Aus dem
Charité Centrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalmedizin und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie –
Campus Virchow Klinikum
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli

# Habilitationsschrift

## Multimodale Konzepte beim Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom: Aktuelle Aspekte und neue Perspektiven

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Robert Armbrust**

**Eingereicht:** **Juli 2023**

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

**1. Gutachterin:** **Prof. Dr. Bahriye Aktas, Leipzig**

**2. Gutachterin:** **Prof. Dr. Beyhan Ataseven, Detmold**

## INHALTSVERZEICHNIS

**Abkürzungsverzeichnis ..... 2**

**Einleitung ..... 3**

*Ätiologie sowie aktuelle Algorithmen in der Diagnose des Ovarialkarzinoms ..... 5*

Pathogenese ..... 5

Aktuelles in der Diagnosestellung ..... 6

*Neuartige zielgerichtete Therapien und Einführung des Drei-Säulen Konzepts beim Ovarialkarzinom ..... 7*

*Operative Therapieverfahren des primären und rezidivierenden Ovarialkarzinoms ..... 10*

Operation bei Erstdiagnose ..... 10

Operative Therapien beim Ovarialkarzinomrezidiv ..... 14

Optimale Patientenselektion ..... 15

*Lebensqualität bei Patientinnen mit primären und rezidivierenden Ovarialkarzinom ..... 17*

*Fragestellungen ..... 18*

**Eigene Arbeiten ..... 21**

**Diskussion ..... 72**

*Multimodales Management beim Ovarialkarzinom: ..... 73*

*Aktueller Stellenwert von Erhaltungstherapien..... 74*

*Operative Therapiekonzepte beim Ovarialkarzinomrezidiv ..... 78*

*Potenzielle, Lebensqualität assoziierte Aspekte als Prognose relevante Faktoren81*

*Perspektiven ..... 83*

**Zusammenfassung ..... 85**

**Literaturverzeichnis..... 87**

**Danksagung ..... 94**

**Eidesstattliche Erklärung..... 95**

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|---|
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie |
| BRCA | Breast Cancer gene |
| CA 125 | Cancer Antigen 125 |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| HE 4 | Humanes Epididymis Protein 4 |
| HRD | Homologous recombination deficiency |
| LNE | Lymphonodektomie |
| NOGGO – | Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie |
| OS | Overall Survival bzw. Gesamtüberleben |
| PARP | Poly(ADP-ribose)-Polymerasen |
| PFS | Progression free survival bzw. Progressionsfreies Überleben |
| QLQ-C30 | Quality of Life questionnaire C30 |
| ROMA | Score Risk of Ovarian Malignancy Algorithm |
| SGO | Society of Gynecologic Oncology |

# EINLEITUNG

Das primäre Ovarial-, Tuben oder Peritonealkarzinom, im Folgenden zusammengefasst als Ovarialkarzinom, ist aktuell mit einer Inzidenzrate von 7.300 Neuerkrankungen pro Jahr die vierthäufigste gynäkologische Krebserkrankung und stellt die häufigste Todesursache von gynäkologischen Malignomen dar. (1). Neuere Analysen aus Europa zeigen zwar eine minimal fallende, aber weitestgehend stabile Sterbe- sowie Inzidenzrate der Erkrankung (2): Die altersstandardisierte Mortalitätsrate in Deutschland für 2022 beträgt gegenwärtig geschätzt 4.25 im Gegensatz zu 5.33 für die Jahre 2005-2009. Die Gründe hierfür sind unterschiedlich und sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt weiter Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die absoluten Überlebensraten des Ovarialkarzinoms haben sich in den letzten Jahren durch signifikante Fortschritte der operativen und systemischen Therapie deutlich verbessert; trotzdem liegt aktuell die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien bei lediglich 30%. Im sog. Frühstadium rechnet man mit signifikant höheren Überlebensraten von über 90%, welches allerdings aufgrund einer in der Regel späten Diagnosestellung nur für einen geringen Teil der Patientinnen zutrifft (3, 4).

Die Erkrankung war über lange Zeit charakterisiert durch eine infauste Prognose mit frühen, therapieresistenten Rezidiven und einem eingegrenzten Spektrum an zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten. Die „Szene“ des Ovarialkarzinommanagements hat sich allerdings in den letzten zwei Jahrzehnten signifikant nachhaltig verändert. Nahezu das gesamte multimodale Spektrum der Diagnostik, Therapie und Nachsorge hat sich in der letzten Dekade auf multiplen Ebenen verbessert: Operationstechniken, systemische Ansätze (klassische Zytostatika, zielgerichtete- sowie Immun-Therapien) und Erhaltungstherapiekonzepte (5, 6). Bemerkenswert im Rahmen dieser Entwicklung war unter anderem auch die Geschwindigkeit in der Rekrutierung und Auswertung aktueller Studiendaten (z.B. in der SOLO-1 Studie) und wie rasch die Ergebnisse dann auch zu Empfehlungen in der Zulassung und dann auch Implementierung geführt haben.

Diese Entwicklungen brachten allerdings parallel neue, komplexe Herausforderungen für Ärztinnen, Ärzte sowie Patientinnen zugleich. Darüber hinaus haben sich neuartige Fragestellungen formuliert wie:

-Wie gestaltet sich das optimale präoperative Assessment einer Patientin mit einem primären Ovarialkarzinom?

- Welche Auswirkungen können Symptome im Rahmen der Diagnosestellung haben?

- Inwiefern sollte das operative Procedere auf Basis der Erkenntnisse der LION-Studie in Bezug auf die systematische Lymphonodektomie bzw. im Rezidiv im Zusammenhang mit den DESKTOP III Daten angepasst werden?

- Welche Patientin ist wann, wie und für welche Therapie geeignet?

- Welche Patientin ist für welche Art von Erhaltungstherapien geeignet und wie sollte der diagnostische Algorithmus formuliert werden?

- Lässt sich der Effekt dieser neuartigen Konzepte anhand von „real-world“ Daten schon abbilden?

- Wie effizient ist die Erfassung über klinische Krebsregister und Zertifizierungsmechanismen?

- Inwiefern finden die Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen zu QoL Parametern sowie PROMs Eingang in die Konzeption neuerer Studien und in den klinischen Alltag?

- Wie lassen sich Patientinnen noch besser in aktuelle Studienkonzepte einbinden?

Verschiedene Aspekte dieser neuartigen Algorithmen und kontroversen Aspekte sollen im Rahmen der hier gezeigten Publikationen bzw. Habilitationsschrift erörtert werden und zugleich neue klinische aber auch wissenschaftliche Perspektiven aufzeigen.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung und komplexen Aspekte, werden zunächst die Grundzüge in der aktuellen Diagnostik, Therapie und Nachsorge dargestellt, bevor auf die eben genannten Aspekte und spezifischen Fragestellungen dieser Arbeit eingegangen wird.

# ÄTIOLOGIE SOWIE AKTUELLE ALGORITHMEN IN DER DIAGNOSE DES OVARIALKARZINOMS

## PATHOGENESE

Trotz signifikanter Fortschritte in dem Verständnis um die Entstehung sowie der Pathophysiologie des Ovarialkarzinoms, existieren keine etablierten Screening- oder Früherkennungsmethoden, sodass weiterhin ein Großteil der Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (7, 8).

Das Ovarialkarzinom stellt eine heterogene Erkrankung dar; trotzdem lässt sich die Karzinogenese aktuell in zwei große Kategorien einteilen: den sog. Low-grade versus dem häufigeren High-grade Pfad. Bei Ersterem liegt häufig ein langsameres Wachstum zu Grunde welches durch einen schrittweisen Mutationsprozess z.B. über sog. Borderline-Tumore des Ovars entstehen kann (9). Im Gegensatz dazu, findet sich beim high-grade Karzinom eher keine solche Vorläuferläsion. Darüber hinaus sind high-grade Tumoren gekennzeichnet durch ein aggressives Wachstum sowie eine schnelle Metastasierung. Hier liegt auch eine deutlich höhere genetische Instabilität vor.

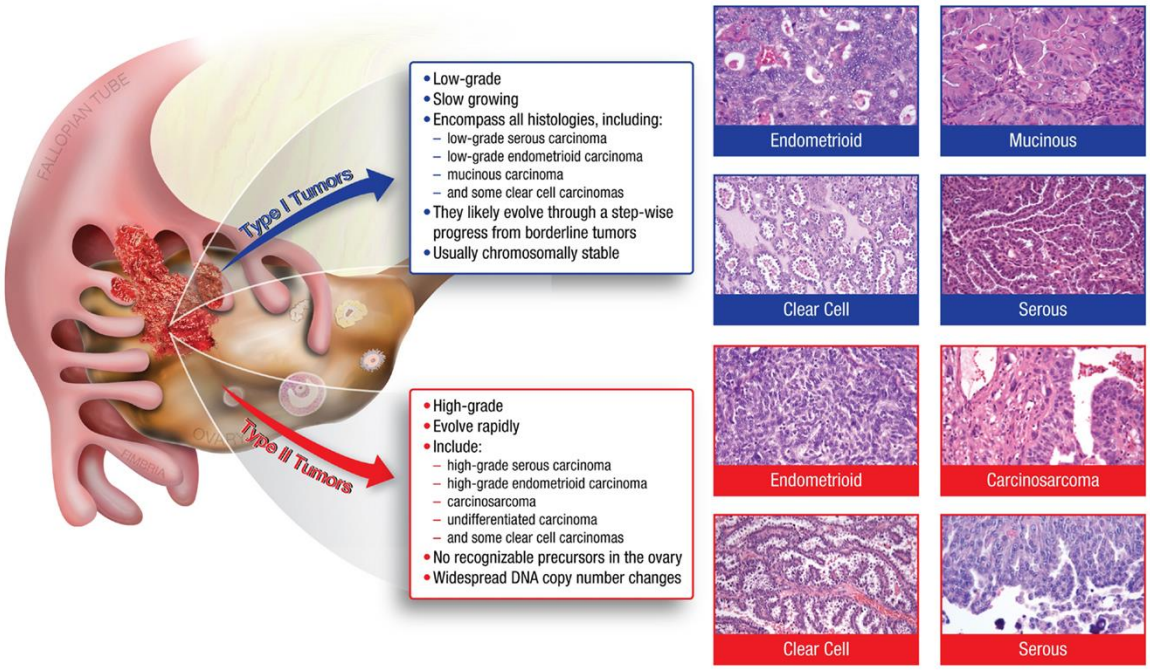


Abb. 1: Aktuelles Verständnis Modell in der Karzinogenese des Ovarialkarzinoms sowie den dazu assoziierten pathologischen Subtypen. Aus: “Modeling high-grade serous carcinoma: how

converging insights into pathogenesis and genetics are driving better experimental platforms” von P.M. Jones und Ronny Drapkin (10)

In den meisten Fällen entstehen Ovarialkarzinome aus drei Gewebe- bzw. Zelltypen. Die allermeisten davon entwickeln sich aus einer epithelialen Komponente, bei dem Rest handelt es sich um Tumoren die aus Keimzellen oder Keimstrangzellen entstehen (11). Die epithelialen Tumoren werden aktueller Einteilungen zufolge nochmals in Typ 1und 2 Tumore unterschieden. Dahinter werden nochmals unterschiedliche histologische Typen vermehrt, Details dazu sind in Abb. 1 als Übersicht aufgeführt.(9, 12-15). Im klinischen Alltag finden sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle seröse high-grade Karzinome.

## AKTUELLES IN DER DIAGNOSESTELLUNG

Aufgrund der Heterogenität der Symptome sowie häufig verzögerter Diagnosemaßnahmen werden aktuell schätzungsweise 60% aller Patientinnen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium mit intraabdomineller, meist peritonealer Metastasierung erstdiagnostiziert. Die korrekte präoperative Diagnose ist dabei weiterhin herausfordernd. Letztlich ist dabei im Falle einer neu aufgetretenen Raumforderung im kleinen Becken bzw. im Adnexbereich entscheidend zwischen malignen und benignen Entitäten differenzieren zu können. Davon hängt nicht nur die richtige Therapiewahl ab, sondern auch, in welche Richtung die weitere Diagnostik geht und wo der Ort der Behandlung sein wird. Wissenschaftliche Daten zeigen beispielsweise, dass Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, die von spezialisierten Gynäko-Onkologen behandelt werden eine bessere Prognose haben, als wenn sie von allgemeinen, nicht spezialisierten Gynäkologen oder gar Allgemeinchirurgen therapiert worden wären (16, 17).

Grundsätzlich besteht, neben der ausführlichen Anamnese, vor allem auch in Bezug auf eine familiäre Belastung, die Untersuchung bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer malignen, gynäkologischen Erkrankung aus den folgenden Schritten:

- Klinische Untersuchung und Evaluierung des Allgemein- und Ernährungszustands
- Durchführen einer Spekulumuntersuchung der Vulva, Vagina und Portio sowie der bimanuellen Palpation

- Transvaginale Ultraschallsonografie zur Beurteilung des Uterus, der Adnexe sowie des kleinen Beckens inkl. der Harnblase, des Douglasraumes sowie der Beckenwände
- Transabdominale Ultraschall-Untersuchung zur orientierenden Beurteilung der Nieren sowie der ableitenden Harnwege und der Oberbauchorgane inkl. der Leber sowie Milz

Darüber hinaus hilft die Bestimmung von Biomarkern zur Differenzierung benigner und maligner Ovarialtumoren. Dabei handelt es sich aktuell vor allem um die Marker CA125 sowie HE4, aus deren Kombination sich im Rahmen eines besonderen mathematischen Algorithmus der sog. ROMA Score (risk of malignancy algorithm) bilden lässt (18). Dieser weist eine hohe Sensitivität von über 90% aus, allerdings bei einer Spezifität von 75% (18). In einer jüngst publizierten Arbeit unserer Klinik wurde nun der Nutzen der Kombination aus Ultraschall und dieser Biomarker an 965 Patientinnen untersucht. Hierbei konnte erneut bestätigt werden, dass zusätzlich zu der Ultraschalluntersuchung die Bestimmung der Biomarker CA125 und HE4 vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren eine hohe diagnostische Genauigkeit hat, und auch bei prämenopausalen Patientinnen z.B. als Differenzierung zur Endometriose (3). Auf Basis dieser Ergebnisse zeigen diese Marker auch in der Diagnose des Rezidivs vielversprechende positive Trends in aktuellen klinischen Studien (19).

## NEUARTIGE ZIELGERICHTETE THERAPIEN UND EINFÜHRUNG DES DREI-SÄULEN KONZEPTS BEIM OVARIALKARZINOM

In den letzten zwei Jahrzenten hat sich nahezu das gesamte Spektrum der Therapie des Ovarialkarzinoms novelliert. Den Anfang dieser Entwicklung stellt sicherlich die Einführung des Konzepts der sog. Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Systemtherapie mit der Zulassung von Bevacizumab in der Firstline Therapie nach Platinbasierter Chemotherapie dar: Die EU-weite Zulassung erfolgte hier auf Basis zweier randomisierter Phase-III-Studien (20, 21), die einen PFS-Vorteil zeigen konnten.

Einen weiteren Meilenstein stellt die Einführung der PARP-Inhibitoren dar. Obwohl das Ovarialkarzinom meist sporadisch auftritt, wird ein Zusammenhang zu einer hereditären BRCA 1 oder 2 Mutation immer häufiger beobachtet (22). Diese Gene codieren für einen Reparaturmechanismus von Doppelstrangbrüchen der DNA,

welcher maßgeblich durch das Enzym Poly(ADP-ribose)-Polymerase, kurz PARP, bestimmt wird. Der Einsatz beim Ovarialkarzinomrezidiv konnte zunächst im Rahmen von drei internationalen Phase-III-Studien eindrucksvoll mit einem deutlichen PFS-Vorteil belegt werden. Dies wurde initial nur für Patientinnen mit einer nachgewiesenen BRCA 1/2 Mutation untersucht, später aber auch für Patientinnen ohne belegt (23). Aktuell stehen zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidiv drei PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib und Rucaparib) zur Verfügung, welche alle ein ähnlich gutes Ergebnis in Bezug auf die Überlebensdaten zeigen, mit allerdings unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil (23-25). Die Substanz Rucaparib ist aktuell allerdings aufgrund des Konkurses der Firma Clovis nicht erhältlich.

Der positive Nutzen der PARP-Inhibitoren in der First Line Therapie konnte zuletzt ebenso eindrucksvoll gezeigt werden: Die ersten Ergebnisse dazu brachte die randomisierte Phase-III-Studie SOLO 1: Hier wurde der Einsatz des PARP Inhibitors Olaparib in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und einer nachgewiesenen BRCA 1 und/oder 2 Mutation im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie untersucht. Bereits in den ersten Analysen konnte ein deutlicher Benefit im PFS beobachtet werden mit einer Reduktion des Risikos der Progression um 70% (26). Im Jahr der Erstellung dieser Habilitationsschrift wurden auch die 5 Jahres Follow-up Daten publiziert mit sehr beeindruckenden Ergebnissen (27). Das mediane progressionsfreie Überleben war hier 56 Monate im Vergleich zu 13.8 Monaten in der Placebogruppe bei einer Therapiedauer von 24 Monaten. Dies führte dann prompt zur Zulassung des Medikaments in der First-line als Erhaltungstherapie für Patientinnen mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation. Ungefähr zur gleichen Zeit wurde darüber hinaus aber auch der Einsatz der PARP-Inhibitoren unabhängig vom BRCA bzw. HRD-Status untersucht: So wurde im Rahmen des SGO-Kongresses 2020 eine Subgruppenanalyse der letztlich zur Zulassung von Olaparib+Bevacizumab in der Firstline Therapie führenden PAOLA-1 Studie präsentiert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Kombination einer Erhaltungstherapie Olaparib + Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Status das PFS unabhängig vom Operationszeitpunkt und Operationsausgang mit und ohne makroskopischen Residualtumor einer alleinigen Bevacizumab Therapie bei HRD- positiven Patientinnen überlegen ist. Der PFS Benefit war allerdings bei makroskopischer Komplettresektion am größten (HR 0-47 - der

Prozentsatz von progressions-freien Patientinnen nach 2 Jahren betrug 69% unter Olaparib + Bevacizumab vs. 43% im Kontroll-Arm) (28). In einer weiteren Studie konnte ein signifikanter Vorteil im PFS auch für Niraparib gezeigt werden. Der positive Nutzen war hier sogar unabhängig vom BRCA oder HRD Status beobachtet worden (29). Für den bereits oben erwähnten dritten PARP Inhibitor Rucaparib wurde erst im Jahre 2022 der Einsatz in der First Line Therapie durch die sog. „ATHENA-MONO“ Studie in einer randomisierten Phase III Studie belegt, hier ebenso unabhängig vom BRCA oder HRD-Status (30). Ergänzend sollte hier aber erwähnt werden, dass zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Schrift noch keine EU weite Zulassung für Rucaparib vorlag, die Substanzen Olaparib und Niraparib aber bereits über eine solche verfügten. Ebenso ist aufgrund der Insolvenz Meldung des produzierenden Pharmakonzerns davon auszugehen, dass die Substanz Rucaparib den Markt in dieser Form verlassen wird.

Die Ergebnisse dieser den Therapiestandard veränderten Substanzen führten unter anderem zur Etablierung des sog. Drei-Säulen Konzepts in der Therapie des Ovarialkarzinoms, bestehend aus Operation, Systemtherapie und Erhaltungstherapie (31), siehe auch Abb. 2. Dieses Modell sollte die aktualisierte Grundlage in der Therapie des Ovarialkarzinoms darstellen. Nichtsdestotrotz bestehen weiter auch offene Punkte wie beispielsweise die Reihenfolge die Therapiesequenz betreffend oder auch die Zusammensetzung der Medikamente. Alle Aspekte werden im Rahmen verschiedener aktuell laufender Studien untersucht.

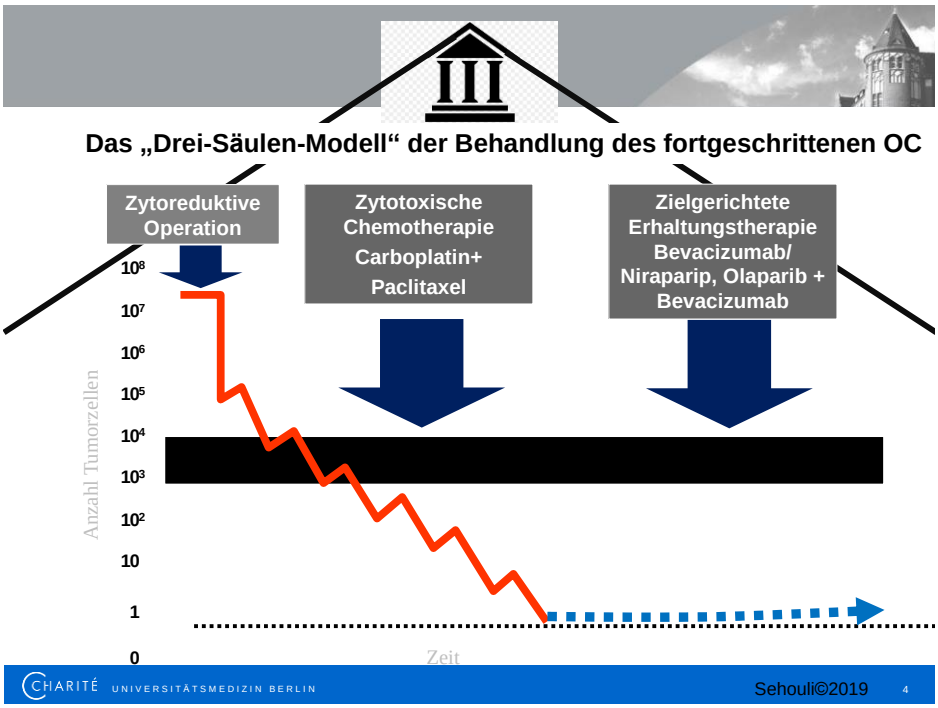


Abb. 2: Darstellung des sog. „Der-Säulen-Modells“ in der Therapie des primären und rezidivierenden Ovarialkarzinoms (Copyright Sehouli 2019).

