18032–18037. doi: 10.1073/pnas.1115052108.
6. Menko FH, Ter Stege JA, van der Kolk LE, Jeanson KN, Schats W, Moha DA, Bleiker EMA. The uptake of presymptomatic genetic testing in hereditary breast-ovarian cancer and Lynch syndrome: a systematic review of the literature and implications for clinical practice. *Fam Cancer.* 2019 Jan;18(1):127-135. doi: 10.1007/s10689-018-0089-z. PMID: 29846880.
7. Krienberg R, du Bois A, Pfisterer J, Sabine Schindelmann, Schmalfeldt B. *Das Ovarialkarzinom.* Springer;2002. DOI: 10.1055/b-0034-19123. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-68857-0>.
8. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 4.0 März 2020. AWMF – Registernummer:032/0350, abrufbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LLOvarialkarzinom_Langversion_4.0pdf;letzter Zugriff:06.05.2020.
9. Gätje R, Eberle C, Scholz Ch, Lübke M, Solbach Ch, Muschel K, Kissler S, Siedentopf F, Weissenbacher T, Debus G, Schuhmacher I, Lato K, Sänger N. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*; Hrsg. 1. Auflage. Thieme; 2011. doi:10.1055/b-002-37762.
10. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103. doi: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1. PMID: 17161167.
11. Harter P, Pfisterer, J, Hilpert F, Sehoul, J, Lamparter C, Kerkmann M, du Bois A (2019). Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *FRAUENARZT*, 3|2020: S. 182-188.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2016) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0. AWMF-Registernummer: 032/0350L (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>).
13. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, Amso NN, Apostolidou S, Benjamin E, Cruickshank D, Crump DN, Davies SK, Dawney A, Dobbs S, Fletcher G, Ford J, Godfrey K, Gunu R, Habib M, Hallett R, Herod J, Jenkins H, Karpinskyj C, Leeson S, Lewis SJ, Liston WR, Lopes A, Mould T, Murdoch J, Oram D, Rabideau DJ, Reynolds K, Scott I, Seif MW, Sharma A, Singh N, Taylor J, Warburton F, Widschwendter M, Williamson K, Woolas R, Fallowfield L, McGuire AJ, Campbell S, Parmar M, Skates SJ. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*, Volume 387, Issue 10022, 5–11 March 201; Pages 918.
14. Karen H. Lu MD, Steven Skates PhD, Mary A. Hernandez MSN, Deepak Bedi MD, Therese Bevers MD, Leroy Leeds MD, Richard Moore MD, Cornelius Granai MD, Steven Harris MD, William Newland MD, Olasunkanmi Adeyinka MD, Jeremy Geffen MD, Michael T. Deavers MD, Charlotte C. Sun DrPH, Nora Horick MS, Herbert Fritsche PhD, Robert C. Bast Jr MD: A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer* 2013; 119:3454–3461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28183>.

15. Sehouli J. Primär- und Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms; *Trillium Krebsmedizin* 2020; 29(4).
16. Marchetti C, Ferrandina G, Cormio G, Gambino A, Cecere S, Lorusso D, De Giorgi U, Bogliolo S, Fagotti A, Mammoliti S, Narducci F, Bergamini A, Scollo P, Biglia N, Breda E, Tamberi S, Marinaccio M, Angioli R, Salerno L, Eusebi MC, Loizzi V, Scambia G, Panici PB. Brain metastases in patients with EOC: Clinico-pathological and prognostic factors. A multicentric retrospective analysis from the MITO group (MITO 19). *Gynecol Oncol* 2016; 143: 532–538. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.09.025>.
17. Nina Buttman-Schweiger, Klaus Kraywinkel. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkologe*; February 2019, Volume 25, Issue 2, pp 92–98.
18. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 80–7. CrossRef MEDLINE.
19. 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; 115: 1234–44. CrossRef MEDLINE.
20. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):943-53. doi: 10.1056/NEJMoa0908806. PMID: 20818904.
21. Muallem MZ, Sehouli J, Miranda A, Richter R, Muallem J. Total retroperitoneal en bloc resection of multivisceral-peritoneal packet (TROMP operation): a novel surgical technique for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 May;30(5):648-653. doi: 10.1136/ijgc-2019-001161. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32221020.
22. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim J-W, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, 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 und du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380(9):822-832. doi:10.1056/NEJMoa1808424. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380(9):822-832. doi:10.1056/NEJMoa1808424.
23. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ; ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):928-36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26115797; PMCID: PMC4648090.
24. Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, Bookman MA. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct;131(1):21-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.100. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23906656; PMCID: PMC3795907.