## OPERATIVE THERAPIEVERFAHREN DES PRIMÄREN UND REZIDIVIERENDEN OVARIALKARZINOMS

Trotz signifikanter Fortschritte in der medikamentösen Therapie stellt die Operation nach wie vor eine der entscheidenden Therapiesäulen sowohl in der Primär-als auch in der Rezidiv-Situation dar.

### OPERATION BEI ERSTDIAGNOSE

Der Wert der primären Operation ist mehrfach: Sie stellt zum einen die Grundlage für das korrekte FIGO Staging dar, zum anderen hat sie unmittelbaren Einfluss auf die Prognose (6). Während es sich in den frühen Stadien bis FIGO IIA mehrheitlich um Komplettierungs- sowie Staging-Operationen handelt mit dem primären Ziel den kompletten Tumor intakt zu entfernen ohne Tumorspillage, ist das Ziel der Operation beim fortgeschrittenen Karzinom die maximale Tumorreduktion (32). Sollten sich keine Tumorresiduen intraabdominell nach standardisierter Exploration und Resektion feststellen lassen, so spricht man von einer makroskopischen Komplettresektion. Falls Residuen zurückbleiben, sollte die Einteilung nach dem Tumorrest mit einem max. Durchmesser 1-10mm oder >10mm beschrieben werden.

Bei einer Mehrzahl der Operationen kommt es zu multiviszeralen Eingriffen (siehe auch Abb. 3), die ein interprofessionelles und hoch spezialisiertes Team benötigen. Neuere mono- und multizentrische Analysen der letzten Jahre konnten demonstrieren, dass der postoperative Tumorrest der entscheidendste Prognosefaktor ist (33).

Die Qualität der Operation wird vor allem durch die Erfahrung und das Training des operierenden Teams geprägt (6, 33). Somit kann durch die Operation direkt Einfluss auf die Prognose und den weiteren Krankheitsverlauf genommen werden, da sich die Effekte der Ersttherapie auch auf weitere Linien auswirken. Nichtsdestotrotz sind immer auch die klinische Gesamtsituation und die Expertise und infrastrukturelle Ressourcen des gesamten Zentrums entscheidend für den Therapieerfolg. Insbesondere ein präoperatives Risiko- und Fragilitätsassesment könnten wesentlich zur Reduktion der postoperativen Morbidität und Mortalität beitragen (34).

Die Operation im Frühstadium sollte die folgenden Schritte beinhalten (32): Inspektion und Exploration der gesamten Abdominalhöhle inkl. Becken mit beiden Adnexen, Uterus und Beckenperitoneum, parakolische Rinnen beiderseits, den gesamten Dünndarm vom Treitz´schen Band bis zur Ileocoecalklappe sowie den gesamten Dickdarm, das gesamte Mesenterium bis zur Mesenterialwurzel, beide Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus und minus inklusive der Bursa omentalis und des Foramen epiploicums sowie paraaortale und pelvine Lymphknotenstationen. Diese umfassende Exploration ist notwendig, da ein Upstaging, z.B. durch positive Lymphknoten oder peritoneale Absiedlungen im Oberbauch, maßgebliche Konsequenzen für die adjuvante Therapie hat. In den frühen Stadien sollte also neben einer Salpingoovariektomie, einer Hysterektomie, einer Omentektomie, Peritonealbiopsien und einer Zytologie auch eine systematische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie erfolgen, bei letzterer finden sich in knapp zwei Drittel vermeintlich früherer Stadien vermeintlichen Frühstadien finden sich Lymphknotenmetastasen und weitere Metastasen (35). Die Präparation sollte nervenschonend erfolgen mit Erhalt der Becken- und retroperitonealen Nervenbündeln wie der Plexus hypogastricus superior et inferior (siehe Abb. 4) um die Morbidität zu senken (43). Die Qualität des Stagings sollte nicht durch einen fertilitätserhaltenden Ansatz kompromittiert werden.

Aufgrund der peritonealen Ausbreitungswege bei fortgeschrittenen Tumoren ist häufig eine Resektion von Dünn-oder Dickdarmteilen notwendig, schätzungsweise in 30-50%

der Fälle (36-38). In der überwiegenden Zahl handelt es sich hier um Sigma- bzw. Rektumresektionen mit konsekutiver Descendorektostomie, um eine makroskopisch vollständige Entfernung des Tumors zu erreichen unter gleichzeitigem Erhalt der Darmkontinuität (39-41). Für die adäquate Exposition ist eine Längslaparatomie von der Symphyse bis zum Xiphoid notwendig die radikale Resektionstechniken im gesamten Abdomen erlaubt. Die Kompartment- basierte Präparation großer tumorbefallener Organe bzw. Organstrukturen bildet das Grundprinzip dieser Operationen und basiert auf der Eigenschaft des Ovarialkarzinoms meist die anatomischen Grenzen zu respektieren, so dass eine retroperitoneale und extraperitoneale Präparation sehr gut möglich ist.

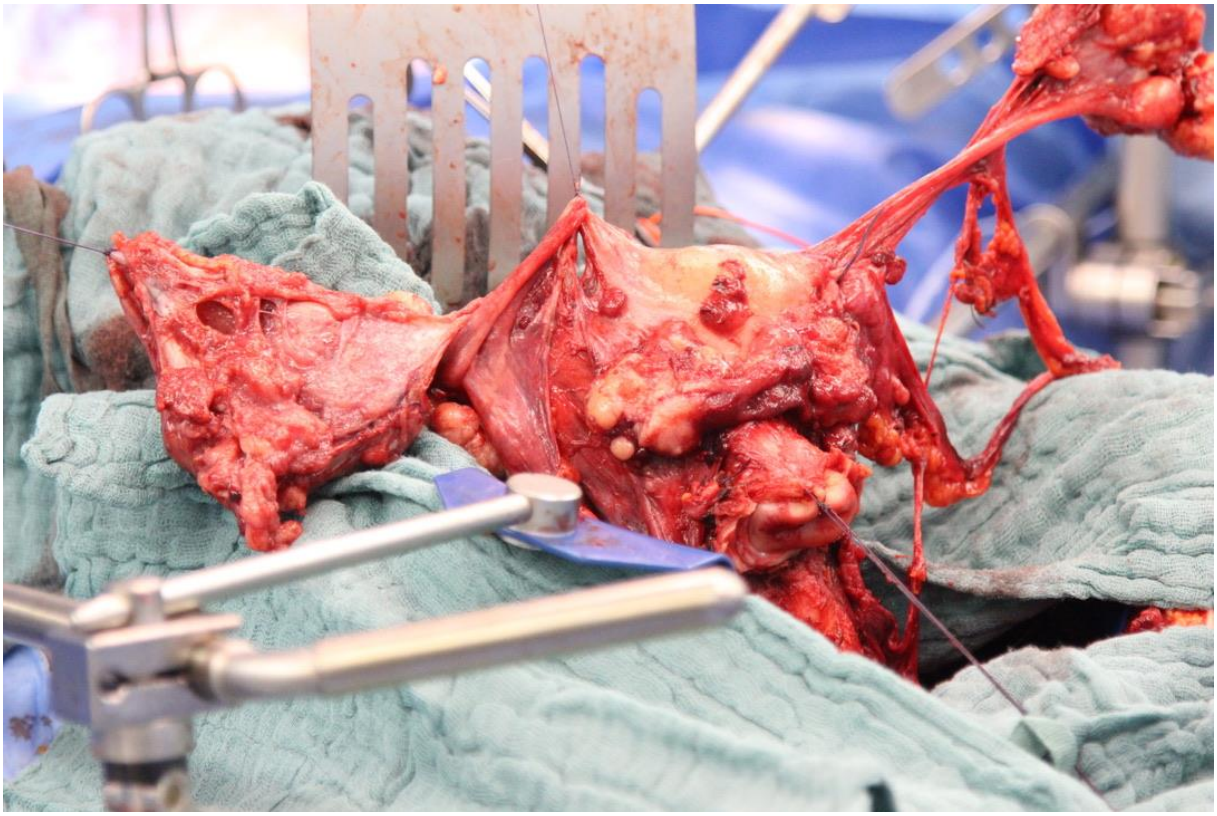

Abb 3.: En bloc Resektion beim primären Ovarialkarzinom mit Uterus, Adnexe bds., inkl. Sigma/Rektum, Blase und Douglasperitoneum (Sehouli & Armbrust 2022)

Beim primären fortgeschrittenen Ovarialkarzinom galt über einen langen Zeitraum die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) als essenzieller Bestandteil der Operation mit einem angenommenen therapeutischen Benefit. Dies war allerdings häufig mit erhöhten kurz- und langfristigen postoperativen Komplikationen assoziiert wie z.B. Ileus, Organverletzung, Lymphödem, Lymphozelen und Lymphorrhoe. Durch die in Deutschland initiierte und erfolgreich durchgeführte

LION-Studie konnte hingegen im Rahmen eines prospektiv randomisierten Designs demonstriert werden, dass die systematische LNE unauffällig erscheinender Lymphknoten keinen therapeutischen Wert hat und gleichzeitig mit einem signifikant erhöhten Komplikationsprofil assoziiert ist. (42). Aus diesem Grund ist die systematische LNE beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht mehr Bestandteil der nationalen und internationalen Leitlinien und eine LNE sollte nur im Falle von bulky Lymphknoten erfolgen als Teil der Zytoreduktion.

Nichtsdestotrotz gibt es auch weiterhin offene Fragen beispielsweise zum richtigen Zeitpunkt der primären Operation. Das neoadjuvante Therapiekonzept wird zunehmend international verbreitet in einem Versuch die operative Radikalität und somit die Morbidität zu reduzieren, wobei es immer noch unklar bleibt, ob es nicht hierdurch zu einer Verschlechterung des onkologischen Outcomes kommt. Algorithmen zur Identifizierung der optimalen Operationskandidatinnen für Primär- versus Intervalloperation sind noch nicht gut definiert und die präoperative Evaluierung und Stratifizierung der Patientinnen bleibt noch sehr subjektiv und abhängig von der Philosophie, Überzeugungen und Training des Operateurs aber auch von den infrastrukturellen Ressourcen vom jeweiligen Zentrum. Das gesamte onkologische Konzept soll immer im Zentrum aller Therapieentscheidungen bleiben, um das bestmögliche Outcome für die Patientin zu erreichen (34).

Gegenwärtig wird in den internationalen Leitlinien dem neoadjuvanten Therapiekonzept eine Rolle für Patientinnen mit reduziertem Allgemeinzustand und/oder inoperablem Tumordisseminierungmuster gegeben (43, 44) und sollte deswegen hauptsächlich bei Kontraindikation zur Operation in Erwägung gezogen

werden.

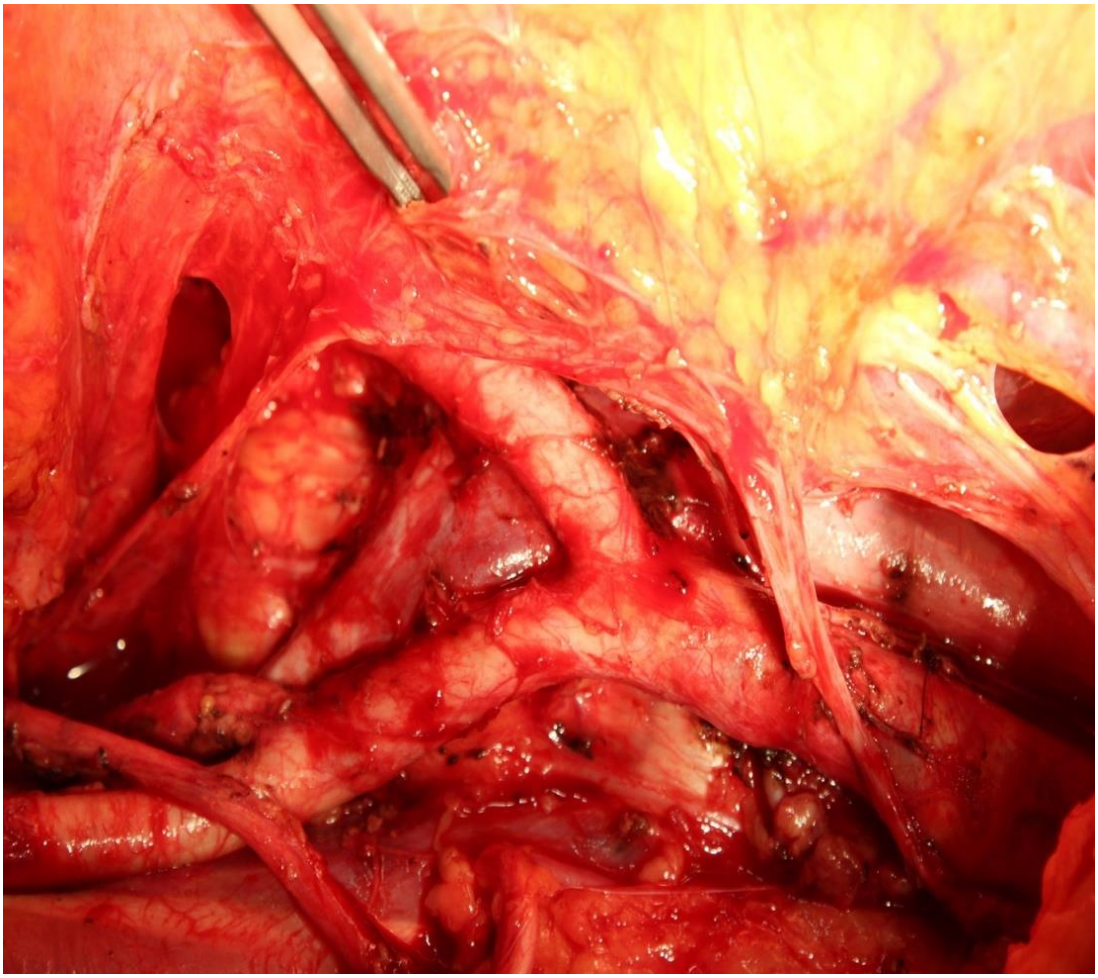

Abb. 4.: Nervenschonende systematische Lymphonodektomie (LNE) mit Darstellung und Schonung des Plexus hypogastricus (Sehouli & Armbrust 2020).

## OPERATIVE THERAPIEN BEIM OVARIALKARZINOMREZIDIV

Die Standardtherapie des Ovarialkarzinomrezidivs stellte lange die alleinige Systemtherapie dar. Ergebnisse von Studien, die den Stellenwert einer Operation untersucht haben, waren meist auf niedrigem Evidenzniveau oder zeigten nur positive Ergebnisse in Subgruppenanalysen (45, 46). Aus einzelnen retrospektiven Arbeiten konnte aber bereits unter bestimmen Voraussetzungen ein guter Effekt vermutet werden. Die sog. DESKTOP Studienreihe, initiiert von der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Gynäkologischen Onkologie (AGO), untersuchte in einem mehrstufigen Prozess prospektiv diese Fragestellung. In der DESKTOP I Studie wurde zunächst das Operationsziel identifiziert und ein erstes Modell zur Prädiktion der Operabilität entworfen (der sog. AGO-Score), welches dann in der DESKTOP II Studie erfolgreich validiert wurde. Mit den Ergebnissen der prospektiv randomisierten

DESKTOP III Studie konnte letztlich ein signifikantes Überlebens Benefit für Patientinnen mit platinsensiblem Ovarialkarzinomrezidiv gezeigt werden, sofern hier auch eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte und die Patientinnen für den sog. AGO-Score positiv, also vorselektiert waren (47).

Neben dem Nutzen für die Überlebensparameter PFS und OS haben allerdings operative Verfahren auch einen zunehmenden Nutzen zur tumorbedingten Symptomkontrolle. Aufgrund des häufig peritonealen Ausbreitungsmusters beim Ovarialkarzinomrezidiv habe viele Patientinnen eine akute oder chronische Passage Störung des Magen-Darm-Traktes. Diese malignitätsbedingte Form des Ileus stellt eine herausfordernde Situation dar, da sie mit einer hohen Morbidität und Mortalität sowie erhebliche Reduktion der Lebensqualität einhergehen kann. Es stehen mittlerweile mehrere Therapieverfahren zur Auswahl, welche allerdings bisher wenig systematisch untersucht worden sind. Die operative Intervention sollte für die Fälle reserviert werden wo nicht-operative endoskopische und interventionelle Palliationsverfahren ausgeschöpft wurden. Im Vordergrund stehen hier die Einführung von duodenalen oder gastric-outlet Stents oder perkutanen Gastrostomien (PEG). Die Auswahl des Verfahrens hängt von der Symptomkonstellation ab, sowie den Wünschen und onkologischen Reise der Patientin aber auch von den technischen Schwierigkeiten, die bei solchen Verfahren die Hauptlimitation darstellen. Manche Verfahren wie z.B. PEGs gehen oft mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität einher, da z.B. eigentlich keine Nahrungsaufnahme mehr per os möglich ist und auch Medikamente in Tablettenform nicht verabreicht werden können. In einer ersten kleineren Fallserie konnte bereits gezeigt werden, dass die Operation als sog. „Ileus-Operation“ für bestimmte Patientinnen geeignet sein kann und einen Benefit gegenüber einer konservativen Therapie darstellen kann (48). Hauptmorbidität stellt hier das Kurzdarmsyndrom dar, die mit dem Bedarf einer lebenslangen total parenteralen Ernährung einhergeht. Aus dem Grund sollten die Patientinnen präoperativ umfassend aufgeklärt werden und die Indikationsstellung als sehr restriktiv angesehen werden mit adäquater Selektion.

### OPTIMALE PATIENTENSELEKTION

Aufgrund des meist peritonealen Ausbreitungsmusters die multiviszerale Resektionstechniken erforderlich machen, und auch die hohe Last an operativen und systemischen Vortherapien, tragen operative Maßnahmen in der primär- als auch

Rezidivsituation eine nicht zu unterschätzende Komplikationsrate. Mit der Einführung der ERAS-Konzepte (ERAS= Enhanced Recovery) konnte bereits gezeigt werden, dass sich die Komplikationsrate großer abdominal chirurgischer Eingriffe signifikant senken lässt sowie die Dauer des Klinikaufenthalts sinkt (49). Dies konnte auch in der Gynäkologie belegt werden, was auch zur Etablierung standardisierter ERAS-Protokolle führte (50). Entscheidend ist hierbei allerdings, dass eine große Adhärenz der Maßnahmen des ERAS-Protokolls bestehen muss, um die gewünschten Effekte zu erreichen. Diese sollte bei ca.70% liegen. Nichtsdestotrotz existieren bisher nur wenige Daten zum Ovarialkarzinom (51). Neuere Untersuchungen der letzten Jahre konnten hingegen zeigen, dass nicht nur präoperative Marker einen Hinweis geben können für das gehäufte Auftreten von Komplikationen, sondern dass sich auch präoperativ durch physikalische und andere Maßnahmen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes erreichen lässt. Es gibt erste Hinweise, dass diese sog. Prähabilitation auch signifikant zur Reduktion operationsassoziierter Morbidität und Mortalität beitragen kann (34). Der Stellenwert der Prähabilitation wird aktuell in der vom Innovationsfond geförderten bizentrischen prospektiven Studie KORE-INNOVATION an der Charité und am Klinikum Essen Mitte evaluiert. Einen Überblick über die Maßnahmen zeigt Abb. 5.

Darüber hinaus ist es in den letzten Jahren gelungen, Leitlinien zum optimalen perioperativen Management zu erstellen (52, 53).

Eine optimale Patientinnen-Selektion sowie ein präoperatives Fragilitätsassesment sollten zwingend neben histologischen und weiteren Staging-Untersuchungen zur Routinediagnostik von Ovarialkarzinompatientinnen dazugehören.

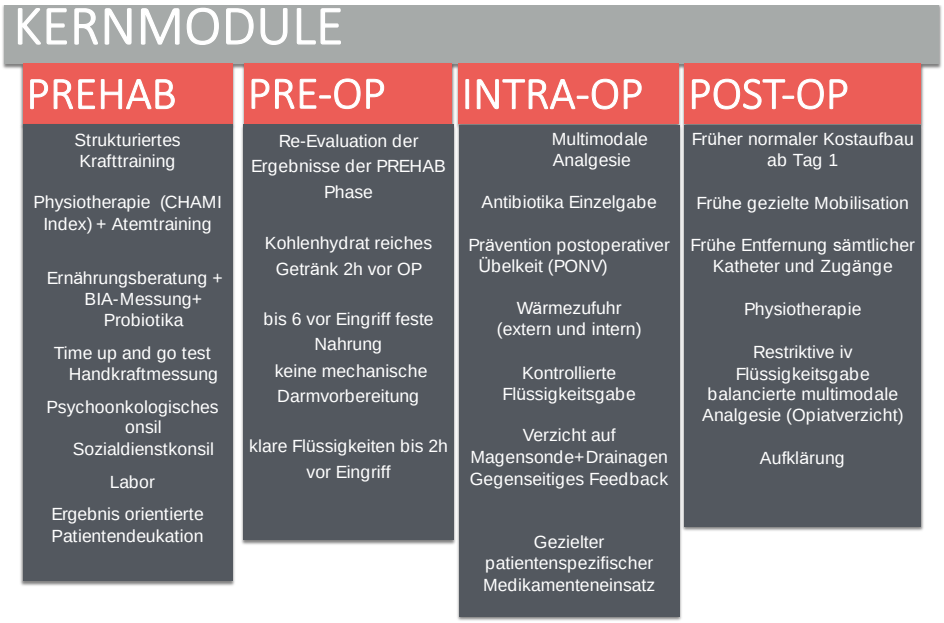


Abb. 5: Kernmodule der prospektiv randomisierten Studie zur Prähabilitation im Rahmen der KORE-Studie (34), Copyright Armbrust & Sehouli 2018.

## LEBENSQUALITÄT BEI PATIENTINNEN MIT PRIMÄREN UND REZIDIVIERENDEN OVARIALKARZINOM

Das Ovarialkarzinomrezidiv stellt eine komplexe und herausfordernde Erkrankungssituation dar, wobei die individuelle Prognose einzelner Patientinnen stark variiert und von vielen Faktoren abhängig ist. In der Mehrzahl der Fälle bestimmen dabei vor allem klinische Faktoren wie das platinfreie Therapieintervall, die Art der Vortherapien, der BRCA-Status, histologische Faktoren sowie der Allgemeinzustand (z.B. anhand des ECOG-Status oder des Karnofsky Index) die Therapieentscheidung (54, 55). Nichtsdestotrotz, konnte bereits in den 80er Jahren gezeigt werden, dass bestimmte Lebensqualitätsfaktoren unabhängige Risikofaktoren verschiedener Krebserkrankungen sein können und einen unmittelbaren Effekt auf die Prognose haben (56, 57). Wissenschaftlich etabliert sind mittlerweile verschiedene Messinstrumente im Sinne von Fragebögen und Parametern zur Erfassung der Lebensqualität: vorrangig für das Ovarialkarzinom sind hier der EORTC-QLQ C30 Fragebogen sowie der FACT-G bzw. FACT-Ovarian zu nennen. So konnte für beide bereits demonstriert werden, dass einzelne Elemente oder auch der QLQ C-30 Summenscore starke Prädiktoren für die Mortalität waren (58, 59). Diese Effekte wurden allerdings bei verschiedenen Karzinomentitäten beschrieben, wohingegen die

Daten spezifisch in Bezug auf das Ovarialkarzinom konkurrierende Ergebnisse zeigten (60, 61). Dies liegt scheinbar vor allem an der Heterogenität der verschiedenen Kohorten, da z.T. primäre und rezidivierende Ovarialkarzinome gemeinsam in die Auswertung eingeschlossen worden sind. Unabhängig davon stellt auch das Kollektiv der Rezidivierende Ovarialkarzinome eine an sich sehr heterogene Patientinnen Gruppe dar, die oft multipel vortherapiert und voroperiert ist. Eine weitere Erklärung für die Inkonsistenz könnte auch die Interkorrelation verschiedener QoL-Faktoren sein, was auch die Identifikation einzelner prädiktiver Faktoren erschwert.

Neben dem Wissen um den Nutzen und die Bedeutung der Prädiktion von Lebensqualität in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ovarialkarzinoms ist bisweilen nicht gelungen, dies in einzelne prädiktive Marker oder gar in einen Score zu überführen, welcher auch prospektiv in Studien eingesetzt werden kann. Somit bleibt die Wahl der Therapie oft „lediglich“ auf klinische Parameter beschränkt oder orientiert sich am globalen Allgemeinzustand. Hier existiert also definitiv eine diagnostische Lücke.

## FRAGESTELLUNGEN

Aufgrund der zum Teil völlig neuartigen und Standards- verändernden neuen Therapien des Ovarialkarzinoms sahen wir es als Notwendigkeit an, das gesamte Spektrum in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge neu zu beleuchten und auch die bisherige Therapielandschaft zu evaluieren. Als besonders beeindruckend und wichtig seien hier die Ergebnisse der PAOLA sowie SOLO 1 Studie zu nennen zum Einsatz von Olaparib in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms. Hier konnte ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden für Patientinnen mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinom mit einem pos. BRCA oder HRD-Status, was in der Historie des Ovarialkarzinoms nahezu einmalig ist, da die Studie auch für das OS designt und gepowert war.

Ebenso war nach Zulassung der neuen Substanzen unklar, wie sie sich im klinischen Alltag etablieren und mit welchen zusätzlichen Herausforderungen und klinischen Komplikationen zu rechnen ist. Die Einführung des sog. Drei-Säulen Modells und der damit einhergehenden Erhaltungstherapien brachten komplexere Therapiesequenzen mit sich (31). Auch das Nebenwirkungsprofil und die Überwachung der Patientinnen hat sich dadurch revolutioniert und nachhaltig verändert. So dauert die

Erhaltungstherapie mit Bevacizumab 15 Monate mit einer einmal monatlichen Infusion und die der PARP-Inhibitoren mind. 24 Monate (in Form von oraler Medikation). Obwohl das Nebenwirkungsprofil verglichen mit konservativen Chemotherapeutika milder ist, können beispielsweise durch Bevacizumab hypertensive Krisen ausgelöst werden (62). Auch eine schlechtere Wundheilung sowie Spontanperforationen des Magen-Darm-Traktes werden beschrieben. Neben den Zulassungsstudien fehlten bisher sog. „real-world“ Daten zum Einsatz von Bevacizumab als erstes verfügbares Medikament in der Erhaltungstherapie.

Außerdem gibt es bisher in Deutschland wenige bis keine Erfahrungen aus klinischen Krebsregisterdaten zur Qualität der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ovarialkarzinoms. Zwar existiert seit mehreren Jahren das Projekt „Qualitätssicherung-Ovar“ der AGO, die über mehrere Phasen und Jahre die Qualität der Therapie erfasst und analysiert; eine strukturierte Erfassung auf Bundes- oder Länder Ebene existiert hingegen nur in Bayern sowie in Berlin und Brandenburg. Die Aussagekraft und letztlich klinisch und wissenschaftliche Bedeutung solcher nationalen Register bleibt kontrovers diskutiert, weswegen wir es unter anderem als notwendig ansahen, hier eine Analyse durchzuführen.

Darüber hinaus ist in diesem Zusammenhang auch das Zertifizierungssystem über die DKG zu nennen mit ebenso standardisierten und festgelegten Qualitätsindikatoren. Auch in der Diskussion um die Weiterentwicklung der Versorgungsstruktur der gynäkologischen Onkologie in Deutschland können Ergebnisse von Registerdaten hilfreiche Ergebnisse mit sich bringen.

Insbesondere aber das Ovarialkarzinomrezidiv bleibt eine sehr herausfordernde Erkrankungssituation. Zwar gilt dies als palliative hoch komplexe Erkrankungssituation, das progressionsfreie Überleben variiert allerdings zwischen 12-18 Monaten für das platinresistente Rezidiv bis hin zu mehreren Jahren für die platinsensitive Situation. Bisherige Studien haben sich dabei häufig auf Überlebensfaktoren wie das Progressionsfreie oder Gesamtüberleben konzentriert und Patienten- orientierte Faktoren wie die Lebensqualität entweder gar nicht oder nur teilweise erfasst. In einer der hier aufgeführten Arbeiten wurde die prognostische Bedeutung spezifischer QoL Parameter untersucht und ihr Einfluss auf das Überleben analysiert. Darüber hinaus existierten bisher wissenschaftliche Publikationen im Umgang mit einem malignitätsbedingten mechanischen Ileus aufgrund einer meist

fortgeschrittenen Peritonealkarzinose. Da es sich hier aber um ein sehr häufiges Symptom handelt, wurde dieser Aspekt ebenso untersucht.

In der Folge werden nun die fünf wichtigsten und zusammenhängenden Publikationen als Zusammenfassung sowie im Originaltext dargestellt.

*Patients' perspectives towards malignant ascites: results of a prospective observational trial regarding expectations, characteristics, and quality of life-a study of the North-Eastern-German Society of Gynecological Oncology*

**Robert Armbrust**, Carolin Neeb, Peter Thuss-Patience, Diana Lüftner, Klaus Pietzner, Hanno Riess, Gülten Oskay-Öczelik, Rolf Richter, Maren Keller, Jalid Sehouli.

Arch Gynecol Obstet 2019 May;299(5):1385-1389. doi: 10.1007/s00404-019-05071-6

Bei malignem Aszites handelt es sich um eine abnormale Ansammlung intraabodmineller Flüssigkeit im Rahmen fortgeschrittener meist gastrointestinaler oder gynäkologischer Tumoren. Ein Großteil der Patientinnen mit einem primären, aber auch rezidivierenden Ovarial-, Tuben oder Peritonealkarzinom weist dieses Symptom auf. Trotz der klinischen Signifikanz und Häufigkeit von malignem Aszites haben sich die meisten wissenschaftlichen Arbeiten auf die Pathophysiologie sowie das Management konzentriert. Ziel dieser Arbeit war es vor allem Patient-reported-outcomes von Patientinnen mit malignem Aszites zu erfassen sowie die Patientenperspektive gegenüber dem klinischen Management zu untersuchen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag hierzu lediglich eine wissenschaftliche Arbeit vor.

Die Studie wurde konzipiert als prospektive Observationsstudie mittels eines standardisierten Fragebogens, welcher durch ein interdisziplinäres Council (bestehend aus Patientinnen, Pflegepersonal, Ärztinnen und Ärzten und Psychologen) erstellt worden ist, koordiniert durch die Nord-Ost-Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO).

Insgesamt konnten 125 Patientinnen und Patienten untersucht werden, ein Großteil der Befragten hatte ein Ovarialkarzinom (68,8%), 13,6% litten unter einem gastrointestinalen Tumor. Knapp die Hälfte aller Patienten hatten malignen Aszites im Rahmen der Erstdiagnose ihrer Erkrankung und litten unter abdominellen Schmerzen. Unsere Studie konnten eindrucksvoll zeigen, dass maligner Aszites einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hat. Als wichtigste Einflussfaktoren konnten das

Vorhandensein eines abdominellen Spannungsgefühls sowie eine insgesamte Mobilitätseinschränkung ermittelt werden. Ebenso konnte durch unsere Analyse gezeigt werden, dass die Informationsquellen über Aszites stark variieren und somit auch ein Informationsdefizit dieses wichtigen Symptoms ermittelt werden konnte. Diese Erkenntnisse helfen nicht nur in der Diagnose und Therapie des malignen Aszites, sondern zeigen auch die Notwendigkeit der Verbesserung der Patientenedukation und -information. Des Weiteren sollten auch die bisher verwendeten, aber nicht Krebsspezifischen Fragebögen, wie der hier der EORTC QLQ-C30, überarbeitet und auf Grundlage solcher Ergebnisse verbessert werden.

Der maligne Aszites ist Ausdruck eines peritonealen Befall-Musters. Dies ist auch beim Wiederauftreten eines der häufigsten Probleme und führt zu einem malignitätsbedingten Ileus, was im Zentrum der folgenden Arbeit stand.

Archives of Gynecology and Obstetrics (2019) 299:1385–1389
https://doi.org/10.1007/s00404-019-05071-6

GYNECOLOGIC ONCOLOGY

# Patients' perspectives towards malignant ascites: results of a prospective observational trial regarding expectations, characteristics and quality of life—a study of the North-Eastern-German Society of Gynecological Oncology

Robert Armbrust[1,3] · C. Neeb[1] · P. Thuss-Patience[2] · D. Lüftner[2] · K. Pietzner[1,3] · H. Riess[2] · G. Oskay-Özcelik[1,3] · R. Richter[1] · M. Keller[3] · J. Sehouli[1,3]

Received: 23 August 2018 / Accepted: 28 January 2019 / Published online: 5 March 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**Abstract**

**Purpose** Malignant ascites (MA) is a frequent and common symptom in (gyneco-) oncological patients. The present trial evaluated and assessed patients' characteristics, clinical features and the possible influence of MA on QoL measurements.

**Methods** A prospective observational trial was conducted from Oct 2013 until Nov 2016. Therefore an interdisciplinary questionnaire was developed. Overall 250 patients with histological confirmed MA were included with different cancer entities (gynecological, gastrointestinal). The correlation of MA caused symptoms and QoL measurements was assessed using Kendall's tau b. Multivariable logistic regression models were applied to analyze the risks of symptoms or severe limitation in daily activities.

**Results** 125 questionnaires could be analyzed. The majority of patients with MA had diagnosis of ovarian cancer (68.8%) and were under current cancer treatment (57.6%), mostly chemotherapy. Over 50% reported abdominal tension as major symptom, around 56% of the patients had MA when cancer was firstly diagnosed. Regression analysis showed that patients with MA above 2l were significantly more likely to be harmed in everyday activities. However, the age, gender, type of malignancy and the current treatment (chemotherapy vs. no chemotherapy) had no significant influence.

**Conclusion** MA has a significantly impact on QoL measurements in cancer patients and might influence everyday activities including basic needs like eating, walking and body care. There is a high need for more information and education of patients with MA

**Keywords** Malignant ascites · Ovarian cancer · Gastrointestinal cancer · Quality of life

## Purpose

Malignant ascites (MA) (10%) is an abnormal accumulation of fluid in the abdomen as a result of cancer and frequent in several malignancies including gastrointestinal and advanced gynecological cancers [1, 2]. The most common primary site is ovarian, fallopian and peritoneal cancer with 38%: MA occurs in around 89% of patients with FIGO stage II/III. The majority of women with ovarian cancer (OC) are not diagnosed until the disease is in an advanced stage FIGO III or IV, which significantly increases the risk of recurrence and early death because there is no effective screening approach for this disease [3–5]. However, symptoms are often non-specific including abdominal, urinary or pelvic pain and affects quality of life of the patients. Frequently

✉ Robert Armbrust
robert.armbrust@charite.de

1 Department of Gynecology With Center for Oncological Surgery, Charité European Competence Center for Ovarian Cancer, University Hospital Charité Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

2 Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, University Hospital Charité Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

3 North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO), Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

reported symptoms of MA include anorexia, abdominal bloating, dyspnea and respiratory distress, fatigue, insomnia and abdominal pain [6, 7]. MA is also related with poor prognosis in cancer patients and limited palliative options [4].

Clinical management of large volumes of ascites can be a major problem, and the majority of patients are subjected to frequent aspirations and placement of drainages to temporarily relieve the symptoms [2, 7–14]. However, research on malignant ascites was mainly focused on pathophysiology, feasibility and its prognostic and predictive role [15, 16]. Nonetheless, little is known about patient-reported outcomes and the patient's perspectives about the clinical management. These aspects are especially important facing the challenging treatment of ascites as a main goal in palliative disease situation.

Until now, there is only one published trial dealing with Quality of life (QoL) Scores regarding different drainage techniques [17]. Despite this trial, patient-reported data are missing. Therefore, we initiated this survey about patients' perspectives and expectations as well as QoL measurements. Furthermore, we wanted to assess incidence and clinical features of patients' gynecological malignant ascites.

## Material and methods

The questionnaire was developed by an interdisciplinary scientific advisory council and coordinated by the NOGGO study group (North-Eastern-German Society of Gynecological Oncology). Besides brief information on the purpose and the content of the survey, the questionnaire contains 38 items and is divided into two parts. The questions were developed based on an interprofessional workshop with patients, nurses, physicians and psychologists, an intensive literature search and have been tested in a pilot phase in ten patients with ovarian cancer regarding understanding and reproducibility.

The survey was conducted from October 2013 to November 2016 after approval by the local national ethic committees ("Ethikkomission Charité Universits-Hospital Berlin, applicant number EA2/102/13). The questionnaire was anonymous and its completion takes 5–10 min. Written informed consent was given by all participants in the trial.

Inclusion criteria were: histologically confirmed cancer with ascites, age ≥ 18 years, ability to read and understand adequately German.

The first part deals with basic information about the patient and his/her disease, including age, gender, body weight, height, type of cancer, date of initial diagnosis, surgical intervention, first appearance of ascites/MA, current physical/medical condition and type of ongoing therapy. The second part of the questionnaire deals with the patients' disorders due to MA, such as loss of appetite, pain, dyspnea, fatigue, insomnia, abdominal tension, edema, nausea, movement restriction/mobility disabilities. Moreover, the influence of MA on everyday life/activities like personal hygiene, eating/drinking, sexuality, walking and shopping is questioned. Furthermore, the patients were asked if they needed a punction/drainage of MA to experience relief, whether the punction was painful or accompanied by complications and if/what kind of therapy they received dealing with MA. Mainly, we asked the patients about the significance of a therapeutic success for their quality of life and for their expectation of life. The last section of the questionnaire contains questions about the patients' sources of information. Most questions could be answered as multiple choices or as free text. Three questions could be answered on a 5-point scale.Our questionnaire was developed to identity the patient's expectations and preferences not to measure the QoL of the patients.

### Statistical analysis

Data are presented as frequency and rate. The correlation of ascites-related symptoms and daily activities was analyzed using Kendall's tau b. Multivariable logistic regression models were applied to analyze the risks of symptoms or severe limitation in daily activities. All analyzes were carried out with IBM® SPSS® Statistics 23 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, Illinois, USA). All significances reported were two tailed at a level of 5%.

## Results

Overall 125 (113 female, 12 male) patients were included in the analysis. Over two-third were diagnosed with ovarian cancer (68.8%) and had current symptoms due to ascites when fulfilling the questionnaire. 13.6% have been diagnosed with gastrointestinal malignancies. Detailed information about patients' characteristics are summarized in Table 1.

At the time of questioning, 57.6% of the patients were under current cancer treatment. Sources for knowledge about ascites differed widely, for detailed information see Table 2.

Primary type of treatment mostly included chemotherapy in 64.1%, but also immunotherapy in 23.1% as well as surgery in 12.8%. Nearly half of the patients reported that MA was diagnosed after consultation due to acute symptoms; whereas in 26.4% and 30% MA was seen within consultation for treatment planning or routine follow-up.

Around 56% of the patients had MA when cancer was firstly diagnosed, also 57% of the patients reported symptoms. Most common symptom was abdominal tension with 83.6%; other major symptoms are summarized in Fig. 1. This

**Table 1** Summary of the age characteristics, type of cancer and currently reported symptoms of the asked patients ($N=125$)

| | Percent |
|---|---|
| Age | |
| 18–40 | 5.6 |
| 41–60 | 48.4 |
| 61–80 | 42.4 |
| 81–90 | 3.2 |
| Type of cancer | |
| Pancreatic cancer | 2.4 |
| Breast cancer | 4.8 |
| Ovarian cancer | 68.8 |
| Liver cancer | 0.8 |
| Stomach cancer | 10.4 |
| Other | 6.4 |
| Current symptoms | |
| Yes | 58.4 |
| No | 41.6 |

**Table 2** Sources for knowledge about ascites as reported by the patients

| | *n* | Percentage |
|---|---|---|
| No information at all | 31 | 24.8 |
| Physicians general | 88 | 70.4 |
| General practitioner | 18 | 14.4 |
| Medical oncologist | 38 | 30.4 |
| Gynecologist | 32 | 25.6 |
| Internet | 26 | 20.8 |
| Other | 6 | 17.6 |
| Flyer-information leaflet | 16 | 12.8 |
| Other patients | 6 | 4.8 |

figure describes the symptoms with the highest impact on patients' well-being, especially abdominal tension (35.2%) and general activity/mobility disabilities (37.1%). Symptoms like heartburn (3.8%), dysuria and nausea (5.7%) seem to have the lowest impact.

If MA drainage was necessary or indicated, it was done in the majority of cases in the hospital and not in an outpatient environment. In 74% of the cases, more than 2 l were drained. Procedure-associated complication rate was generally low: in two cases, severe bleeding at the skin incision was reported and in another two cases, bowel perforation. Most of the patients did not report severe pain (79.2%). More than half felt fast and good relief of the symptoms (52.6%). However, in 66.4%, MA occurred again and patients reported again symptoms.

Multiple logistic regression analysis showed that patients with estimated ascites volume > 2l were more likely to report symptoms generally. However, the age, gender, type of malignancy and the current treatment (chemotherapy vs. no chemotherapy) had no significant influence. Patients with MA volume above 2l reported significantly more abdominal tension, loss of appetite, dyspnea, general weakness, pain and were emotionally more distressed.

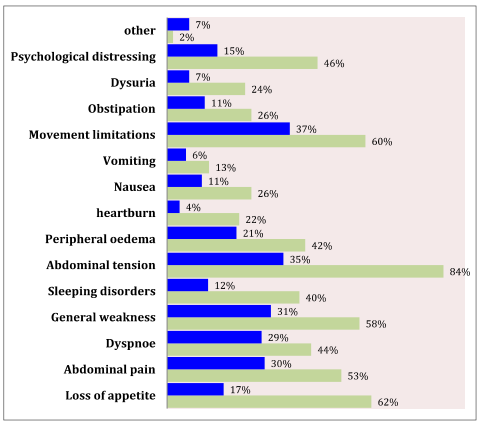


**Fig. 1** Results of the symptoms caused by ascites: The blue bars indicate most common symptoms of malignant ascites as reported by the patients. The green bars show the percentage of the reported symptoms having the highest impact according to the patients

Patients were also asked about the impact of ascites on daily activities and quality of life parameters. Bivariate correlation analysis showed that patient-reported symptoms due to ascites were significantly influenced in everyday activities which included: eating and drinking, sexual activity, walking, shopping and personal hygiene/body care. To better distinguish between light/moderate and severe/very severe influence, multiple logistic regression analysis was performed. This analysis showed that patients with MA above 2l were significantly more likely to be harmed in everyday activities (see also Table 3 and following). Patients > 70 years reported higher impact on daily eating/drinking ($p=0.039$; OR 0.03; 95% CI 0.001–0.083) on shopping ($p=0.021$; OR 0.015; 95% CI 0.001–0.95) and walking ($p=0.047$; OR 0.015; 95% CI 0.00–0.71). There was no influencing factor on sexual activities associated with MA. Nearly all patients reporting dyspnea, weakness, sleeping disorders and MA Volume below and above 2l were significantly more likely being less able to do walks or go shopping (for more details see Table 3).

## Discussion

In this prospective observational trial, we demonstrated the significance of malignant ascites for the quality of life in cancer patients. Our data showed that in nearly half of the

**Table 3** Impact of ascites on the daily life activities walking and shopping and the correlation to reported symptoms

| | Sig. | Odds Ratio | Lower 95% CI | Upper 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| (a) Walking | | | | |
| Ascites vol > 2l | 0.029 | 19.28 | 1.34 | 275.92 |
| General reported symptoms | 0.024 | 13.24 | 1.40 | 124.57 |
| Dyspnea | 0.04 | 31.13 | 1.17 | 828.27 |
| Weakness | 0.037 | 12.74 | 1.16 | 140.02 |
| (b) Shoping | | | | |
| Ascites vol > 2l | 0.086 | | | |
| Dyspnea | 0.071 | 32.10 | 0.73 | 1394.02 |
| General reported symptoms | 0.023 | 123.83 | 1.92 | 7983.30 |
| Weakness | 0.021 | 84.07 | 1.96 | 3591.61 |

Analysis shows significant influence on walking (a) and shopping (b) if patients report general symptoms, dyspnea and weakness

patients, MA was already found at the first medical consultation due to acute symptoms like abdominal tension. An intervention like MA drainage led to a satisfying relief of the symptoms; however, two-third of the patients reported a recurrence of discomfort due to MA.