25. Olaparib|Lynparza™|86|2015; Pharmazeutische Zeitung. Letzte Aktualisierung: 13.05.2016.
26. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884.
27. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Kristensen G, Jakobsen A, Sagae S, Greven K, Parmar M, Friedlander M, Cervantes A, Vermorken J; Gynecological Cancer Intergroup. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):419-23. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182070f17. PMID: 21270624.
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
29. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, Harter P, Pignata S, Pujade-Lauraine E, Sehouli J, Vergote I, Beale P, Bekkers R, Calvert P, Copeland L, Glasspool R, Gonzalez-Martin A, Katsaros D, Kim JW, Miller B, Provencher D, Rubinstein L, Atri M, Zeimet A, Bacon M, Kitchener H, Stuart GC; Gynecologic Cancer InterGroup. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 May;21(4):771-5. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821bb8aa. PMID: 21543939.
30. 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 Feb;21(2):289-95. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd. PMID: 21270612.
31. Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Bühling KJ, Bahra M, Neuhaus P, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol*. 2010 Nov 1;102(6):656-62. doi: 10.1002/jso.21652. PMID: 20734422.
32. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;2010(6):CD007822. doi: 10.1002/14651858.CD007822.pub2. PMID: 20556785; PMCID: PMC4170993.
33. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):265-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.033. Epub 2008 Oct 19. PMID: 18937969.
34. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000 Jan 1;88(1):144-53. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000101)88:1<144::aid-cnrcr20>3.3.co;2-o. PMID: 10618617.
35. 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):1702-10. doi: 10.1245/s10434-006-9058-0. PMID: 17009163.

36. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote IB, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag DT, Ray-Coquard I. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl;abstr LBA5002). DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.lba5002 *Journal of Clinical Oncology* 30, no. 15_suppl.

37. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):4025]. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302-1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489.

38. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Lisysanskaya AS, Makhson AN, Rolski J, Gorbounova VA, Ghatage P, Bidzinski M, Shen K, Ngan HY, Vergote IB, Nam JH, Park YC, Lebedinsky CA, Poveda AM. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3107-14. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4037. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516432.

39. Pignata S, D. Lorusso, F. Joly, C. Gallo, N. Colombo, C. Sessa, A. Bamias, C. Pisano, F. Selle, E. Zaccarelli, G. Scambia, P. Pautier, M. O. Nicoletto, U. Giorgi, C. Dubot, A. Bologna, M. Orditura, I. Ray-Coquard, F. Perrone and G. Daniele. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol* 2018, 36 (Suppl) Abstract 5506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5506 *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 5506-5506.

40. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Mądry R, Christensen RD, Berek JS, Dørum A, Tinker AV, du Bois A, González-Martín A, Follana P, Benigno B, Rosenberg P, Gilbert L, Rimel BJ, Buscema J, Balsler JP, Agarwal S, Matulonis UA; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164. doi: 10.1056/NEJMoa1611310. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27717299.

41. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Epub 2017 Jul 25. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510. PMID: 28754483.

42. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6. Epub 2017 Sep 12. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1948. PMID: 28916367; PMCID: PMC5901715.

43. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Pignata S, Friedlander M, Baldoni A, Park-Simon T-W, Sonke GS, Lisyanskaya AS, Kim J-H, Filho EA, Vergote I, Rowe P, Pujade-Lauraine E. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl)Abstract 6002.
44. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981 Nov;68(5):1331-7. doi: 10.1172/jci110380. PMID: 7028788; PMCID: PMC370929.
45. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol.* 2001 Nov-Dec;22(6):348-66. doi: 10.1159/000050638. PMID: 11786729.
46. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem.* 2001 Jul 20;276(29):27371-5. doi: 10.1074/jbc.M103554200. Epub 2001 May 21. PMID: 11369781.
47. Bast RC Jr, Spriggs DR. More than a biomarker: CA125 may contribute to ovarian cancer pathogenesis. *Gynecol Oncol.* 2011 Jun 1;121(3):429-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.032. PMID: 21601106.
48. Comamala M, Pinard M, Thériault C, Matte I, Albert A, Boivin M, Beaudin J, Piché A, Rancourt C. Downregulation of cell surface CA125/MUC16 induces epithelial-to-mesenchymal transition and restores EGFR signalling in NIH:OVCAR3 ovarian carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2011 Mar 15;104(6):989-99. doi: 10.1038/bjc.2011.34. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21326240; PMCID: PMC3065274.
49. Comamala M, Pinard M, Theriault C, Matte I, Albert A, Boivin M, Beaudin J, Piche A and Rancourt C: Downregulation of cell surface CA-125/MUC16 induces epithelial to mesenchymal transition and restores EGFR signalling in NIH:OVCAR3 ovarian carcinoma cells. *Br J Cancer* 104(6): 989-999, 2011.
50. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, Zhou Q, Iasonos A, Paul H, Hosaka M, Aghajanian CA, Leitao MM Jr, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hricak H and Chi DS: A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimalcytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 134(3): 455-461, 2014.
51. 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.
52. Braicu EI, Fotopoulou C, Van Gorp T, Richter R, Chekerov R, Hall C, Butz H, Castillo-Tong DC, Mahner S, Zeillinger R, Concin N, Vergote I and Sehouli J: Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients. Results from the OVCAD study. *Gynecol Oncol* 128(2): 245-251, 2013.
53. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S and Beller U: Carcinoma of ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95(1): 161-192,2006.
54. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R and Gynecologic Oncology Group: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21(17): 3194-3200, 2003.

55. du Bois A1, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W and Pfisterer J; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(17): 1320-1329, 2003.
56. Pignata S, Cecere SC, du Bois A, Harter P and Heitz F: Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 28(8): viii51-viii56, 2017.
57. 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):1702-10. doi: 10.1245/s10434-006-9058-0. PMID: 17009163.
58. du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Gregg 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 and 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(15): 5501, 2017.
59. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Gregg S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel Ch, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim J-W, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghani S, Reinthaller A, Harter P. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020; 38: (Suppl) Abstract 6000.
60. Zivanovic O, Chi D, Zhou Q, Iasonos A, Makker V, Grisham RN, Konner JA, Diaz JP, Brown AK, Langstraat CL, Paroder V, Soldan K, Su K, Gardner GJ, Jewell EL, Long K, Tew WP, Lichtman SM, Sonoda Y, O'Ceirbhail RE. A randomized phase II trial of secondary cytoreductive surgery (SCS) +/- carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients (pts) with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol* 2020; 38: (Suppl) Abstract 6016. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6016 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 6016-6016.
61. Coleman RL, Spiritos NM, Enserro D, Herzog T, Sabbatini P, Armstrong DK, Kim J-W, Park S-Y, Kim B-G, J-H Nam, Fujiwara K, Walker JL, AC Casey, Secord AA, Rubin S, Chan JK, DiSilvestro P, Davidson SA, Cohn DE, Tewari KS, Basen-Engquist K, Huang HQ, Brady MF and Mannel RS. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(20):1929-1939. DOI: 10.1056/NEJMoa1902626.
62. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ and Skates SJ: Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 118(2): 280-288, 2011.
63. Muallem MZ, Parashkevova A, Almuheimid J, Richter R, Diab Y, Braicu EI and Sehouli J: Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 37: 3157-3161 (2017) doi:10.21873/anticancer.11674.
64. Parashkevova A, Sehouli J, Richter R, Dimitrova D, Braicu EI and Muallem MZ: Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 38: 4865-4870 (2018) doi:10.21873/anticancer.12799.

65. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, Ishibashi H, Sako S, Hirano M, Takao N, Yonemura Y. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1147-52. doi: 10.1245/s10434-013-3443-2. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24356799.
66. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):63-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285. Epub 2009 Nov 16. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1808. PMID: 19917863.
67. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, Di Filippo F, Giannarelli D, Vaira M, Valle M, Pilati P, Perri P, La Pinta M, Monsellato I, Guadagni F. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Feb;37(2):148-54. doi: 10.1016/j.ejso.2010.10.014. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21093205.
68. Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of Sugarbaker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Jan;25(1):135-44. doi: 10.1097/IGC.0000000000000327. PMID: 25423317.
69. Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2729-37. doi: 10.1245/s10434-014-4329-7. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25672560.
70. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W. "IMO"--Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms ["IMO"--intraoperative mapping of ovarian cancer]. *Zentralbl Gynakol*. 2003 Mar-Apr;125(3-4):129-35. German. doi: 10.1055/s-2003-41864. PMID: 12961105.
71. Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Gülten OO. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Jun 1;99(7):424-7. doi: 10.1002/jso.21288. PMID: 19365809.
72. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V and Hoskins WJ: The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 77(2): 227-231, 2000.
73. Mury D, Woelber L, Jung S, Eulenburg C, Choschzick M, Witzel I, Schwarz J, Jaenicke F and Mahner S: Prognostic and predictive relevance of CA.125 at primary surgery of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 137(7): 1131-1137, 2011.
74. Harter P, Hilpert F, Mahner S, Kommoss S, Heitz F, Pfisterer J and du Bois A: Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19(2): 14-17, 2009.
75. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Cortez A, Darai E, Rouzier R. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):178.e1-178.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.856. PMID: 20113693.
76. Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Feb;29(1):69-73. doi: 10.1053/ejso.2002.1380. PMID: 12559080.

77. 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 Jul;29(4):e47. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e47. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29770618; PMCID: PMC5981099.
78. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Iyer 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 Apr;145(1):27-31. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.020. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28209497; PMCID: PMC5387995.
79. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS and Farias-Eisner R: CA 125 levels are weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 13(2): 120-124, 2000.
80. Mahner S, Woelber L, Jung S, Eulenbug CZ, Ihnen M, Schwarz J, Sehouli J, Jaenicke F. Prognostic significance of CA-125 in the management of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma selected for secondary cytoreduction. *Anticancer Res*. 2009 Jul;29(7):2817-21. PMID: 19596967.
81. Muallem MZ, Gasimli K, Richter R, Almuheimid J, Nasser S, Braicu EI, Sehouli J. AGO Score As a Predictor of Surgical Outcome at Secondary Cytoreduction in Patients with Ovarian Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Jun;35(6):3423-9. PMID: 26026105.
82. Llucca 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 Jan;44(1):163-169. doi: 10.1016/j.ejso.2017.11.003. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29198495.
83. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Cortez A, Darai E, Rouzier R. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2): 178.e1-178.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.856. PMID: 20113693.
84. NOGGO e.V., Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für gynäkologische Onkologie (abgerufen am 10.02.2021). <https://www.noggo.de/studien/klinische-studien.html#firstElement>.
85. Staging Announcement: FIGO Cancer Committee *Gynecol Oncol* 25: 383, 1986.

3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Asya Parashkevova-Kika, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktiver und prognostischer Stellenwert des präoperativen CA-125 beim serösen primären und rezidivierenden Ovarialkarzinom/Predictive and prognostic value of preoperative CA-125 by serous primary und recurrent 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 und Resultaten 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. 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 Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; 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 26.03.2021

Unterschrift

4 Anteilserklärung

Asya Parashkevova-Kika hatte der folgende Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Mustafa Zelal Muallem*, Asya Parashkevova*, Jumana Almuheimid, Rolf Richter, Yasser Diab, Elena Ioana Braicu, Jalid Sehouli. „Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer“ Anticancer Research, 2017.

Beitrag im Einzelnen:

In Zusammenarbeit (geteilte Autorschaft) mit PD. Dr. med. Mustafa Zelal Muallem wurde unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Jalid Sehouli die Studie „Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer“ durchgeführt. Die Initiierung und die Konzeptionierung dieser Studie erfolgten unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jalid Sehouli aus der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF). Die Ausarbeitung der Studie erfolgte gemeinsam mit PD Dr. med. Mustafa Zelal Muallem, Prof. Dr. med. Elena Joana Braicu und Prof. Dr. med. Jalid Sehouli.

Die Doktorandin Asya Parashkevova-Kika beteiligte sich an der Studiendurchführung: Erhebung der primären Daten, Mitwirkung beim Aufbau des Artikels, bei der Korrektur, bei der Aktualisierung der Datenbank und bei der Manuskripterstellung. Asya Parashkevova-Kika hat Teil der Einführung vorbereitet, sowie teilweise über Materialien, Methoden, Ergebnisse und Zusammenfassung geschrieben. Die Erarbeitung des zur Publikation führenden Manuskripts sowie die Mitarbeit an der Revision und an der Umsetzung der Reviewer-Kommentare wurden gemeinsam mit PD. Dr. med. Mustafa Zelal Muallem durchgeführt. Aus den von Asya Parashkevova-Kika durchgeführten statistischen Auswertungen sind Tabelle 1 und Figur 1 entstanden.