Despite the fact that malignant ascites can influence substantially the quality of life of the patients, only few studies address this issue. At this point, there is only one published trial regarding quality of life scores in cancer patients with MA with several tumor types, including ovarian and gastric cancer, comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone [17]. In this study, the punction-free survival was defined as the primary objective. Patients were divided into two groups answering the EORTC QLQ-C30 questionnaire dealing with QoL in cancer patients with MA. In conclusion, the decrease in the QoL score was more rapid in the group of patients receiving paracentesis alone compared to the second group who received catumaxomab in addition. Our questionnaire was developed to identity the patient´s expectations and preferences not to measure the QoL of the patients. Compared to our questionnaire, in this trial, the EORTC QLQ-C30 form was used which is not specifically dealing with QoL in patients with malignant ascites but cancer in general. Therefore, the questions also do not aim to identify the actual influence of MA in patients' everyday life. Our trial has shown that malignant ascites has a special significance for cancer patients. As shown in Fig. 1, the symptoms with the highest impact on the deterioration of QoL were abdominal tension (35.2%) and general activity/mobility disabilities (37.1%). Also, more than half of the patients felt instant and satisfying relief of the symptoms after paracentesis of MA (52.6%).

The EORTC QLQ-C30 only asks the patients in general about their overall quality of life during the past week. However, our focus laid on the importance of MA during daily life and we were able to demonstrate that patients reported a significant influence of MA on everyday activities like eating, drinking, sexual activity, walking, shopping and personal hygiene/body care.

In addition, our trial showed that the patients' source of knowledge about MA differed widely (Table 2). Most of the patients learned about MA from their medical oncologist or gynecologist (30.4% vs. 25.6%). The Internet was also a commonly used medium for research (20.8%). These data implicate that we need to improve the communication and exchange of information to explain MA and its consequences better to the patients.

## Limitations

Overall, 125 patients were included in the present trial and completely fulfilled the questionnaire. To get a better impression of the patient's quality of life with MA, a larger number of patients would have been preferable/ helpful. During our trial, 250 questionnaires were sent by mail from which or were given directly to the patients during consultation. The response rate was 50%. This is in the range of other surveys in this setting but nevertheless limits our interpretation to all patients with malignant ascites. Furthermore, patients have been asked once at various times of the disease. Serial individual interviews may provide additional information and changes in the patient's perspectives. This should be addressed in future trials/surveys.

## Conclusion

Malignant ascites has a significantly impact on the quality of life in cancer patients. It influences everyday activities including basic needs like eating, walking and body care. There is a high need for more information and education of patients with malignant ascites.

**Author contribution** RA project development, data collection, data analysis, manuscript writing/editing. CN project development, data collection, manuscript writing/editing. PT-P project development, data collection. DL project development, data collection. HR project development, data collection. KP project development, data analysis. GO-Ö project development, data collection. RR project development, data collection, data analysis. MK project development, data analysis, manuscript writing/editing. JS project development, data collection, data analysis, manuscript writing/editing.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors state that there is no conflict of interest.

## References


1. Tamsma J (2007) The pathogenesis of malignant ascites. Cancer Treat Res 134:109–118
2. Parsons SL, Lang MW, Steele RJ (1996) Malignant ascites: a 2-year review from a teaching hospital. Eur J Surg Oncol 22(3):237–239
3. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B (2013) An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. Gynecol Oncol 130:107–1141
4. Holschneider CH, Berek JS (2000) Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. Semin Surg Oncol 19(1):3–10
5. Woopen H, Sehouli J (2009) Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. Anticancer Res 29:3353–3359
6. Ayantunde AA, Parsons S (2007) Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. Ann Oncol 18:945–949
7. Kipps E, Tan DS, Kaye SB (2013) Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. Nat Rev Cancer 13(4):273–282
8. Iyengar TD, Herzog J (2002) Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. Am J Hosp Palliat Care 19:35–38
9. Richard HM, Coldwell DM, Boyd-Kranis RI et al (2001) Pleurx tunneled catheter in the management of malignant ascites. J Vasc Interv Radiol 12:373–375
10. Stukan M (2017) Drainage of malignant ascites: patient selection and perspectives. Cancer Manag Res 9:115–130. https://doi.org/10.2147/CMAR.S100210
11. Chung M, Kozuch P (2008) Treatment of malignant ascites. Curr Treat Options Oncol 9:215–233
12. Cui S, Ba M, Tang Y, Liu J, Wu Y, Wang B, Zhang X, Tang H, Zhong S (2012) B ultrasound-guided hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for the treatment of malignant ascites. Oncol Rep 28:1325–1331
13. Takeyoshi I, Makita F, Iwazaki S, Ishikawa H, Kakinuma S, Sato Y, Ohya T, Nakagami K, Tomizawa N, Izumi M, Kobayashi I, Tanahashi Y, Kobayashi J, Kamoshita N, Kawate S, Sunose Y, Sakamoto I, Yoshinari D, Yamada T, Okabe T (2011) Weekly paclitaxel in combination with doxifluridine for peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites. Anticancer Res 31:4625–4630
14. Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A (2009) Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal preoperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: a multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. Surg Oncol 100:331–334
15. Adam RA, Adam YG (2004) Malignant ascites: past, present, and future. J Am Coll Surg 198:999–1011
16. Sehouli J, Pietzner K, Wimberger P, Vergote I, Rosenberg P, Schneeweiss A, Bokemeyer C, Salat C, Scambia G, Berton-Rigaud D, Santoro A, Cervantes A, Trédan O, Tournigand C, Colombo N, Dudnichenko AS, Westermann A, Friccius-Quecke H, Lordick F (2014) Catumaxomab with and without prednisolone premedication for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of the randomised phase IIIb CASIMAS study. Med Oncol 31(8):76. https://doi.org/10.1007/s12032-014-0076-7
17. Wimberger P, Gilet H, Gonschior A-K et al (2012) Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. Ann Oncol 23(8):1979–1985. https://doi.org/10.1093/annonc/mds178


**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in publishedmaps and institutional affiliations.

*Surgery due to mechanical bowel obstruction in relapsed ovarian cancer: clinical and surgical results of a bicentric analysis of 87 patients*

**Robert Armbrust**, Radoslav Chekerov, Sarah Sander, Matthias Biebl, Sascha Chopra, Jonathan Krell, Natasha Rinne, Katherine Nixon, Christina Fotopoulou & Jalid Sehouli.

Arch Gynecol Obstet (2022) 305:963–968 https://doi.org/10.1007/s00404-021-06237-x

Trotz vieler Fortschritte der letzten Jahre erleidet ein Großteil der Patientinnen mit einem Ovarial-, Tuben-oder Peritonealkarzinom in den ersten zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung ein Rezidiv. Häufig handelt es sich hierbei um ein peritoneal dominierendes Rezidiv Muster, was in ca. 31-50% der Patientinnen zu einer akuten oder chronischen Darmobstruktion bzw. einem Ileus kommt. Diese potenziell lebensbedrohliche Komplikation stellt eine Herausforderung im klinischen Management dar. Gegenüber der erhöhten Morbidität und Mortalität stehen mittlerweile zwar neuartige Therapieverfahren, es existieren bisher keine klaren Algorithmen in der Diagnose und Therapie des akuten und chronischen Ileus bei Ovarialkarzinompatientinnen. In einer früheren Arbeit der Klinik konnte bereits gezeigt werden, dass eine chirurgische Intervention unter gewissen Voraussetzungen und OP-Techniken möglich ist. Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit war in einer größeren Kohorte an zwei großen Gynäkologischen Krebszentren, der Charité Berlin sowie dem Imperial College London, die chirurgische Therapie zu evaluieren mit dem Fokus auf das Auftreten postoperativer Komplikationen, der weiteren onkologischen Therapie sowie dem Kurzdarmsyndrom. Insgesamt wurden 87 Patientinnen eingeschlossen, dies ist die bis dato größte prospektive Fallserie zu diesem Thema. Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass eine chirurgische Intervention bei einem akuten oder chronischen Ileus eine sinnvolle Therapieoption darstellen kann, die allerdings sehr oft in einem Ileostoma mit konsekutiven funktionellen oder mechanischen Kurzdarmsyndrom einhergeht und somit eine lebenslange parenterale Ernährung nötig ist. Auch waren die Komplikationen erhöht. Nichtsdestotrotz konnte ein Teil der Patientinnen im Anschluss weitere Krebstherapien erhalten. Die Chirurgie stellt also eine Option dar, sollte aber klar in das Gesamtonkologische Konzept integriert werden,

interdisziplinär diskutiert und behandelt werden unter Beachtung der Patientinnen spezifischen Morbidität und Mortalität. Diese Studie zeigte ein medianes Überleben von unter einem Jahr, was häufig in fortgeschrittenen Therapielinien gesehen wird. In diesem Zusammenhang und auch der hier gezeigten z.T. signifikanten Folgen für die Patientin im Rahmen der Ileusoperation wurde in einer weiteren Arbeit die Lebensqualität und deren Prognose relevanten Einfluss untersucht, was in der nächsten Publikation zu sehen ist.

Archives of Gynecology and Obstetrics (2022) 305:963–968
https://doi.org/10.1007/s00404-021-06237-x

GYNECOLOGIC ONCOLOGY

# Surgery due to mechanical bowel obstruction in relapsed ovarian cancer: clinical and surgical results of a bicentric analysis of 87 patients

R. Armbrust[1] · R. Chekerov[1] · S. Sander[1] · M. Biebl[2] · S. Chopra[2] · Jonathan Krell[3] · Natasha Rinne[3] · Katherine Nixon[3] · C. Fotopoulou[3] · J. Sehouli[1]

Received: 6 April 2021 / Accepted: 6 September 2021 / Published online: 1 October 2021
© The Author(s) 2021, corrected publication 2021

## Abstract

**Introduction** Mechanical bowel obstruction is a frequent acute and life-threatening event in relapsed ovarian cancer. Salvage surgery after failure of all conservative approaches, resulting in short bowel syndrome (SBS) constitutes a therapeutic dilemma. Our aim was to evaluate patients' surgical and clinical outcome in these highly palliative situations. Previous, limited, data reported a high morbidity and mortality. However, recent surgical and therapeutical improvements in relapsed ovarian cancer (ROC) offer better identification of patients who might benefit from surgery in an effort to extend the window of opportunity to subsequently offer these patients novel systemic therapeutic approaches.

**Material and methods** All subsequent ROC patients between 2012 and 2017 with acute mechanical bowel obstruction who underwent salvage extraperitoneal en bloc intestinal resection were retrospectively identified. Data were collected from two ESGO certified Ovarian Cancer Centers of Excellence (Charité Berlin and Imperial College London) and systematically evaluated regarding surgical and clinical outcomes.

**Results** Overall, 87 ROC patients were included in the analysis (median age 56 years, range 24–88), 47% were platinum resistant. High grade serous was the most common histology (76%) while most of the patients (67%) had at least two previous lines of treatment. Mean observed OS was 7.8 months. After salvage surgery, 46% of the patients had a residual small bowel length < 180 cm and 18% > 180 cm resulting in 41% in need of total parental nutrition. In 80% of the patients a permanent stoma was necessary. 30d morbidity and mortality was 74% and 10%, respectively. More than half of the patients were able to receive further courses of chemotherapy after surgery.

**Discussion** Salvage surgery for bowel obstruction in ROC patients needs careful consideration and identification of optimal surgical candidates to have the maximal therapeutic benefit. Despite the challenging morbidity profile, most patients managed to proceed to subsequent novel and conventional systemic treatment and so have their window of therapeutic opportunity extended.

**Keywords** Recurrent ovarian cancer · Salvage surgery · Ileus

## Introduction

Ovarian cancer (OC) is the fifth most common cancer affecting women in Europe. Despite significant innovations and improvements in the past years in surgical and oncological treatment in primary OC, most patients will experience a relapse within the first 2–3 years, which results in a chronic and often palliative treatment situation [1–3]. In ROC several treatment options are available e.g., secondary debulking surgery, chemotherapy alone or in combination with antiangiogenetic agents, PARP Inhibitors or Immunotherapy [4–6]. However, decision making processes in ROC remains very complex and is influenced by many factors: number of

C. Fotopoulou and J. Sehouli equal senior authorship.

✉ R. Armbrust
robert.armbrust@charite.de

1 Department of Gynecology with Center for Oncological Surgery, Charité-University Hospital Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

2 Department of Surgery, Charité-University Hospital Berlin, Berlin, Germany

3 West London Gynecological Cancer Centre, Imperial College NHS Trust, London, UK

previous therapy lines, BRCA status, surgical outcome after primary surgery, symptom burden, side effects and overall tolerance, radiological and biochemical findings [3]. Attributed to the peritoneal dissemination patterns of the disease, acute and chronic bowel obstruction will occur in 35–51% of the patients and is where most patients will eventually fail [7]. Several treatment options are available in this situation ranging from conservative treatment with bowel stimulating agents, endoscopic approaches with stenting especially for the upper GI and percutaneous gastrostomy, to surgery. Due to the multiple challenges that the clinicians are faced, and the high complex profile of the patients, there are no well-defined decision-making algorithms how to manage these situations and to stratify patients to the optimal treatment pathways i.e., conservative vs surgical.

Surgical interventions include various techniques and strategies, such as en- bloc resections of the involved intestinal package with subsequent terminal proximal ileostomy or jejunostomy, attributed to the extensive impact of the peritoneal carcinosis and inflammation on the affected tissue, so that no dissection planes or anastomotic and repair techniques are feasible. Short bowel syndrome (SBS) with subsequent total parenteral nutrition (TPN) is therefore in inevitable some cases [8].

Even though the evidence so far suggests feasibility of salvage surgery in these challenging situations, described morbidity and mortality is high while most studies are monocentric with a small number of patients [8]. Therefore, the aim of our study is to present the largest cohort of patients with bowel obstruction due to ROC operated in two centers of excellence and to evaluate clinical characteristics and outcome.

## Material and methods

The current analysis and data collection was performed in two institutions: The Department of Gynecology with Center for Oncological Surgery, Charité-Berlin and the West London Gynecological Cancer Centre, Imperial College London. Both centers are approved as Ovarian Cancer Center of Excellence by the European Society of Gynecological Oncology (ESGO).

A retrospective evaluation of all ROC cases with acute and chronic bowel obstruction who underwent surgery between February 2012 and December 2017 was performed. Data were collected prospectively via TOC databank and patient files [9]. In every patient, the detailed tumor pattern was intra- operatively assessed by an independent person based on the surgical procedures performed and by a systematic interview of the surgical team. Postoperatively, all histological findings and collected data were entered into a validated documentation system [‘‘Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer’’ (IMO)], especially developed for ovarian neoplasms with special focus on the description of the tumor pattern, maximal tumor burden, postoperative tumor residuals and the amount of preoperative ascites. IMO’’ represents a detailed and objective surgical and histopathological documentation system developed and validated to obtain a better and more objective description of the ovarian tumor spread within the abdominal cavity and to define more precisely the histopathological features of the malignancy [10]. Descriptive Analysis was performed identifying patients´ characteristics and surgical outcome parameters. Patients were regularly evaluated at the end of the treatment for evidence of disease recurrence. Clinical examinations, transvaginal and transabdominal ultrasound, CA-125 (when applicable) assays were performed every 3 months. A computed tomography/magnetic resonance imaging scan was ordered if the previously mentioned examinations revealed any pathology. Postoperative Complications were clinically assessed and also standardized documented in the TOC reporting system according to the well-established Clavien–Dindo Classification [11].

### Decision making

Decision to operate was based on clinical presentation, patient’s choice and discussion of all findings and alternative treatment at a multidisciplinary team level. Surgery was not a choice of treatment in patients with poor performance status (ASA > 2, ECOG > 3) and those cardio vascularly unstable that would be unlikely to cope with surgery and anesthesia. Pre-surgical examination included clinical examination, radiologic imaging, biochemical status to identify the site and number of mechanical obstructions as well as the extent of the disease. In case of gastric outlet obstruction, no surgery was performed, but rather endoscopic stenting techniques were preferred. Conservative approach was the treatment of choice in cases of chronic subileus/ileus, with naso- gastric tube, iv treatment to stimulate peristalsis such as metoclopramide and neostigmin, nil by mouth, and often corticosteroids. Decision to proceed to surgery was after failure of all conservative treatments with worsening of the clinical picture and dilated bowel loops in the imaging with transition point. Patients were discussed the risks of the operation, including the risks of stoma formation and short bowel syndrome.

### Statistics

All data are presented as frequency and rate for categorical variables or median and range for continuous variables. Comparisons between patients surviving less than 6 months and patients surviving at least 6 months were performed using Fisher exact test, *W* test, Kendall *T* b or

**Table 1** Patient and surgical characteristics

| | | |
|---|---|---|
| Histology | | |
| Serous | 76 | 91.6% |
| Mucinous | 5 | 6.0% |
| Other | 2 | 2.3% |
| Grading | | |
| Low grade | 8 | 33.3 |
| High grade | 14 | 66.7 |
| FIGO stage (FIGO 2014) | | |
| IIa | 1 | 1.9% |
| IIb | 1 | 1.9% |
| IIIb | 2 | 3.8% |
| IIIc | 34 | 64.2% |
| IV | 14 | 26.4% |
| IVa | 1 | 1.9% |
| ECOG | | |
| 0 | 14 | 20.6% |
| 1 | 27 | 39.7% |
| 2 | 19 | 27.9% |
| 3 | 8 | 11.8% |
| Ascites | | |
| No | 25 | 56.8 |
| < 500 ml | 11 | 25.0 |
| > 500 ml | 8 | 18.2 |

Mann–Whitney *U* test where appropriate. Estimates of median survival and 1 year and 2 year survival rates were calculated using the Kaplan–Meier method. Log-rank tests were used for univariate statistical comparisons. All data were analyzed using IBM SPSS Statistics 19.0 (SPSS Inc, Chicago, III), and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

## Results

The final analysis included 87 patients who underwent salvage surgery due to acute and/or chronic mechanical bowel obstruction.

Median patients age was 52 years (22–87). Detailed information on patients' characteristics are summarized in Table 1.

All patients were heavily pretreated both on surgical and systemic level. Over two thirds of them (67%) had at least two lines of previous chemotherapy and 69% at least one past surgical procedure, 21% even more than two. The median time between primary diagnosis and the salvage surgery was 26 months (4 weeks to 60 months), in 20.7% the time interval was more than 60 months. Complete macroscopic tumor complete at primary debulking had been achieved in 60.7%. In 26.1% of the patients residual disease was < 10 mm and

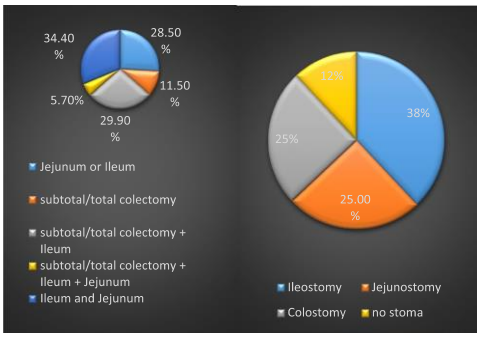


**Fig. 1** Type of stoma and bowel resection

in 13.2% > 10 mm. Even though tumor reduction was not the primary outcome in the present analysis, complete resection during salvage surgery was achieved in nearly half of the patients (48.5%). Median duration of surgery was 250 min (190–325 min).

A majority (65.4%) of patients underwent subtotal or total colectomy, hemicolectomy or rectosigmoid resection. Detailed information can be found in Fig. 1. In 46% of the cases where a small bowel resection was necessary, remaining small bowel length was less than 180 cm. Perioperative antibiotic treatment was given to all the patients until seventh or tenth postoperative day due to common soiling and contamination during the procedures. In 12% of the patients, a primary anastomosis without covering stoma formation was performed. Details about the stoma type are also summarized in Fig. 1. Most of the patients (42%) needed total parenteral nutrition (TPN) postoperatively, this was significantly associated with a residual bowel length < 180 cm. Surgical morbidity rates in the present analysis were similar to those of primary debulking surgery [12] as 26.4% had severe (> Grade III) complications according to Clavien–Dindo classification. Major complications were secondary wound healing (13%), anastomotic leakages in 21%, transfusions (17%) or thromboembolic events. 30d surgical mortality was 10%. Median postoperative OS was 6.4 months (range 4 days–105 months). Multiple logistic regression analysis revealed that platinum sensitivity, ascites less than 500 ml and remaining short bowel length less than 180 cm was significantly associated with prolongation of OS and PFS. To differentiate between patients who might benefit from this type of surgery (more than 6 and more than 18 months) versus those who will have poor outcome (defined as postoperative survival of less than 6 months), three sets of defined parameters were analyzed separately. These consisted of (1) Presurgical patients´ and treatment/

Therefore, our data might also be important prospectively in the decision-making process but should examined further in multicentric trials with focus in patient reported outcomes and survival measures.

### Limitations

Despite being the largest published data so far in ROC patients the study has some significant limitations. It should be highlighted that only patients in stable clinical conditions were enrolled for surgery, especially the absence of bowel perforation, sepsis or fistula. Also, ECOG status had to be 0 or 1 as well as a good ASA status. Obviously, the number of patients in this study remains low and therefore the small number might reduce the power of the results and should be taken in account when interpreting the results. However, it should also be mentioned that both involved centers in this trial were of very high expert in OC and also high volume so the results cannot be equally translated to all institutions.

## Conclusion

Palliative salvage surgery in ROC patients with acute or chronic bowel obstruction is a feasible method with high but acceptable morbidity and mortality rates. However, presurgical patient selection and individual disease history remains crucial as surgery results in SBS and the subsequent need for TPN.

**Author contributions** RA: Manuscript writing/editing project development data analysis, data collection or management. CR: Project development, data analysis. SS: Project development, data analysis, data collection or management. ZD: Statistical analysis. BM: Project development, data collection or management. CS: Project development, data collection or management. KJ: Project development, data collection or management. RK: Project development, data collection or management. NK: Project development, data collection or management. FC: Manuscript writing/editing, project development, data analysis, data collection or management. SJ: Manuscript writing/editing, project development, data analysis, data collection or management.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Availability of data and material** Data is available and full transparency is given.

**Code availability** Not relevant.

### Declarations

**Conflict of interest** All authors declare that there are no conflict of interest.

**Ethics approval** Approval by institutional IRB is given. Further ethical approval is not necessary according to the Helsinki Guidelines.

**Consent to participate** Consent to participate is given.

**Consent for publication** Consent for publication is given.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

## References

1. Burges A, Schmalfeldt B (2011) Ovarian cancer: diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 108(38):635–641
2. Sehouli J, Biebl M, Armbrust R (2019) Operative therapie des frühen und fortgeschrittenen ovarialkarzinoms. Onkologe 25(2):123–130
3. Colombo N et al (2019) ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. Ann Oncol 30(5):672–705
4. Ray-Coquard I et al (2019) Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 381(25):2416–2428
5. Mirza MR et al (2016) Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 375(22):2154–2164
6. Ledermann J et al (2014) Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 15(8):852–861
7. Rau B, P P, Königsrainer A et al (2018) Peritoneale tumoren und metastasen. Springer, Berlin, Heidelberg
8. Bahra M et al (2013) Salvage surgery due to bowel obstruction in advanced or relapsed ovarian cancer resulting in short bowel syndrome and long-life total parenteral nutrition: surgical and clinical outcome. Int J Gynecol Cancer 23(8):1495–1500
9. Braicu EI et al (2014) Preoperative HE4 and ROMA values do not improve the CA125 diagnostic value for borderline tumors of the ovary (BOT)—a study of the TOC Consortium. J Ovarian Res 7:49
10. Bristow RE (2000) Surgical standards in the management of ovarian cancer. Curr Opin Oncol 12(5):474–480
11. Alliende RI et al (2021) 5,926 hysterectomies: complications described by Clavien-Dindo classification. J Obstet Gynaecol. https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1835843
12. Harter P et al (2019) A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 380(9):822–832
13. Köstenbauer J, Truskett PG (2018) Current management of adhesive small bowel obstruction. ANZ J Surg 88(11):1117–1122

*Impact of health-related quality of life (HRQoL) on short-term mortality in patients with recurrent ovarian, fallopian, or peritoneal carcinoma (the NOGGO-AGO QoL Prognosis-Score-Study): results of a meta-analysis in 2209 patients*

**Robert Armbrust,** Rolf Richter, Hannah Woopen, Felix Hilpert, Phillipp Harter & Jalid Sehouli

ESMO Open 2021 Apr;6(2):100081. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100081.

Das Ovarialkarzinomrezidiv gilt als palliative Erkrankungssituation. Das mediane Überleben in der platinresistenten Situation beträgt median ca. 12-18 Monate, bei Platinsensitivität 3 Jahre. Aus vorherigen Umfragen der NOGGO zu Patientenerwartungen wissen wir, dass ein überwiegender Teil der Patientinnen den Wunsch nach ihrer individuellen Prognose hat. Darüber hinaus konnten Sozioepidemiologischen Studien belegen, dass sog. Gesundheitsbezogene Lebensqualitätsfaktoren (HRQoL) oder auch die sog. Globale Lebensqualität sich als unabhängige Einflussfaktoren auf Überlebensparameter bei Onkologischen Patientinnen gezeigt haben neben „klassisch“ medizinischen Faktoren. Nichtsdestotrotz war die Datenlage beim Ovarialkarzinom bisher heterogen und nicht eindeutig. Dies liegt vermutlich an der Heterogenität der Erkrankung aber auch der unterschiedlichen Kohorten, die bisher verglichen worden sind. Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, Einflussfaktoren auf das sog. Short-term-Mortality (hier al ein Jahr definiert) in einer großen homogenen Kohorte zu identifizieren sowie ein Score Model zu entwickeln, mit dessen Hilfe das 1 Jahres Überleben bestimmt werden kann. Dazu wurden in einem mehrschrittigen Prozess zunächst in einer explorativen Analyse die Daten mehrerer Patientinnen aus drei klinischen Studien der NOGGO und AGO (HECTOR, TRIAS, Topotecan Phase III trial) analysiert und gescreened für die geplante Analyse. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen aus Studien, die neben den notwendigen klinischen Parametern, HRQoL Parameter mit abgefragt hatten. In einer danach folgenden Validierung wurden die ermittelten Einflussfaktoren und das erstellte Score Model dann letztlich validiert. Insgesamt konnten 2209 Patientinnen in

die Studie eingeschlossen werden. Der neuartige und mittels dieser Studie erstellte sog. „NOGGO-AGO Prognostic Score“ enthielt die Parameter platinfreies Intervall, performance status, Alter, global QoL sowie Übelkeit und Erbrechen. Mittels des Scores war es sehr gut möglich Patientinnen in eine niedrig, mittlere oder hohe Risikogruppen einzuordnen in Bezug auf die 1 Jahres Mortalität. Somit kann der Score nicht nur sehr gut das Mortalitätsrisiko einschätzen, sondern beispielsweise auch sinnvoll in Studien im Rahmen der Randomisierung als auch im individuellen Therapiefindungsprozess eingesetzt werden.

Viele Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv, wie auch in der hier gezeigten Analyse, sind mittlerweile bereits mit der Substanz Bevacizumab im Rahmen eines Erhaltungstherapiekonzepts in der First-Line Therapie vorbehandelt. Auf Basis der Zulassungsstudien fehlten aber noch real-world Daten insbesondere auch vor dem Hintergrund möglicher gastrointestinaler Komplikationen wie Perforationen oder Fistelbildungen. Dies war Ziel der Phase IV Studie OTILIA, welche als nächstes hier vorgestellt wird.

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO OPEN CANCER HORIZONS

ORIGINAL RESEARCH

# Impact of health-related quality of life (HRQoL) on short-term mortality in patients with recurrent ovarian, fallopian or peritoneal carcinoma (the NOGGO-AGO QoL Prognosis-Score-Study): results of a meta-analysis in 2209 patients

**R. Armbrust[1†], R. Richter[1†], H. Woopen[1], F. Hilpert[2], P. Harter[3] & J. Sehouli[1*]**

[1]Department of Gynecology with Center for Oncological Surgery, Virchow Campus Clinic, Charité Medical University, Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin; [2]Department of Gynecology, Krankenhaus Jerusalem Hamburg, Hamburg; [3]Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

Available online 18 March 2021

**Objective:** Recurrent ovarian cancer is an incurable disease with variable but poor prognosis. Health-related quality of life (HRQoL) is a patient-reported outcome measure generally applied to measure effects of therapies. Our aim was the development and validation of a risk score for the prediction of short-term mortality using the combination of sociodemographic and clinical factors and HRQoL.

**Methods:** For exploratory and validation analysis, the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO) and Working Group Gynecological Oncology (AGO) study databases were screened for trials. Only trials which obtained defined HRQoL measurements were included in the final analysis. Multivariable logistic regression analyses were used to identify risk factors and their weighting for the risk score. Modulation with cubic regression analyses revealed median survival and short-term mortality defined as 1-year mortality for each value.

**Results:** For exploration, 974 patients from three clinical studies of the NOGGO and for validation, 1235 patients from several clinical studies of the AGO were eligible. The risk score included platinum-free interval, performance status, age, global QoL and nausea/vomiting. Receiver operating characteristic analysis showed a good predictive value with an area under the curve of 0.81 for model 1 in the exploration and 0.74 in the validation. Short-term mortality in model 1 was 8.2%, 23.5% and 58.4% in the exploration sample, and 19.7%, 38.1% and 63.4% in the validation sample for patients under low, medium and high risk, respectively.

**Conclusions:** This risk score discriminates well between recurrent ovarian cancer patients under low, medium and high risk of short-term mortality. It may help to identify a risk group under high risk for short-term mortality that can be used for randomization in clinical trials and may support decision making for palliative chemotherapy.

**Key words:** recurrent ovarian cancer, quality of life, patient-reported outcome measures

## INTRODUCTION

Recurrent ovarian cancer (rOC) is an incurable and chronic disease with poor prognosis. The median survival of platinum-resistant patients is 12-18 months and for platinum-sensitive patients about 3 years.[1,2] The estimation of the individual prognosis of a respective patient is important for therapeutic decision making. However, patient communication, especially on predictive and prognostic outcome measurements and their value remains challenging. A large international survey showed that most ovarian cancer patients want information on their individual prognosis in primary and recurrent disease to be as precise as possible.[3]

For decision making, platinum sensitivity and performance status are widely used.[4,5] Social epidemiological studies in the 1980s showed that self-reported health or health-related quality of life (HRQoL) variables have independent prognostic power for survival.[6,7] This could also be shown for several groups of patients including cancer patients.[8-11] In a review, almost all studies of different cancer types showed a significant relation of HRQoL variables with survival. The most important predictors were global QoL, functioning scales and symptoms such as fatigue, appetite

*Correspondence to: Prof Jalid Sehouli, Department of Gynecology with Center for Oncological Surgery, Virchow Campus Clinic, Charité Medical University, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel: +49 (030) 450 564 002
E-mail: jalid.sehouli@charite.de (J. Sehouli).

† Shared first authorship.

2059-7029/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society for Medical Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

loss and pain, even after adjusting for sociodemographic and clinical factors.[12] The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) summary score, physical functioning and global QoL were strong predictors for mortality in a large sample of nearly 7000 patients with 12 different cancer types.[13] However, there are conflicting data in ovarian cancer patients. Two studies revealed that physical well-being of the Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) or the treatment outcome index of the FACT-Ovarian at baseline are significant predictors of mortality.[14-16] In addition, another two trials demonstrated that all functioning scales of the EORTC QLQ-C30, except global QoL, were univariable and significantly related to mortality.[1,4] In contrast, Gupta et al.[17] could not show any significant association of functioning scales at baseline with mortality in ovarian cancer patients. In multivariable analyses adjusted for clinical factors, performance status, global QoL and cognitive functioning, physical functioning and abdominal/gastrointestinal problems remained significant predictors for survival.[1,4]

These different results may be attributed to the heterogeneous cohorts of primary and rOC patients with early and advanced stage disease. Also, in multivariable analyses, inconsistency may be caused by an intercorrelation of HRQoL variables and clinical variables complicating the identification of the most important predictors.[18] The aim of this study is the identification of prime predictors for short-term survival of only rOC patients in a large cohort from different controlled clinical trials and to create a risk score for this 1-year mortality, including HRQoL variables and clinical variables. This newly created North-Eastern German Society of Gynecological Oncology-Working Group Gynecological Oncology (NOGGO-AGO) QoL prognosis score was then validated in another independent large cohort from different controlled clinical trials of rOC patients. This is so far the first and largest trial trying to define a validated risk score-dependent prediction model for short-term mortality in rOC patients, including HRQoL measurements alongside clinical variables.

## METHODS

### *Measures*

**Outcome.** Short-term mortality was defined as 1-year mortality or death within 12 months after assessment of QoL. Censored cases with follow-up of $<12$ months were excluded from analysis of short-term mortality.

**Sociodemographic and clinical variables.** Age, body mass index (BMI), performance status [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)], histology, grading, presence of ascites, tumor size (non-measurable, tumor size $<5$ cm, $\geq 5$ cm) and preexisting diseases such as cardiovascular diseases, pulmonary diseases, gastrointestinal diseases, depression, pain or anemia (hemoglobin concentration) were derived from examination at study entry.

From tumor history, we included tumor stage at first diagnosis [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)], number of relapses and platinum sensitivity. Platinum sensitivity was categorized as resistant (interval from end of last platinum-based chemotherapy until relapse $<6$ months), partially sensitive (interval 6-12 months) and sensitive (interval $>12$ months). For those cases only with a documented cut-off of 12 months, an interval from first diagnosis to randomization $<12$ months was categorized as platinum-resistant, an interval $\geq 15$ months as partially sensitive for the first relapse, an interval $<15$ months as resistant and an interval $>24$ months as partially sensitive.

**HRQoL.** HRQoL was assessed before the start of treatment using the EORTC QLQ-C30. This 30-item questionnaire has been developed in several countries including Germany and Austria and has been validated in several cancer patients including ovarian cancer patients.[19,20] The EORTC QLQ-C30 is the most frequently used HRQoL instrument in clinical trials.[21] A global QoL scale, five functional scales (physical, role, cognitive, emotional and social), three symptom scales (fatigue, pain and nausea and vomiting) and six single-item symptoms (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea and financial impact) can be obtained from the questionnaire. All scales and single-item symptoms were constructed and transformed to values from 0 to 100 according to the recommendation of the EORTC QoL group.[22]

A summary score including all scales and symptoms (excluding the financial impact) can also be computed.[23] Higher values of functional scales, global QoL and the summary score indicate a better QoL, whereas higher values of the symptoms indicate a worse QoL.

### *Cohorts*

**Exploration set.** Three studies of the NOGGO meta database of rOC with baseline assessment of QoL using EORTC QLQ-C30 were selected: Topotecan phase III, Hector and TRIAS.

**Topotecan phase III study—non-platinum topotecan combinations versus topotecan alone for rOC.** This phase III trial compared topotecan monotherapy with two topotecan combinations, topotecan-etoposide and topotecan-gemcitabine, in recurrent epithelial ovarian cancer patients after primary surgery and first-line platinum-based chemotherapy. Between September 1999 and November 2004, 502 platinum-resistant rOC patients, according to the trial protocol defined as progressive disease within 12 months after end of first-line therapy, and platinum-sensitive patients were included. The primary objective of this randomized, multicenter trial was the overall survival. Secondary endpoints were progression-free survival, response rates, toxicity and QoL.[24]

**Hector study—carboplatin in combination with topotecan versus standard platinum-based combinations in rOC.** In this phase III trial, 550 patients with platinum-sensitive ovarian, peritoneal and fallopian tube carcinoma were included between March 2007 and December 2009. They were randomly assigned to receive either topotecan and carboplatin or a standard platinum-based combination with paclitaxel, gemcitabine or pegylated doxorubicin. The primary endpoint was progression-free survival and secondary endpoints were overall survival, response rates, toxicity and QoL.[25]

**TRIAS—a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study to assess the efficacy and safety of sorafenib added to standard treatment with topotecan in patients with platinum-resistant rOC.** In this double-blind, placebo-controlled phase II trial, the combination of topotecan with sorafenib was compared with the combination of topotecan with a placebo. From January 2010 until September 2013, 174 patients with platinum-resistant rOC, defined as progression within 6 months after platinum-based therapy, were randomly assigned to receive topotecan with sorafenib or with placebo. The primary endpoint was progression-free survival and secondary endpoints were overall survival, response rates, toxicity and QoL.[26]

Overall, 974 (80%) out of 1220 patients with rOC with baseline assessment of the EORTC QLQ-C30 from the three trials could be included (Table 1). Six cases from Hector were excluded due to double randomization.

**Validation set.** The validation sample was selected from the AGO (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie) database. The database was screened for studies with rOC patients, with assessment of EORTC QLQ-C30 at baseline and data about age at randomization, performance status (ECOG), survival and platinum sensitivity categorized as resistant, partially sensitive or sensitive. Nine studies recruiting from August 1996 until September 2014 could be identified and fulfilled inclusion criteria (for details see publication list on http://85.158.4.112/ago-ovar.de/profil-publizierte-studien-16.html). A total of 1235 out of 1437 patients (86%) filled out the EORTC QLQ-C30 questionnaire and were eligible for analysis. Included trials were: Ovar 2.1 ($n = 66$); Ovar 2.2 ($n = 46$), Ovar 2.3 ($n = 280$), Ovar 2.5 ($n = 321$), Ovar 2.7 ($n = 31$), Ovar 2.9 ($n = 238$), Ovar 2.15 ($n = 52$), Ovar 2.20-P1 ($n = 44$) and Ovar 2.20-P2 ($n = 147$).

### *Statistics*

For continuous variables, receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were applied to find cut-off values to discriminate patients with short-term mortality from those with longer survival. Established cut-offs were preferred when the best cut-off computed was nearby.

Univariate logistic regression analyses were used to assess the risk of short-term mortality for categorical and continuous variables. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were computed for HRQoL variables per 10 points reflecting clinically important differences.[27] Multivariate stepwise logistic regression models ($p_{in} = 0.05$ and $p_{out} = 0.10$) were used to identify the most important independent predictors of short-term mortality and to receive the weights for computation of the risk score. The risk score was categorized into low, medium and high risk for short-term mortality using ROC curve analysis. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were computed.

Kaplan–Meier survival curves were computed to show the differences in survival of the three risk groups graphically.

To approximate 1-year mortality rates and median survival for each risk score value, we modulated the mortality rate and the median survival derived from several Kaplan–Meier analyses with the corresponding mean risk score using cubic regression models. The 95% CIs were computed for both samples separately. The more extreme values of both samples were used to show the probable range of 1-year mortality rates and the median survival for each risk score value.

All analyses were done with IBM SPSS Statistics 25 (SPSS an IBM company, Chicago, IL). A two-sided *P* value of $<0.05$ was considered statistically significant.

## RESULTS

### *Patients' characteristics*

Median age of the 974 eligible patients was 61 years, ranging from 25 to 84 years, one-third were overweight (BMI 25-30 kg/m$^2$) and 23% obese (BMI $>$ 30 kg/m$^2$). Most of the patients had advanced-stage disease at first diagnosis (85%), with serous histology (76%) and poorly differentiated (G3) tumor (58%). The majority of the patients had their first recurrence (83%). Four hundred and fourteen patients (43%) had platinum-sensitive, 257 (26%) platinum-resistant and 228 (23%) partially sensitive carcinoma. Only 47 patients (5%) had impaired performance status (ECOG $>$ 1). One-year mortality was 31% with 10% cases not eligible (censored within the first 12 months).

The patients of the validation sample were of similar age, with most of them aged $<$65 years (62%). The majority had advanced (69%), serous (54%) and poorly differentiated (56%) ovarian cancer. The percentage of platinum-sensitive patients (45%) was similar and of platinum-resistant patients (21%) lower than in the exploration sample. Only a few patients (6%) had an impaired performance status of ECOG $>$ 1 (6%). One-year mortality was higher (35%) than in the exploration sample. Patients' characteristics are shown in detail in Table 1.

Physical and social functioning, global QoL and C30 summary score were higher, and some symptoms, dyspnea, fatigue and pain, were lower in the validation sample than in the exploration sample.

**Table 1. Patients' characteristics**

| Characteristics | Exploration sample ($N$ = 974) | | Validation sample ($N$ = 1235) | |
|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % |
| Age (years) | | | | |
| <65 | 607 | 62.3 | 834 | 67.5 |
| 65-74 | 302 | 31.0 | 348 | 28.2 |
| ≥75 | 65 | 6.7 | 52 | 4.2 |
| Unknown | | | 1 | 0.1 |
| Study inclusion | | | | |
| 1996-1999 | 0 | | 236 | 19.1 |
| 2000-2009 | 841 | 86.3 | 756 | 61.2 |
| 2010-2014 | 133 | 13.7 | 243 | 19.7 |
| Recurrence | | | | |
| First | 808 | 83.0 | | |
| Second | 147 | 15.1 | | |
| Third | 19 | 2.0 | | |
| FIGO stage | | | | |
| I | 65 | 6.7 | 35 | 2.8 |
| II | 64 | 6.6 | 304 | 24.6 |
| III | 690 | 70.8 | 600 | 48.6 |
| IV | 134 | 13.8 | 271 | 21.9 |
| Unknown | 21 | 2.2 | 25 | 2.0 |
| Histology | | | | |
| Serous | 740 | 76.0 | 682 | 55.2 |
| Mucinous | 26 | 2.7 | 22 | 1.8 |
| Endometrioid | 72 | 7.4 | 57 | 4.6 |
| Others/not specified | 136 | 13.9 | 474 | 38.4 |
| Grading | | | | |
| Well differentiated | 38 | 3.9 | 51 | 4.1 |
| Moderately differentiated | 297 | 30.5 | 339 | 27.4 |
| Poorly differentiated | 569 | 58.4 | 709 | 57.4 |
| Undifferentiated | 0 | | 17 | 1.4 |
| Grade cannot be assessed | 9 | 0.9 | 39 | 3.2 |
| Unknown | 61 | 6.3 | 80 | 6.5 |
| Platinum-free interval | | | | |
| <6 months | 257 | 26.4 | 267 | 21.6 |
| 6-12 months | 228 | 23.4 | 405 | 32.8 |
| >12 months | 414 | 42.5 | 546 | 44.2 |
| Classification not possible | 75 | 7.7 | 17 | 1.4 |
| ECOG | | | | |
| 0 | 454 | 46.6 | 597 | 48.3 |
| 1 | 467 | 47.9 | 542 | 43.9 |
| 2 | 47 | 4.8 | 79 | 6.4 |
| 3 | 0 | | 2 | 0.2 |
| Unknown | 6 | 0.6 | 15 | 1.2 |
| BMI | | | | |
| <25 | 421 | 43.2 | | |
| 25-30 | 327 | 33.6 | | |
| >30 | 223 | 22.9 | | |
| Unknown | 3 | 0.3 | | |
| Anemia | | | | |
| Hb <7.4 mmol/l | 369 | 37.9 | | |
| Hb ≥7.4 mmol/l | 581 | 59.7 | | |
| Unknown | 24 | 2.5 | | |
| Ascites | | | | |
| Yes | 290 | 29.8 | | |
| No | 554 | 56.9 | | |
| Unknown | 130 | 13.3 | | |
| Tumor size | | | | |
| Only non-measurable | 252 | 25.9 | | |
| <5 cm | 348 | 35.7 | | |
| ≥5 cm | 175 | 18.0 | | |
| Unknown | 199 | 20.4 | | |
| Preexisting disease | | | | |
| CVD | 422 | 43.3 | | |
| Diabetes | 60 | 6.2 | | |
| Gastrointestinal | 54 | 5.5 | | |
| Depression | 97 | 10.0 | | |
| Pain | 307 | 31.5 | | |
| Respiratory | 46 | 4.7 | | |

*Continued*

**Table 1. Continued**

| Characteristics | Exploration sample ($N = 974$) | | Validation sample ($N = 1235$) | |
|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % |
| Mortality | | | | |
| <12 months | 268 | 30.7 | 409 | 35.0 |
| ≥12 months | 605 | 69.3 | 759 | 65.0 |
| Not applicable | 101 | | 67 | |

BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

### *Exploration*

**Univariate risks for short-term mortality.** Several of the sociodemographic and clinical variables were univariate associated with short-term mortality. The highest risks were observed for platinum-resistant patients (OR 8.3, 95% CI 5.6-12.3) and partially sensitive patients (OR 1.6, 95% CI 1.0-2.4) compared with platinum-sensitive patients, for ECOG > 1 (OR 6.7, CI 3.4-13.3) and ECOG = 1 (OR 2.2, CI 1.6-3.0) compared with ECOG 0, presence of ascites (OR 2.8, CI 2.0-3.9), and age >75 years (OR 2.7, CI 1.5-4.6) compared with age <65 years. For BMI and number of relapses, no predictive value was observed.