Publikation 2: Asya Parashkevova, Jalid Sehouli, Rolf Richter, Desislava Dimitrova, Elena Ioana Braicu und Mustafa Zelal Muallem, „Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer“, Anticancer Research, 2018.

Beitrag im Einzelnen:

In Zusammenarbeit mit PD. Dr. med. Mustafa Zelal Muallem wurde unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Jalid Sehouli die Studie „Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer“ durchgeführt. Die Initiierung und die Konzeptionierung dieser Studie erfolgten unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Jalid Sehouli aus der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF).

Die Doktorandin Asya Parashkevova-Kika beteiligte sich an der Studiendurchführung: Erhebung der primären Daten, Manuskripterstellung (Einführung, Materialien und Methoden, Ergebnisse und Diskussion), Aufbau, Korrektur und Aktualisierung von Datenbank.

Aus der statistischen Auswertung von Asya Parashkevova-Kika sind die Tabelle 1 und Figuren 1, 2 und 3 entstanden.

Publikation 3: Mustafa Zelal Muallem, Jalid Sehouli, Rolf Richter, Aygun Babayeva, Khayal Gasimli, Asya Parashkevova, „Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer“, International Journal of Gynecological Cancer, 2019.

In Zusammenarbeit mit PD. Dr. med. Mustafa Zelal Muallem wurde unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Jalid Sehouli die Studie „Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer “ durchgeführt.

Die Doktorandin Asya Parashkevova-Kika beteiligte sich mit Mitwirkung bei der Erhebung der primären Daten, bei dem Aufbau, bei der Korrektur und der Aktualisierung der Datenbank, teilweise an der Manuskripterstellung (Teil der Einführung, Materialien und Methoden, Ergebnisse), sowie an der Literaturrecherche.

Aus der statistischen Auswertung von Asya Parashkevova-Kika ist Tabelle 1 entstanden.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Publikation 1: Mustafa Zelal Muallem*, Asya Parashkevova*, Jumana Almuheimid, Rolf Richter, Yasser Diab, Elena Ioana Braicu, Jalid Sehouli. „Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer“ Anticancer Research, 2017.

<https://doi.org/10.21873/anticanres.11674>

Publikation 2: Asya Parashkevova, Jalid Sehouli, Rolf Richter, Desislava Dimitrova, Elena Ioana Braicu und Mustafa Zelal Muallem, „Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer“, *Anticancer Research*, 2018.

<https://doi.org/10.21873/anticancerres.12799>

Publikation 3: Mustafa Zelal Muallem, Jalid Sehouli, Rolf Richter, Aygun Babayeva, Khayal Gasimli, Asya Parashkevova, „Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer“, International Journal of Gynecological Cancer, 2019.

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

8 Lebenslauf

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

9 Publikationsliste

1. 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. doi: 10.21873/anticancerres.11674. PMID: 28551658.

Impact factor von „Anticancer Research“ 2017: 1.865

2. Parashkevova A, Sehouli J, Richter R, Dimitrova D, Braicu EI, Muallem MZ. Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2018 Aug;38(8):4865-4870. doi: 10.21873/anticancerres.12799. PMID: 30061261.

Impact factor von „Anticancer Research“ 2018: 1.935

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.

Impact factor von „INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER“ 2019: 2.095

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. med. Jalid Sehouli, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. (syr) Mustafa Zelal Muallem und Prof. Dr. med. Elena Ioana Braicu, die mich mit exzellentem Fachwissen und Geduld begleitet haben. Danke für die hervorragende Betreuung, für das Vertrauen und die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. medic. Rolf Richter für die sehr freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Statistik.

Nicht zuletzt möchte ich Frau Dr. Desislava Dimitrova meinen Dank äußern, die meine Arbeit durch ihre Anregungen positiv beeinflusst hat.

Ein großer Dank geht an das gesamte TOC-Team und Frau Monika Mentze für die nette und konstruktive Zusammenarbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld und ihren Zuspruch während des Studiums und der Anfertigung dieser Doktorarbeit.