All functioning and symptom scales of the EORTC QLQ-C30, except diarrhea, cognitive functioning and financial difficulties, were predictive for 1-year mortality. The strongest predictor was the summary score (OR per 10 points 0.77, 95% CI 0.69-0.87) followed by global QoL (OR per 10 points 0.80, 95% CI 0.75-0.86) and physical functioning (OR per 10 points 0.83, CI 0.78-0.88). The strongest effect was observed for the symptoms nausea/vomiting (OR 1.3, 95% CI 1.2-1.3), fatigue (OR 1.2, CI 1.1-1.3) and appetite loss (OR 1.2, CI 1.1-1.2).

**Multivariate logistic regression.** In the multivariate stepwise logistic regression model 1, platinum sensitivity was included in the first step, global QoL in the second step, ECOG in the third step, nausea/vomiting in the fourth step and age in the fifth step. In model 2, global QoL and nausea/vomiting were substituted with the QLQ-C30 summary score (Table 2).

The logistic regression formulas were used to calculate risk indices and subsequently the risk score, the probability of short-term mortality in %:

**Table 2. Logistic regression for short-term mortality (stepwise $p_{in} = 0.05$; $p_{out} = 0.10$)**

| Predictor | B | *P* | OR | Lower | Upper | B | *P* | OR | Lower | Upper |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | 0.005 | | | | | 0.002 | | | |
| 65-74 | 0.45 | 0.029 | 1.56 | 1.05 | 2.33 | 0.51 | 0.016 | 1.67 | 1.10 | 2.54 |
| ≥75 | 0.97 | 0.005 | 2.63 | 1.35 | 5.14 | 1.14 | 0.003 | 3.12 | 1.49 | 6.54 |
| Platinum-free interval | | <0.001 | | | | | <0.001 | | | |
| <6 months | 2.27 | <0.001 | 9.64 | 6.20 | 15.00 | 2.15 | <0.001 | 8.59 | 5.46 | 13.51 |
| 6-12 months | 0.55 | 0.025 | 1.73 | 1.07 | 2.80 | 0.38 | 0.139 | 1.46 | 0.88 | 2.42 |
| ECOG | | <0.001 | | | | | <0.001 | | | |
| ECOG = 1 | 0.44 | 0.025 | 1.56 | 1.06 | 2.29 | 0.54 | 0.009 | 1.71 | 1.14 | 2.57 |
| ECOG > 1 | 1.77 | <0.001 | 5.89 | 2.63 | 13.17 | 2.17 | <0.001 | 8.76 | 3.56 | 21.52 |
| Global QoL | −0.17 | 0.000 | 0.84 | 0.77 | 0.92 | | | | | |
| Nausea and vomiting | 0.13 | 0.002 | 1.14 | 1.05 | 1.24 | | | | | |
| C30 summary score | | | | | | −0.19 | 0.000 | 0.83 | 0.75 | 0.92 |
| Constant | −1.76 | <0.001 | 0.17 | | | −1.18 | 0.006 | 0.31 | | |

**Short-term mortality for the risk groups**

| Risk score | Exploration | | | Validation | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *N* | Short-term mortality | | *N* | Short-term mortality | |
| | | % | 95% CI | | % | 95% CI |
| Model 1 | | | | | | |
| Low (<15%) | 329 | 8.5 | 5.5-11.5 | 533 | 19.7 | 16.3-23.1 |
| Medium (15%-40%) | 227 | 24.2 | 18.6-29.8 | 318 | 38.1 | 32.8-43.4 |
| High (>40%) | 222 | 61.7 | 55.3-68.1 | 246 | 63.6 | 57.6-69.6 |
| Model 2 | | | | | | |
| Low (<15%) | 310 | 10.3 | 6.9-13.7 | 495 | 20.2 | 16.7-23.7 |
| Medium (15%-40%) | 192 | 22.4 | 16.5-28.3 | 294 | 39.5 | 33.9-45.1 |
| High (>40%) | 199 | 61.3 | 54.5-68.1 | 211 | 64.9 | 58.5-71.3 |

QoL scores were analyzed per 10 points. Model 1 with combination of QoL scores. Model 2 with QoL summary score.
CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; OR, odds ratio; QoL, quality of life; B, beta.

**Model 1:**

$$\text{Risk index 1} = -1.76 + 0.45 \times (\text{age } 65-74 \text{ years}) + 0.97 \times (\text{age} \geq 75 \text{ years}) + 2.27 \times (\text{platinum}-\text{resistant}) + 0.55 \times (\text{partially sensitive}) + 0.44 \times (\text{ECOG} = 1) + 1.77 \times (\text{ECOG}>1) - 0.17 \times (\text{GQoL10}) + 0.13 \times (\text{nausea10}).$$

$$\text{Riskscore1} = [\text{EXP}(\text{risk index 1})]/\{1+[\text{EXP}(\text{risk index 1})]\} \times 100.$$

**Model 2:**

$$\text{Risk index 2} = -1.18 + 0.51 \times (\text{age } 65-74 \text{ years}) + 1.14 \times (\text{age} \geq 75 \text{ years}) + 2.15 \times (\text{platinum}-\text{resistant}) + 0.38 \times (\text{partially sensitive}) + 0.54 \times (\text{ECOG} = 1) + 2.17 \times (\text{ECOG}>1) - 0.19 \times (\text{C30Summary10}).$$

$$\text{Riskscore2} = [\text{EXP}(\text{risk index 2})]/\{1+[\text{EXP}(\text{risk index 2})]\} \times 100.$$

ROC analysis of the two risk scores showed a good predictive value with an area under the curve (AUC) of 0.81 for model 1 and 0.80 for model 2. The sample was divided into patients under low risk with a risk score $<15$ ($n = 329$, 42%), medium risk with a risk score of 15-40 ($n = 227$, 29%) and high risk with a risk score of $>40$ ($n = 222$, 29%). The distribution of the three groups was similar for model 2 (Table 2). One-year mortality was 8.5% for low risk, respectively, 10% for low risk according to model 2, for medium risk 24%, respectively, 22% and for high risk 62%, respectively, 61%. Both models showed good specificity and negative predictive value of 85% and acceptable sensitivity and positive predictive value of 62% for the group under high risk.

### *Validation*

ROC analysis of the two risk scores showed a satisfactory predictive value a little lower than in the exploration sample, with an AUC of 0.74 for model 1 and 0.73 for model 2. The high-risk group was smaller (22% versus 21%) and the low-risk group greater (49% versus 49.5%) than in the exploration sample. One-year mortality for the low-risk group was ($n = 533$ versus $n = 495$ for model 2) 20%, for the medium-risk group ($n = 318$, 18% versus $n = 294$) 38% versus 39.5% and for the high-risk group ($n = 246$ versus $n = 211$) 63% versus 65%. Both models showed a good specificity of $>85\%$ for high risk, a satisfactory negative predictive value of 73% and an acceptable positive predictive value of 63% versus 65%, but sensitivity was low with 41% versus 39%.

### *Survival analyses and calibration*

For further analyses, we focused on risk score 1 with global QoL and nausea/vomiting and we excluded patients with a start of treatment before the year 2000, because they received more contemporary medication, and the results may be more representative for the last years.

The survival curves of the different risk groups were clearly distinguished both in the exploration sample and in the validation sample (Figure 1A and B). Median survival was 30 months (95% CI 26-34 months), 22 months (95% CI 19-25 months) and 10 months (95% CI 9-11.5 months) for low, medium and high risk, respectively, in the exploration sample. In the validation sample, the median survival was shorter: 23 months (95% CI 21-25 months), 17 months (95% CI 15-19 months) and 8.5 months (95% CI 7-10 months) for patients under low, medium or high risk, respectively.

The short-term mortality in all risk groups of the exploration sample was equivalent to the mean risk score (probability of short-term mortality), only under high risk was the mean risk score a little bit higher (61%) than the short-term mortality (58%, 95% CI 52%-65%). The estimated 1-year mortality of 63% (95% CI 56%-70%) was equivalent to the mean risk-score of 62.5% in the validation sample only in the patient group under high risk. However, in the groups under low and medium risk, the estimated short-term mortality was 19% (95% CI 15%-23%) and 35% (95% CI 30%-41%) significantly higher than the mean risk score of 9% and 23%, respectively.

After modulation using cubic regression analyses, we approximated lower and upper limits for short-term mortality and median survival for each value of the risk score 1 for both samples separately. The extreme values of both are shown in Figure 2. Up to a risk score of 60%-65% the upper limit for the median survival and the lower limit for the short-term mortality of the exploration sample and the lower limit for median survival and the upper limit for short-term mortality of the validation sample were used; this was the other way round for a higher risk score.

The range of lower and upper limits of short-term mortality was 17%-18% for a risk score between 10% and 60%, and of median survival 5 months for a risk score between

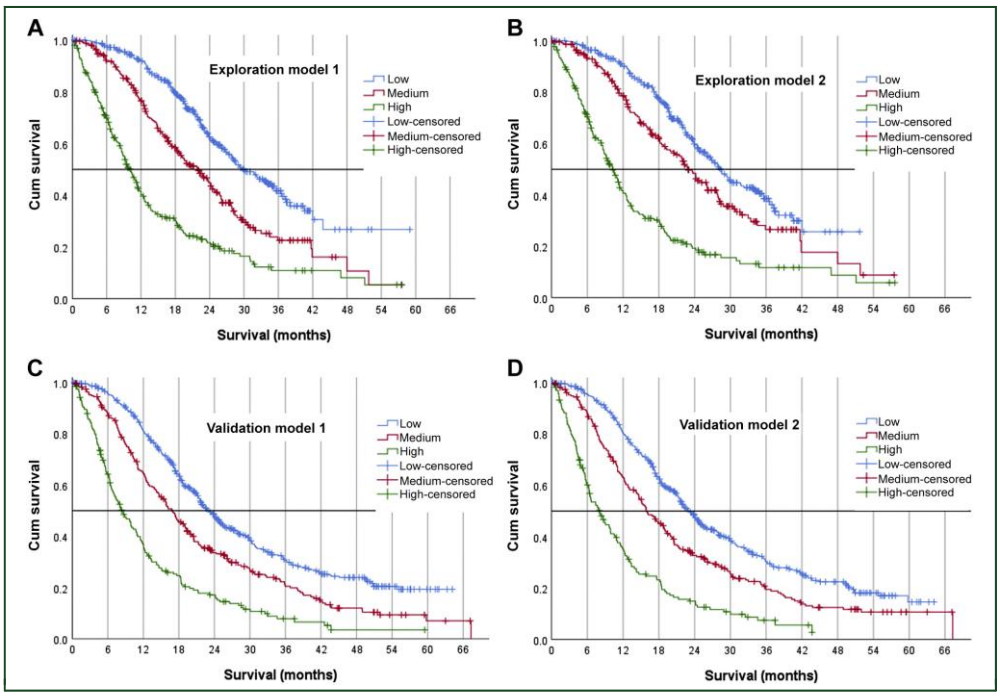


**Figure 1.** **Survival of patients under low, medium and high risk of the exploration sample (A, B) and the validation sample (C, D) for model 1 and model 2.**

40% and 60%. A risk score of 10%, 50% or 70% was associated with a short-term mortality of 7%-25%, 40%-57% or 57%-79%, respectively, and a median survival of 20-37, 11-16 or 5-12 months, respectively.

## DISCUSSION

A risk score can be computed with the EORTC QLQ-C30 global QoL and its nausea/vomiting symptom scale in combination with platinum sensitivity, ECOG and age with good prediction (AUC = 0.81) in the exploration cohort and satisfactory prediction in the validation cohort (AUC = 0.74). The second model with the QLQ-C30 summary score instead of global QoL and nausea/vomiting was only a little worse (AUC 0.80 versus 0.73). The NOGGO-AGO QoL-prognosis score clearly discriminates rOC patients under low, medium and high risk for short-term survival. The high-risk group shows good specificity, satisfactory to good negative predictive value, acceptable positive predictive value with low to acceptable sensitivity.

Platinum sensitivity is the most important single predictor of survival but is not good enough alone for precise estimation of life expectancy. Although the definition for platinum sensitivity was recently modified,[28] the usefulness of platinum resistance defined as <6 months before progression was confirmed by a subgroup analysis, with no difference in survival between platinum-free intervals <3 months and 3-6 months (data not shown). In two studies of platinum-sensitive patients, a platinum-free interval of <12 months was included in nomograms for prediction of overall survival or progression-free survival.[29,30] The platinum-free interval categorized in three groups (<6 months, 6 to <12 months and ≥12 months) in an additional analysis showed a better predictive value than the continuous variable of completed months (data not shown).

In the aforementioned studies, ECOG PS was also significantly predictive for overall survival, as well as for primary advanced ovarian cancer,[15,31,32] even in combination with global QoL[4] and for platinum-resistant rOC patients.[33] Only a non-significant trend was observed in two studies with few cases of ECOG PS > 1.[16,34]

Age is the weakest but significant predictor for short-term mortality in our models. Other findings of the influence of age on survival of ovarian cancer patients are inconsistent. Some studies use age only for adjustment in their multivariable analysis without reporting the effect (e.g. von Gruenigen et al.[14] and Gupta et al.[35]), some showed a significant relation[13,15,31,32] and others no association of age and survival.[4,34] Our results showed no steady increase of mortality with increasing age; up to the age of 60 years the mortality of ovarian cancer does not increase. However, for older patients there is a higher risk of short-term mortality, especially for those older than 75 years.

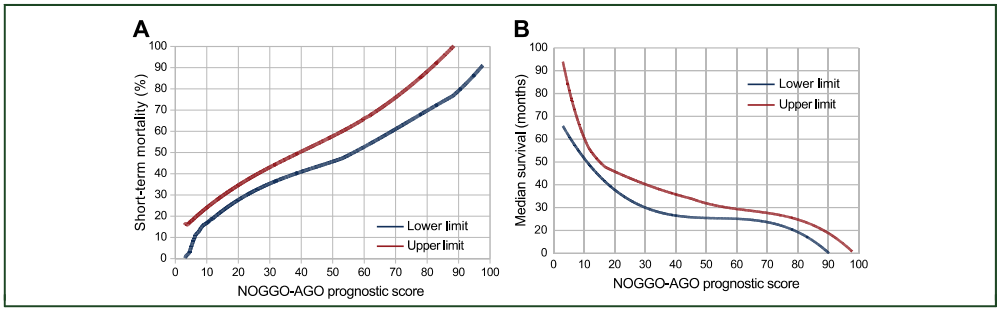


**Figure 2. NOGGO-AGO prognostic score and short-term mortality (A) or median survival (B), the more extreme limit of the 95% CI in the exploration or validation sample.**

The inclusion of HRQoL measures improved the prediction of survival significantly; global QoL or the EORTC QLQ-C30 summary score were the second factor included in our stepwise regression models. Patient-reported symptoms and clinical physician-reported symptoms differ, and both contribute independently to a better prediction of survival.[36] HRQoL might give a better more sensitive account of individual well-being and might indicate personal characteristics like coping strategies, depression and anxiety, which are both related to patient-reported QoL and to mortality.[13]

The QLQ-C30 summary score is the strongest predictor, followed by global QoL when only a single QoL-measure was analyzed in multivariable regression models (also in a large study with different cancer types by Husson et al.[13]). Other studies using the EORTC QLQ-C30 also showed a significant relation of survival and nausea/vomiting[13,34,37] in ovarian cancer patients or abdominal/gastrointestinal problems measured by EORTC QLQ Ovar28 in platinum-resistant and platinum-sensitive rOC patients.[1,30] Despite improved antiemetic medication, nausea/vomiting remained a great problem for most ovarian cancer patients impeding daily life activities.[38] These findings highlight the importance of nausea/vomiting for rOC patients. Nausea/vomiting is not of minor concern; in fact these patient-reported symptoms are related to mortality. Physicians should pay more attention to abdominal problems. Adequate antiemetic comedication, less toxic chemotherapy, counseling on nutrition and intake of probiotics[39] may help to improve patients' well-being and further extend life expectation.

The predictive score in this form with validated acceptable goodness of fit can already be used. The NOGGO-AGO QoL prognosis score is developed in a large sample of >900 rOC patients eligible for analysis and validated in a sample of >1200 rOC patients with more early stages, less serous histology and platinum resistance and better HRQoL in some aspects than in the exploration sample. Many potential risk factors such as FIGO stage, grading, histology, ascites, tumor size, preexisting diseases and BMI, and the well-validated and most frequently used HRQoL measure the EORTC QLQ-C30 in addition were included in the exploration process. Inclusion only of rOC patients in clinical trials is on one hand an advantage, because they received state-of-the-art therapy, but on the other hand they may not be representative for all rOC patients. Mostly patients with good ECOG PS of 0/1 participate, and some preexisting diseases also lead to exclusion from participation. Patients not responding to QoL assessment may have a worse HRQoL than patients who filled out the questionnaire. But in the exploration sample, there was no difference in short-term mortality between patients responding to baseline HRQoL assessment and those not responding.

Patients with rOC represent an inhomogeneous group; they vary in many characteristics. Therefore, the prediction of short-term mortality and median survival with the risk score is derived from two large samples separately. The differences between these two samples with different mortality rates result in a range of a minimal 5 months for median survival and 17% for 1-year mortality for the corresponding value of the risk score. However, the majority of the included patients had their first relapse, so the score could be less valid in second or third relapses. This represents a limitation of the study. Nonetheless, the multivariate regression analyses showed that the number of relapses as a single marker has no predictive value.

Although the accuracy and differentiation of prediction with the risk score outweighs that of platinum sensitivity alone, there is room for improvement. Other well-known sociodemographic factors, such as living with a partner or socioeconomic status,[40,41] may possibly improve the predictive value. In some studies the course of HRQoL was predictive for survival.[14,15,17] Furthermore, it should be mentioned that the obtained data are from the era before the introduction of PARP inhibitors, which could be a limitation of the present analysis.

In conclusion, the risk score from model 1 discriminates well between low, medium and high risk for short-term mortality of rOC patients, and the prediction of short-term mortality and median survival is precise within a range of a minimal 17% or 5 months, respectively. The NOGGO-AGO QoL prognosis score can be used for stratification or randomization in clinical trials and for

identification of a group under high risk for short-term mortality. As a concrete consequence, clinicians can balance the impact of systemic therapy against supportive and symptom-led treatment. This may also help the decision making for chemotherapy or best supportive care and more precise information of further life expectation for rOC patients. This could help both physicians and patients in therapy decision making. Further studies are warranted to also validate this score for targeted therapies.

## FUNDING

None declared.

## DISCLOSURES

The authors have declared are no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Roncolato FT, Gibbs E, Lee CK, et al. Quality of life predicts overall survival in women with platinum-resistant ovarian cancer: an AURELIA substudy. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1849-1855.
2. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014;384(9951):1376-1388.
3. Oskay-Özcelik G, Alavi S, Richter R, et al. Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management-results of the international NOGGO/ENGOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from European countries. *Ann Oncol*. 2018;29(4):910-916.
4. Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108(1):100-105.
5. Corrado G, Salutari V, Palluzzi E, Distefano MG, Scambia G, Ferrandina G. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(12):1147-1158.
6. Mossey JM, Shapiro E. Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. *Am J Public Health*. 1982;72(8):800-808.
7. Idler EL, Benyamini B. Self-rated health and mortality: review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav*. 1997;38:21-37.
8. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):865-871.
9. Langendijk H, Aaronson NK, de Jong JM, ten Velde GP, Muller MJ, Wouters M. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000;55(1):19-25.
10. Fiteni F, Vernerey D, Bonnetain F, et al. Prognostic value of health-related quality of life for overall survival in elderly non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*. 2016;52:120-128.
11. Ashing-Giwa KT, Lim JW, Tang J. Surviving cervical cancer: does health-related quality of life influence survival? *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):35-42.
12. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:102.
13. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, et al. The EORTC QLQ-C30 summary score as prognostic factor for survival of patients with cancer in the "real-world": results from the population-based PROFILES registry. *Oncologist*. 2020;25(4):e722-e732.
14. von Gruenigen VE, Huang HQ, Gil KM, Frasure HE, Armstrong DK, Wenzel LB. The association between quality of life domains and overall survival in ovarian cancer patients during adjuvant chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):379-382.
15. Phippen NT, Secord AA, Wolf S, et al. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: an ancillary data analysis of the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):98-103.
16. Wenzel L, Huang HQ, Monk BJ, Rose PG, Cella D. Quality-of-life comparisons in a randomized trial of interval secondary cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5605-5612.
17. Gupta D, Braun DP, Staren ED, Markman M. Longitudinal health-related quality of life assessment: implications for prognosis in ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2013;6:17.
18. Grande GE, Farquhar MC, Barclay SI, Todd CJ. Quality of life measures (EORTC QLQ-C30 and SF-36) as predictors of survival in palliative colorectal and lung cancer patients. *Palliat Support Care*. 2009;7(3):289-297.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation for Research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-376.
20. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res*. 1994;3:353-364.
21. Wilson MK, Friedlander ML, Joly F, Oza AM. A systematic review of health-related quality of life reporting in ovarian cancer phase III clinical trials: room to improve. *Oncologist*. 2018;23(2):203-213.
22. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
23. Gundy CM, Fayers PM, Groenvold M, et al. Comparing higher order models for the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res*. 2012;21(9):1607-1617.
24. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3176-3182.
25. Sehouli J, Chekerov R, Reinthaller A, et al. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated doxorubicin plus carboplatin (PDLC): a randomized phase-III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR). *Ann Oncol*. 2016;27:2236-2241.
26. Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1247-1258.
27. Richter R, Oskay-Oezcelik G, Chekerov R, et al. Health-related quality of life during sequential chemotherapy with carboplatin followed by weekly paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter phase II study of the North Eastern German Society of Gynecological Oncology. *Anticancer Res*. 2012;32(9):3969-3976.
28. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705.
29. Lee CK, Simes RJ, Brown C, et al. A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(4):937-943.
30. Roncolato FT, O'Connell RL, Joly F, et al. Predictors of progression free survival, overall survival and early cessation of chemotherapy in women with potentially platinum sensitive (PPS) recurrent ovarian cancer (ROC) starting third or subsequent line (≥3) chemotherapy - The GCIG symptom benefit study (SBS). *Gynecol Oncol*. 2020;156(1):45-53.
31. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3621-3627.

32. 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(6):1234-1244.
33. Lee CK, Asher R, Friedlander M, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for overall survival in patients with platinum-resistant ovarian cancer treated with chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019;117:99-106.
34. Quinten C, Martinelli F, Coens C, et al. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer.* 2014;120(2):302-311.
35. Gupta D, Grutsch JF, Lis CG. Patient satisfaction with quality of life as a prognostic indicator in ovarian cancer patients treated in an integrative treatment setting. *J Soc Integr Oncol.* 2008;6(3):98-104.
36. Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(24):1851-1858.
37. Zikos E, Coens C, Quinten C, et al. The added value of analyzing pooled health-related quality of life data: a review of the EORTC PROBE initiative. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(5):djv391.
38. Rittmeister H, Oskay-Özcelik G, Richter R, Sehouli J, Grabowski JP. Development of a questionnaire for monitoring risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting - a NOGGO pilot study. *Anticancer Res.* 2018;38(8):4859-4864.
39. Ervin SM, Ramanan SV, Bhatt AP. Relationship between the gut microbiome and systemic chemotherapy. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):874-884.
40. Laugesen K, Baggesen LM, Schmidt SAJ, et al. Social isolation and all-cause mortality: a population-based cohort study in Denmark. *Sci Rep.* 2018;8(1):4731.
41. Phelan JC, Link BG, Tehranifar P. Social conditions as fundamental causes of health inequalities: theory, evidence, and policy implications. *J Health Soc Behav.* 2010;51(suppl):S28-S40.

*Bevacizumab Combined with Platinum-Taxane Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Ovarian Cancer: Results of the NOGGO Non-Interventional Study (OTILIA) in 824 Patients*

Sehouli J, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Keller M, Richter R, Tomé O, Woopen H, Sommer-Joos AK, Grabowski JP, **Armbrust R,** Wimberger P.

Cancers (Basel). 2021 Sep 22;13(19):4739. doi: 10.3390/cancers13194739.

Einer der wichtigsten Meilensteine in der Therapie des primären Ovarialkarzinoms der letzten Jahre war sicherlich die Einführung und Etablierung der sog. Erhaltungstherapien, welche sich während oder nach einer Chemotherapie anschließen. Das erste dazu zugelassene Medikament war das Bevacizumab. Die Effektivität und Tolerabilität der Substanz konnte eindrucksvoll in zwei randomisierten Phase III Studien nachgewiesen werden, der GOG 218 und der ICON 7 Studie. Die Ergebnisse führten dann auch rasch zu einer EU-Zulassung für Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom ab einem FIGO Stadium IIIB für die Behandlung von Bevacizumab 15mg/kg KG für 15 Monate in Kombination mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel. Diese Therapie entwickelte sich national und international zum Therapiestandard. Nichtsdestotrotz repräsentieren Patientinnen aus Phase III Studie nicht immer die Therapierealität: Hier finden sich oft ältere, komorbide Patientinnen mit auch häufig reduzierten Allgemeinzustand oder Performance Status (ECOG, Karnofsky). Um die Sicherheit und Effektivität dieser Behandlung aus der klinischen und alltäglichen Praxis besser zu erfassen, haben wir gemeinsam mit der NOGGO eine nichtinterventionelle Studie zum Einsatz von Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung erstellt und durchgeführt. In die vorliegende Analyse konnten Daten von 824 Patientinnen eingeschlossen werden. Die Ergebnisse konnten zunächst die in den Zulassungsstudien ermittelten Daten zum PFS-Vorteil bestätigen mit einem medianen PFS von 19,4 Monaten. Auch die Raten an Nebenwirkungen waren nicht erhöht und vergleichbar mit zuvor publizierten Daten. Insbesondere das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. Darüber hinaus konnte in einer weiteren Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass viele Patientinnen eine Hypertonie entwickeln, die allerdings, nach entsprechender Therapie, nicht zu einer

Therapieunterbrechung führte und somit das onkologische Outcome nicht beeinflusste. Diese Arbeit zeigt auch wie wichtig es ist neben Daten und Wissen aus den Zulassungsstudien auch Informationen aus der alltäglichen Anwendung haben und inwiefern sich diese wissenschaftlichen Ergebnisse in die Realität umsetzen lassen. In Deutschland ist eine standardisierte Erfassung der Behandlung onkologischer Patientinnen noch nicht zentralisiert und vereinheitlicht. In Berlin und Brandenburg haben wir mit der Schaffung eines gemeinsamen Krebsregisters diesen Prozess versucht zu ändern und nun auch erste Ergebnisse publiziert.

cancers

MDPI

*Article*

# Bevacizumab Combined with Platinum–Taxane Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Ovarian Cancer: Results of the NOGGO Non-Interventional Study (OTILIA) in 824 Patients

**Jalid Sehouli [1,*], Alexander Mustea [2], Guelten Oskay-Özcelik [3], Maren Keller [4], Rolf Richter [1], Oliver Tomé [5], Hannah Woopen [1], Ann-Katrin Sommer-Joos [6], Jacek P. Grabowski [1], Robert Armbrust [1] and Pauline Wimberger [7,†] on behalf of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology (NOGGO)**

1 Department of Gynecology with Center for Oncological Surgery, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; rolf.richter@charite.de (R.R.); hannah.woopen@charite.de (H.W.); jacek.grabowski@charite.de (J.P.G.); robert.armbrust@charite.de (R.A.)
2 Department of Gynecology, Greifswald Medical University, 17489 Greifswald, Germany; mustea@ukbonn.de
3 Praxisklinik Krebsheilkunde für Frauen, 13597 Berlin, Germany; guelten.oskay@gmx.de
4 Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) e.V., Schwedenstraße 9, 13359 Berlin, Germany; maren.keller@noggo.de
5 St Vincentius-Kliniken, 76135 Karlsruhe, Germany; oliver.tome@vincentius-ka.de
6 Roche Pharma AG, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany; ann-katrin.sommer-joos@roche.com
7 Department of Gynecology, Carl Gustav Carus University Dresden, Technische Universität Dresden, 01307 Dresden, Germany; pauline.wimberger@uniklinikum-dresden.de
* Correspondence: Jalid.Sehouli@charite.de; Tel.: +49-30-450564002
† Membership of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology (NOGGO) is provided in the Acknowledgments.

**Simple Summary:** The OTILIA non-interventional study aimed to assess the safety and effectiveness of a standard treatment regimen for advanced ovarian cancer in Germany. All of the women participating in the study received chemotherapy combined with a targeted treatment called bevacizumab. Among the 824 women who received treatment in this study, the median duration of progression-free survival (time alive without their disease returning) was 19.4 months. This is similar to the results in previous randomized phase 3 trials in more restricted populations of women. The safety and effectiveness of treatment seemed to be similar in older (at least 70 years) and younger (less than 70 years) women. Quality of life improved over time.

**Abstract:** In the single-arm non-interventional OTILIA study, patients with newly diagnosed International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIIB–IV ovarian cancer received bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks for up to 15 months) and standard carboplatin–paclitaxel. The primary aim was to assess safety and progression-free survival (PFS). Subgroup analyses according to age were prespecified. The analysis population included 824 patients (453 aged <70 years, 371 aged ≥70 years). At data cutoff, the median bevacizumab duration was 13.8 months. Grade ≥3 adverse events (AEs), serious AEs, and AEs leading to bevacizumab discontinuation were more common in older than younger patients, whereas treatment-related AEs were less common. Median PFS was 19.4 months, with no clear difference according to age (20.0 vs. 19.3 months in patients <70 vs. ≥70 years, respectively). One-year OS rates were 92% and 90%, respectively. Mean change from baseline in global health status/quality of life showed a clinically meaningful increase over time. In German routine oncology practice, PFS and safety were similar to reported randomized phase 3 bevacizumab trials in more selected populations. There was no notable reduction in effectiveness and tolerability in patients aged ≥70 years; age alone should not preclude use of bevacizumab-containing therapy. ClinicalTrials.gov: NCT01697488.

check for updates

**Citation:** Sehouli, J.; Mustea, A.; Oskay-Özcelik, G.; Keller, M.; Richter, R.; Tomé, O.; Woopen, H.; Sommer-Joos, A.-K.; Grabowski, J.P.; Armbrust, R.; et al. Bevacizumab Combined with Platinum–Taxane Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Ovarian Cancer: Results of the NOGGO Non-Interventional Study (OTILIA) in 824 Patients. *Cancers* **2021**, *13*, 4739. https://doi.org/10.3390/cancers13194739

Academic Editor: Anders Jakobsen

Received: 18 August 2021
Accepted: 16 September 2021
Published: 22 September 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

**Keywords:** bevacizumab; ovarian cancer; anti-angiogenic; platinum–taxane; chemotherapy

## 1. Introduction

For many years, the treatment of newly diagnosed ovarian cancer involved cytoreductive surgery and platinum/taxane chemotherapy [1]. In the past decade, incorporation of bevacizumab into front-line chemotherapy regimens has been widely adopted, and is recognized in international guidelines (National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology-European Society of Gynaecological Oncology) and national guidelines in several countries [2–4]. The efficacy and tolerability of front-line bevacizumab combined with carboplatin plus paclitaxel for ovarian cancer were demonstrated in two randomized phase 3 trials: GOG-0218 and ICON7 [5,6]. The results from these trials led to European Medicines Agency (EMA) approval of a regimen of bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks for 15 months in combination with carboplatin and paclitaxel as front-line therapy for stage IIIB–IV ovarian cancer [7]. Subsequently, the U.S. Food and Drug Administration approved the same regimen for stage III or IV ovarian cancer following initial surgical resection [8].

In the Fourth Ovarian Cancer Consensus, bevacizumab-containing regimens were among the options considered to be valid control regimens for phase 3 trials in the front-line setting [9]. The EMA-approved bevacizumab-containing regimen was chosen as the control arm in two recent phase 3 trials: PAOLA-1 evaluating the addition of maintenance olaparib to bevacizumab-containing therapy [10] and IMagyn050 evaluating the addition of atezolizumab to bevacizumab-containing therapy [11]. These trials, together with GOG-0218, provide a rich dataset of more than 1500 women treated with the EMA-approved bevacizumab-containing regimen in the context of randomized phase 3 trials. However, the selected populations eligible for phase 3 clinical trials are not always representative of the scenario in routine clinical practice, where patients tend to be older, less fit, and have more comorbidities [12,13]. To assess the safety and effectiveness of front-line bevacizumab-containing therapy in German clinical practice, we initiated the single-arm non-interventional OTILIA (Ovarian cancer Treatment fIrst-Line wIth Avastin) study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01697488). Previously, we have reported an interim analyses of this study [14–20]. Here, we present the final results from OTILIA, which, to the best of our knowledge, is the largest analysis of patients with ovarian cancer treated in routine clinical practice.

## 2. Results

### *2.1. Patient Population*

A total of 1090 patients were enrolled from 240 sites in Germany between 2 February 2012 and 31 December 2016. Participating sites represented gynecologists, gynecologic oncologists, and oncologists in hospitals and outpatient clinics, as well as office-based oncologists and gynecologists. Of the 1090 enrolled patients, 266 were excluded from the final analysis as they did not meet the inclusion criteria ($n$ = 29), received no bevacizumab ($n$ = 49), or did not receive bevacizumab according to the approved indication (most commonly no cycle including bevacizumab and both chemotherapy agents together ($n$ = 107), bevacizumab frequency not according to the approved indication ($n$ = 79), or first bevacizumab dose < 15 mg/kg ($n$ = 77)) (more than one reason possible). Thus, the analysis population included 824 patients. In more than two-thirds of these patients (561 patients; 68%), treatment choice was made by a tumor board; the next most frequent decision-makers were office-based oncologists (80 patients; 10%) and gynecologists (76 patients; 9%). The factors most frequently cited as contributing to treatment decision making were guidelines (695 patients; 84%), efficacy of therapy (571 patients, 69%), and study results (404 patients, 49%) (more than one answer possible). These factors were distributed similarly in younger and older patients.

Of the 824 patients in the analysis population, 453 (55%) were aged <70 years and 371 (45%) were aged ≥70 years. All but 45 patients (5%) underwent primary surgery. Compared with patients aged <70 years, those aged ≥70 years tended to have worse Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) and were more likely to have pre-existing hypertension (Table 1). Surgical outcome was slightly worse in the older than the younger subgroup.

**Table 1.** Patient and disease characteristics at baseline.

| Characteristic | | All (*n* = 824) | Age < 70 Years (*n* = 453) | Age ≥ 70 Years (*n* = 371) |
|---|---|---|---|---|
| Median age, years (range) | | 68 (26–83) | 58 (26–70 *) | 75 (70–83) |
| Median BMI, kg/m$^2$ (range) | | 24.2 (15.6–43.5) | 23.9 (16.2–43.5) | 24.6 (15.6–42.3) |
| ECOG PS, *n* (%) | 0 | 297 (36) | 199 (44) | 98 (26) |
| | 1 | 389 (47) | 194 (43) | 195 (53) |
| | 2 | 77 (9) | 36 (8) | 41 (11) |
| | 3 | 15 (2) | 6 (1) | 9 (2) |
| | Missing | 46 (6) | 18 (4) | 28 (8) |
| Hypertension, *n* (%) | | 339 (41) | 132 (29) | 207 (56) |
| Current treatment for hypertension, *n* (%) | | 312 (38) | 117 (26) | 195 (53) |
| FIGO stage, *n* (%) | IIIB | 116 (14) | 65 (14) | 51 (14) |
| | IIIC | 472 (57) | 265 (58) | 207 (56) |
| | IV | 236 (29) | 123 (27) | 113 (30) |
| Postoperative residual disease, *n* (%) | No macroscopic | 229 (28) | 139 (31) | 90 (24) |
| | 0–≤1 cm | 175 (21) | 106 (23) | 69 (19) |
| | >1 cm | 192 (23) | 99 (22) | 93 (25) |
| | Unknown | 183 (22) | 96 (21) | 87 (23) |
| | Missing | 45 (5) | 13 (3) | 32 (9) |
| Primary cancer, *n* (%) | Epithelial ovary | 662 (80) | 367 (81) | 295 (80) |
| | Fallopian tube | 58 (7) | 27 (6) | 31 (8) |
| | Primary peritoneal | 104 (13) | 59 (13) | 45 (12) |
| Histological subtype, *n* (%) | Serous | 606 (74) | 333 (74) | 273 (74) |
| | Endometrioid | 22 (3) | 14 (3) | 8 (2) |
| | Mucinous | 19 (2) | 13 (3) | 6 (2) |
| | Clear cell | 13 (2) | 9 (2) | 4 (1) |
| | Undifferentiated | 24 (3) | 13 (3) | 11 (3) |
| | Other | 95 (12) | 58 (13) | 37 (10) |
| | Missing | 45 (5) | 13 (3) | 32 (9) |
| Tumor grade, *n* (%) | Low | 22 (3) | 13 (3) | 9 (2) |
| | Intermediate | 153 (19) | 99 (22) | 54 (15) |
| | High | 577 (70) | 314 (69) | 263 (71) |
| | Not assessable | 72 (9) | 27 (6) | 45 (12) |

Abbreviations: BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics. * Two patients aged <70 years at enrolment were aged ≥70 years at the start of therapy.

### 2.2. Treatment Exposure and Documentation

The data cutoff for the final analysis was 27 September 2019. At this date, 453 patients (55%) had discontinued bevacizumab (50% of those aged <70 years and 61% of those aged ≥70 years). The median duration of bevacizumab treatment was 13.8 months (95% confidence interval (CI), 12.7–14.5 months) in the overall population and was slightly longer in younger patients (median 14.6 months, 95% CI, 13.9–15.2 months) than older patients (median 12.5 months, 95% CI, 13.9–15.2 months). The median duration of carboplatin and paclitaxel treatment was 3.5 months (range 0.0–17.7 months for carboplatin, range 0.0–14.1 months for paclitaxel), irrespective of age. Chemotherapy treatment was modified in almost half of the patients (47% of patients had paclitaxel treatment modification, 43% had carboplatin treatment modification), with physician decision most often recorded as the reason for treatment modification. The proportion of patients requiring paclitaxel treatment modification was higher in the older than the younger subgroup (53%

vs. 42%, respectively); the difference was less pronounced for carboplatin (45% vs. 41%, respectively). Most of these modifications were treatment delay/interruption rather than a change (increase or reduction) of the dose.

The most common reason for the end of treatment documentation in the overall population was the end of the 15-month documentation period ($n$ = 349, 42%), followed by disease progression ($n$ = 196, 24%). Reasons for the end of treatment documentation were similar in the younger and older patient subgroups (Table 2).

**Table 2.** Treatment exposure and documentation.

| Reason for End of Treatment Documentation, *n* (%) * | All ($n$ = 824) | Age < 70 Years ($n$ = 453) | Age ≥ 70 Years ($n$ = 371) |
|---|---|---|---|
| End of documentation after 15 months | 349 (42) | 213 (47) | 136 (37) |
| Disease progression | 196 (24) | 105 (23) | 91 (25) |
| Patient request (no toxicity) | 53 (6) | 24 (5) | 29 (8) |
| AE † | 44 (5) | 30 (7) | 14 (4) |
| AE related to treatment † | 40 (5) | 11 (2) | 29 (8) |
| AE not related to treatment † | 25 (3) | 8 (2) | 17 (5) |
| No end of treatment documentation | 18 (2) | 6 (1) | 12 (3) |
| Death | 16 (2) | 5 (1) | 11 (3) |
| Lost to follow-up | 15 (2) | 10 (2) | 5 (1) |
| Tumor remission | 13 (2) | 7 (2) | 6 (2) |
| Patient request | 7 (1) | 3 (1) | 4 (1) |
| Other | 48 (6) | 31 (7) | 17 (5) |

Abbreviation: AE, adverse event. * Multiple answers possible. † Before 1 October 2013, it was not possible to specify whether or not an AE was related to treatment; from 1 October 2013, attribution to treatment was possible.

### 2.3. Safety

Table 3 provides an overview of safety in the overall population and in subgroups according to age. Grade ≥3 adverse events (AEs), serious AEs, and AEs leading to bevacizumab treatment discontinuation were more common in older than younger patients, whereas treatment-related AEs were less common.

**Table 3.** Overview of safety.

| AE, *n* (%) | All ($n$ = 824) | Age < 70 Years ($n$ = 453) | Age ≥ 70 Years ($n$ = 371) |
|---|---|---|---|
| All grades | 616 (75) | 328 (72) | 288 (78) |
| Grade ≥3 | 317 (38) | 150 (33) | 167 (45) |
| Grade 5 | 30 (4) | 12 (3) | 18 (5) |
| Treatment-related AEs | 330 (40) | 192 (42) | 138 (37) |
| Serious AEs | 222 (27) | 100 (22) | 122 (33) |
| Treatment-related serious AEs | 72 (9) | 37 (8) | 35 (9) |
| AEs leading to bevacizumab discontinuation | 145 (18) | 66 (15) | 79 (21) |

Abbreviation: AE, adverse event.

In the overall population, the most common AEs were hypertension (17% all grades; 9% grade ≥ 3), fatigue (16% all grades), polyneuropathy (15%), nausea (14%), and anemia (12% all grades, 3% grade ≥ 3). Polyneuropathy, anemia, urinary tract infection, and grade ≥ 3 hypertension were more common in elderly than younger patients; alopecia was less common (Figure 1).

Incidences of other AEs of particular interest in OTILIA were generally low. Proteinuria was reported in 35 patients (4%; considered serious in two patients (0.2%)), large intestine perforation in six patients (0.7%, all considered serious), intestinal perforation in three patients (0.4%, all considered serious), gastric perforation in two patients (0.2%, both considered serious), and arterial embolism in one patient (0.1%, not considered serious).

Among the 30 patients (4%) with fatal AEs (which included unexplained death in six patients (0.7%) and malignant neoplasm progression in four patients (0.5%)), deaths were considered possibly, probably, or definitely related to bevacizumab treatment in

five patients (0.6%), comprising urosepsis together with acute kidney injury in one patient aged <70 years, and one case each of cerebrovascular accident in a patient ≥70 years, intestinal perforation in a patient ≥70 years, ileus in a 49-year-old patient, and unexplained death in a 48-year-old patient.

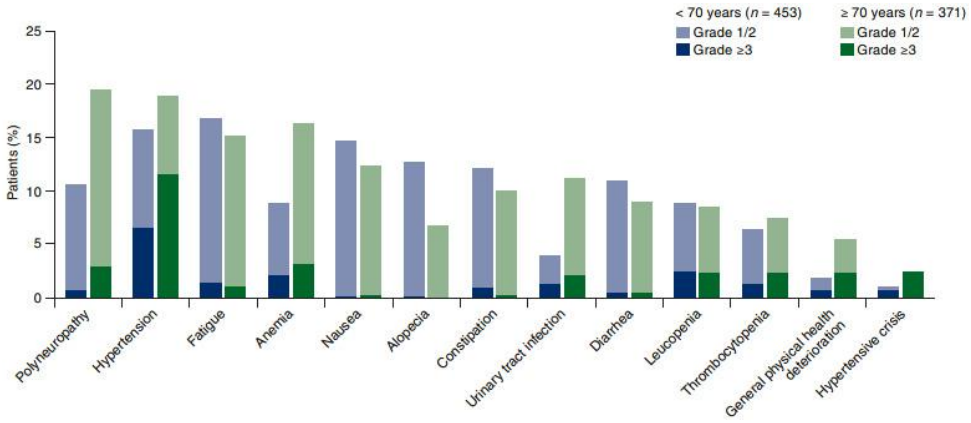


**Figure 1.** Most common AEs by age. AE, adverse event. Any grade in >10% of patients in either subgroup; grade ≥ 3 in >2% of patients in either subgroup.

The AE most commonly leading to treatment discontinuation was hypertension (21 patients (2.5%) overall; nine patients (2.0%) aged <70 years vs. 12 (3.2%) aged ≥70 years). The only other AEs leading to treatment discontinuation in ≥1% of patients were proteinuria (10 patients (1.2%) overall; six patients (1.3%) aged <70 years and four (1.1%) aged ≥70 years), polyneuropathy in patients aged ≥70 years (1.6%), and malignant neoplasm progression (recorded as an AE in error) in patients aged ≥70 years (1.1%).

### *2.4. Progression-Free Survival, Overall Response Rate, and Overall Survival*

At the data cutoff for the final analysis, progression-free survival (PFS) events had been recorded in 368 patients (45%). Median PFS was 19.4 months (95% CI, 18.7–20.3 months) in the overall population (Figure 2A). There was no clear difference in PFS according to age (Figure 2B). Median PFS was 20.0 months (95% CI, 18.7–21.2 months) in patients aged <70 years and 19.3 months (95% CI, 17.6–20.2 months) in patients aged ≥70 years. One-year PFS rates were 80% (95% CI, 76–82%) in the overall population, 80% (76–84%) in the younger subgroup, and 79% (95% CI, 74–83%) in the older subgroup.

In multivariable Cox regression analysis, residual disease at baseline was the only factor shown to be prognostic for PFS (Table S1). Patients with no visible residual disease at baseline had a better PFS outcome than those with residual disease ≥1 cm at baseline (hazard ratio 0.59, 95% CI, 0.45–0.78; $p < 0.001$).

The overall response rate (ORR) in the population of 707 patients assessable for response was 72% (95% CI, 69–75%). Best response was a complete response in 307 patients (43%; 95% CI, 40–47%) and a partial response in 203 patients (29%; 95% CI, 25–32%). The ORR was 77% (95% CI, 73–81%) in 392 assessable patients aged <70 years (including complete response in 50%) and 66% (95% CI, 61–72%) in 315 assessable patients aged ≥70 years (including complete response in 36%).

At the final analysis, deaths had been recorded in 181 patients (22%). Median overall survival (OS) was 24.6 months (95% CI, 23.8–26.3 months), but should be interpreted with caution given the small proportion of patients who had died. The 1-year OS rates were 91% (95% CI, 89–93%) in the overall population, 92% (95% CI, 89–95%) in patients aged

<70 years, and 90% (95% CI, 86–93%) in patients aged ≥70 years. Corresponding 2-year OS rates were 53% (46–60%), 60% (50–68%), and 46% (35–55%).

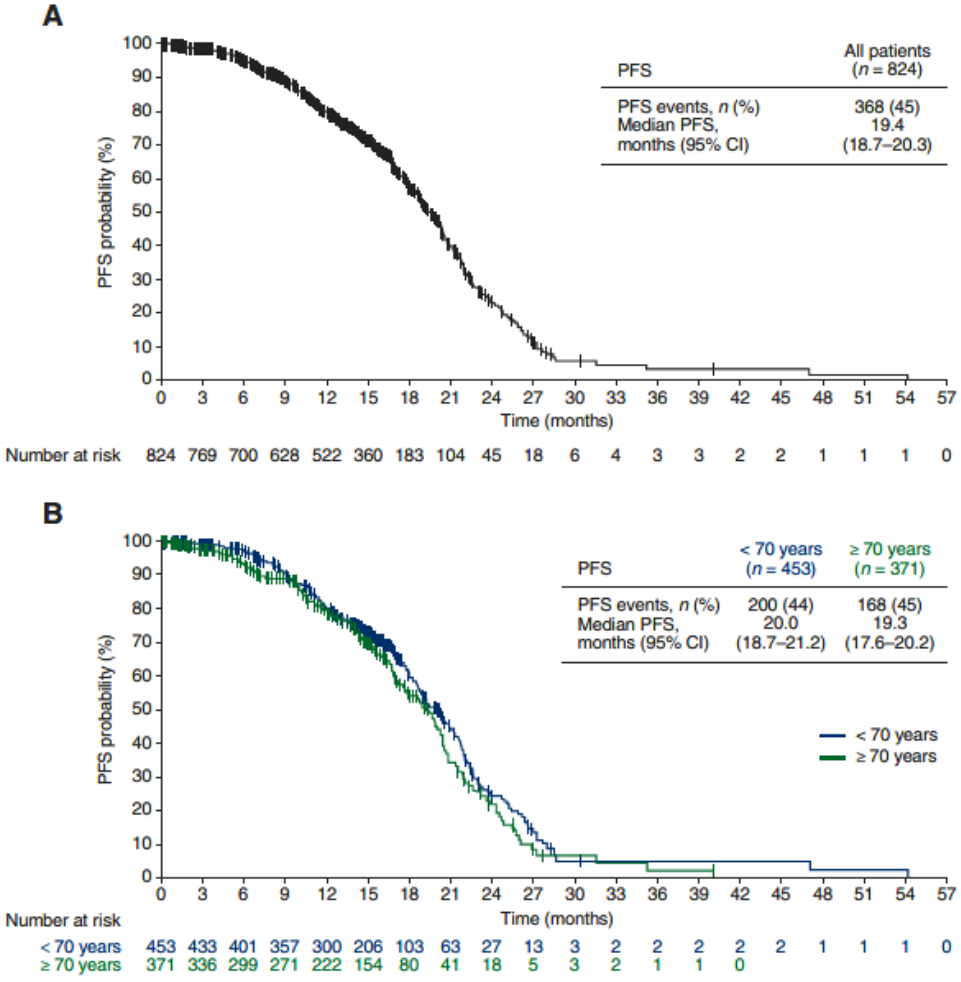


**Figure 2.** PFS: (**A**) overall population (*n* = 824); (**B**) according to age <70 vs. ≥70 years. CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

### *2.5. Patient-Reported Outcomes*

At baseline, 405 patients (49%) answered at least one item in the quality of life questionnaires. Some additional completed questionnaires could not be included in the analysis because of inaccurate completion of informed consent forms. The participation rate was considerably higher in patients aged <70 years (308 patients; 68%) than those aged ≥70 years (97 patients; 26%). At week 24, 365 patients (44%) completed questionnaires.

Mean change from baseline in global health status/quality of life showed a clinically meaningful increase over time (Figure S1). There were small, but clinically relevant (>10 points [21,22]) improvements over time in role functioning, social functioning, fatigue, nausea and vomiting, and insomnia, with more marked improvements in appetite loss and

constipation. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Qualify of Life Questionnaire ovarian cancer-specific module (EORTC QLQ-OV28) showed a pronounced increase in peripheral neuropathy and hair loss symptoms within the first 12 weeks of treatment, which lessened or reversed, respectively, over time.

### 2.6. Subsequent Anti-Cancer Therapy

The most common anti-cancer therapies used after bevacizumab-containing front-line therapy were carboplatin (175 patients; 21%), doxorubicin (126 patients; 15%), gemcitabine (108 patients; 13%), and bevacizumab (67 patients; 8%). This pattern was very similar irrespective of age.

## 3. Discussion

We report here the final analysis of routine clinical practice data from patients with advanced ovarian cancer receiving bevacizumab with chemotherapy. This is, to the best of our knowledge, the largest series in primary ovarian cancer and supports the results from phase 3 trials regarding the effectiveness and tolerability of bevacizumab-containing therapy. Median PFS of 19.4 months (95% CI, 18.7–20.3 months) is consistent with the results in the phase 3 GOG-0218 trial using an identical regimen [5]. Median PFS is shorter than the median PFS of 25.5 months (95% CI, 23.7–27.6 months) observed in the international open-label single-arm ROSiA study of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks in most patients, continued until progression or for up to 24 months) [23], suggesting that a longer bevacizumab treatment duration may improve outcomes. However, recently reported results from the randomized phase 3 AGO-OVAR 17 trial (BOOST; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01462890), which compared the approved regimen of bevacizumab (15 months total duration) with an extended duration (30 months of bevacizumab), undermined this hypothesis [24].

On the other hand, median PFS of 19.4 months in OTILIA is considerably longer than that reported in a similar non-interventional study (OSCAR) in the United Kingdom, in which median PFS was 15.4 months (95% CI, 14.5–16.9 months) [25]. Interestingly, the majority of patients in the OSCAR study received bevacizumab 7.5 mg/kg every 3 weeks for up to 12 months, consistent with the regimen evaluated in ICON7 and frequently used in U.K. practice. Another important difference is the surgical approach; while 95% of patients in the German OTILIA study had primary cytoreductive surgery, in the U.K. OSCAR study, only 21% had primary cytoreductive surgery, 36% received interval surgery, and a remarkable 43% received no surgery at all. The significant prognostic effect of cytoreduction to no visible residual disease was again highlighted in our study, thus this is likely to be an important factor contributing to the marked differences in outcome between our study and the OSCAR study. The results from the French ENCOURAGE non-interventional study in routine practice have not yet been published in full, but median PFS was reported to be 17.4 months (95% CI, 16.4–19.1 months) in 468 patients treated with front-line bevacizumab-containing therapy (15 mg/kg every 3 weeks in 80% of patients) [26]. The Italian single-arm MITO-16A/MaNGO-OV2A study reported median PFS of 20.8 months (95% CI 19.1–22.0 months) in 398 patients [27]. In the PAOLA-1 randomized phase 3 trial, median PFS in the control arm (identical to the regimen used in OTILIA) was 16.6 months [10] in a study population undergoing upfront surgery in 51% and interval surgery in 41% of patients (no surgery in 8%). The addition of maintenance olaparib increased median PFS to 22.1 months. Finally, in the IMagyn050 trial, median PFS in the control arm was 18.4 months (95% CI, 17.2–19.8 months) vs. 19.5 months (95% CI, 18.1–20.8 months) in the atezolizumab arm [11].

Similar to subgroup analyses from the ROSiA and OSCAR studies [25,28], age had no clear impact on clinical outcomes (PFS or OS) among patients receiving front-line bevacizumab-containing therapy. Although some selection bias is likely even in a routine clinical practice study, this finding is encouraging for clinicians faced with treatment decisions for patients aged $\geq$70 years.

AEs were consistent with the well-defined safety profile of bevacizumab in ovarian cancer and bevacizumab was well tolerated in patients aged ≥70 years as well as in younger patients. The most common AE was hypertension, but this rarely led to treatment discontinuation. Hypertension was more common in older than younger patients, as expected given the higher prevalence of pre-existing hypertension in the older subgroup and the known association between age and hypertension, irrespective of treatment. This finding is consistent with observations in the ROSiA and OSCAR studies in the front-line setting [25,28]. The tolerability of bevacizumab-containing therapy in older patients is also consistent with Amadio et al.'s conclusions from a case-control study in patients receiving bevacizumab in either the front-line or the recurrent setting [29]. Grade ≥3 AEs were no more frequent in 72 patients aged ≥65 years than in 211 aged <65 years. However, creatinine serum concentration, estimated glomerular filtration rate, and presence of ≥3 comorbidities were independently associated with increased toxicity, and may be more relevant in patient selection for bevacizumab-containing therapy than chronological age.

Patient-reported outcomes (PROs) from OTILIA support the tolerability of front-line bevacizumab-containing therapy in routine practice, showing no deterioration and even a slight improvement over time in some scales. However, PRO conclusions are limited by the low participation rate, particularly in older patients.

Another limitation of the analyses is the relatively restricted follow-up period. In accordance with the legal requirements for non-interventional studies in Germany, patients cannot be followed for >27 months. Consequently, PFS results were reported after events in less than half of the population and OS results are very immature. The OTILIA study was initiated in 2012, pre-dating the 2014 revision of International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging into high-grade serous and low-grade serous tumors [30]. Consequently, details of histology and tumor grade at diagnosis are limited. There was also no information on molecular markers, such as *BRCA* status or homologous recombination deficiency status, which are known to have prognostic value and affect treatment decisions in today's clinical practice. The addition of maintenance olaparib to bevacizumab-containing front-line therapy significantly improves PFS, particularly in patients with *BRCA*-mutated tumors. Our results confirm the importance of this effective bevacizumab-containing regimen as a foundation for polyADP ribose polymerase (PARP) inhibitor-containing strategies and future clinical trials in the front-line setting.

## 4. Patients and Methods

This single-arm open-label multicenter non-interventional study aimed to assess the effectiveness, safety, tolerability, and impact on PROs of front-line bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel chemotherapy in routine oncology practice in Germany. Eligible patients had newly diagnosed FIGO stage IIIB–IV ovarian cancer and received front-line bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel combination therapy according to the EMA label [7]. Patients with any contraindication to bevacizumab treatment according to the approved indication were ineligible.

All patients provided written informed consent. Participation had no influence on the therapeutic and diagnostic management of patients in this non-interventional study. Ethics advice was obtained in accordance with the laws and regulations applicable in Germany and according to the World Medical Association Declaration of Helsinki.

The primary aim was to assess safety and PFS (defined as the interval between the first dose of bevacizumab and disease progression or death from any cause). Secondary objectives were to evaluate ORR and OS; to determine the frequencies of AEs, serious AEs, and adverse drug reactions with a special focus on arterial hypertension, arterial thromboembolism, gastrointestinal perforations, and proteinuria; as well as to assess factors influencing treatment choice, treatment exposure (treatment duration, incidence, and reasons for treatment modification and discontinuation), and quality of life. In a protocol amendment implemented in July 2014, the trial was expanded to focus on patients aged ≥70 years. The

aim was to investigate whether the effectiveness and safety of bevacizumab-containing therapy in routine practice replicated observations in the randomized clinical trials.

Study data were recorded by the treating physician in an electronic case report form, and included demographic data, medical history, prior therapy, comorbidities, treatment regimen and exposure, reasons for treatment selection, concomitant medication, tumor evaluation, details of AEs, reasons for treatment and study discontinuation, and PROs. AEs were recorded at every cycle and graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0). Tumor assessment was performed according to the investigator's judgement and local practice. PROs were assessed with the EORTC QLQ core module (QLQ-C30) and QLQ-OV28 using paper-based questionnaires. Missing items were imputed by the average of the answered items, if answers for at least half of the items of a score were available. If more than half of the items of a score were missing, the score was set to missing. During the first 15 months, information was documented at each treatment cycle. Subsequently, patients were followed for 12 months after disease progression, discontinuation of bevacizumab, or completion of 15 months of bevacizumab therapy (i.e., a maximum of 27 months of documentation for each patient). During the 12-month follow-up period, documentation was less intense (only every 6 months and collecting only limited information, such as patient status, tumor evaluation, and further anti-cancer therapy).

Statistical analysis of this non-interventional study was exploratory, primarily using descriptive statistical methods. A target sample size of 1190 patients was calculated based on an assumed median PFS in the overall population of 19 months (based on the results from ICON7 and GOG-0218) and an observation period of 27 months for each patient, together with the objective of determining PFS in the subgroup of patients aged ≥70 years. This sample size provided 95% probability of observing AEs with an incidence of 0.3%.

There was no adjustment for multiplicity. All time-related endpoints (PFS, OS, treatment duration) were analyzed using Kaplan–Meier methodology, with medians presented together with associated 95% CIs. PFS rates at 6, 12, and 18 months were calculated. A multivariate Cox regression analysis was performed to assess the effect of selected covariates on PFS, including the baseline covariates age, ECOG PS, body mass index, residual disease, FIGO stage, ascites, and tumor grade. The analysis population for effectiveness and safety included all patients who received at least one dose of bevacizumab according to the approved indication. Analyses of PROs were based on the subset of these patients who consented to participate in the quality of life assessment. Subgroup analyses were performed according to age (<70 vs. ≥70 years).

## 5. Conclusions

In routine oncology practice in Germany, we observed PFS and a safety profile similar to those demonstrated in randomized phase 3 trials in more restricted, highly selected populations, confirming the value of this treatment strategy for women presenting with newly diagnosed ovarian cancer in the real-world setting. There was no notable reduction in effectiveness and tolerability in patients aged ≥70 years; therefore, age alone should not preclude use of bevacizumab-containing therapy.

**Supplementary Materials:** The following are available online at https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers13194739/s1, Figure S1: Mean change from baseline in European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module Global Health Status/Quality of Life, Table S1: Multivariable cox regression model of PFS.

**Author Contributions:** Conceptualization, J.S.; Data curation, A.-K.S.-J.; Investigation, J.S., A.M., G.O.-Ö., M.K., R.R., O.T., H.W., J.P.G., R.A. and P.W.; Methodology, J.S.; Resources, J.S., A.M., G.O.-Ö., M.K., R.R., O.T., H.W., J.P.G., R.A. and P.W.; Writing—original draft, J.S. and A.-K.S.-J.; Writing—review and editing, J.S., A.M., G.O.-Ö., M.K., R.R., O.T., H.W., A.-K.S.-J., J.P.G., R.A. and P.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was sponsored by Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany. The sponsor was involved in the study design, interpretation of the data, and review of the report. Data were collected and analyzed by iOMEDICO AG (Freiburg, Germany), a Contract Research Organization contracted by the Sponsor. Medical writing assistance was provided by Jennifer Kelly, MA (Medi-Kelsey Ltd., Ashbourne, UK), funded by Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany. The decision to submit the manuscript was the responsibility of the authors. Dr Hannah Woopen, MSc, was a participant in the Charité Clinical Scientist Programme funded by the Charité University of Medicine Berlin and the Berlin Institute of Health. No grant numbers are applicable.

**Institutional Review Board Statement:** Ethics advice was obtained in accordance with the laws and regulations applicable in Germany and according to the World Medical Association Declaration of Helsinki.Ethic Landesärztekammer Baden-Württemberg, approval date: 6 December 2011, Aktenzeichen F-2011-066.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Qualified researchers may request access to individual patient-level data through the clinical study data request platform (https://vivli.org/). Further details on Roche's criteria for eligible studies are available here (https://vivli.org/members/ourmembers/). For further details on Roche's Global Policy on the Sharing of Clinical Information and how to request access to related clinical study documents, see here (https://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/clinical_trials/our_commitment_to_data_sharing.htm).

**Acknowledgments:** The authors are grateful to the patients who participated in the trial, their families, and the investigators and staff at participating centers. This study was sponsored by Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany. Medical writing assistance was provided by Jennifer Kelly, MA (Medi-Kelsey Ltd., Ashbourne, UK), funded by Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany.

**Conflicts of Interest:** Jalid Sehouli reports honoraria from AstraZeneca, Clovis Oncology, Eisai, Johnson & Johnson, MSD Oncology, Olympus Medical Systems, Pfizer, PharmaMar, Tesaro, Teva; consulting/advisory roles for AstraZeneca, Clovis Oncology, Lilly, Merck, MSD Oncology, Pfizer, PharmaMar, Tesaro; research funding from AstraZeneca, Bayer, Clovis Oncology, Merck, MSD Oncology, Pfizer, PharmaMar, Tesaro—all to institution; and travel/accommodation/expenses from AstraZeneca, Clovis Oncology, MSD Oncology, PharmaMar, Roche Pharma AG, Tesaro. Alexander Mustea reports consulting/advisory roles for AstraZeneca, Roche. Guelten Oskay-Özcelik reports honoraria from Roche, Novartis, AstraZeneca, Amgen, Riemser, MSD; and consulting/advisory role for Roche, Novartis, AstraZeneca, MSD. Hannah Woopen reports travel/accommodation/expenses from Medac. Ann-Katrin Sommer-Joos is an employee of Roche Pharma AG and holds a share in Roche. Jacek P. Grabowski reports honoraria from AstraZeneca, Clovis Oncology, Pfizer, Riemser, Roche, Tesaro; consulting/advisory role for AstraZeneca, Clovis Oncology, Pfizer, Riemser, Roche, Tesaro; research funding from AstraZeneca, MSD, Riemser, Tesaro—all to institution; and travel/accommodation/expenses from Molecular Health, Tesaro. Pauline Wimberger reports honoraria from Roche, AstraZeneca, Clovis Oncology, Eisai, Novartis, Amgen, MSD, Merck Oncology, Pfizer, PharmaMar, Tesaro, Teva; research funding from Amgen, Novartis, Roche; and consulting/advisory roles for Roche, MSD, Tesaro, Novartis, Amgen, Clovis, Pfizer, AstraZeneca, Eisai. Maren Keller, Rolf Richter, Oliver Tomé, and Robert Armbrust report no conflict of interest.

## References

1. Marth, C.; Reimer, D.; Zeimet, A.G. Front-line therapy of advanced epithelial ovarian cancer: Standard treatment. *Ann. Oncol.* **2017**, *28* (Suppl. 8), viii36–viii39. [CrossRef] [PubMed]
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3.2021. 9 September 2021. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (accessed on 13 September 2021).
3. Colombo, N.; Sessa, C.; du Bois, A.; Ledermann, J.; McCluggage, W.G.; McNeish, I.; Morice, P.; Pignata, S.; Ray-Coquard, I.; Vergote, I.; et al. ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2019**, *29*, 728–760. [CrossRef] [PubMed]
4. Norell, C.H.; Butler, J.; Farrell, R.; Altman, A.; Bentley, J.; Cabasag, C.J.; Cohen, P.A.; Fegan, S.; Fung-Kee-Fung, M.; Gourley, C.; et al. Exploring international differences in ovarian cancer treatment: A comparison of clinical practice guidelines and patterns of care. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2020**, *30*, 1748–1756. [CrossRef]

5. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Monk, B.J.; Huang, H.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 2473–2483. [CrossRef]
6. Perren, T.J.; Swart, A.M.; Pfisterer, J.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; Kurzeder, C.; et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 2484–2496, Erratum in **2012**, *366*, 284. [CrossRef]
7. Avastin Summary of Product Characteristics. 2020. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf (accessed on 13 September 2021).
8. Avastin Prescribing Information. 2020. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s332lbl.pdf (accessed on 13 September 2021).
9. Thigpen, T.; McAlpine, J.; DiSaia, P.; Fujiwara, K.; Hoskins, W.; Kristensen, G.; Mannel, R.; Markman, M.; Pfisterer, J.; Quinn, M.; et al. First-line therapy in ovarian cancer trials. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2011**, *21*, 756–762. [CrossRef]
10. Ray-Coquard, I.; Pautier, P.; Pignata, S.; Pérol, D.; González-Martín, A.; Berger, R.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; Mäenpää, J.; et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2416–2428. [CrossRef]
11. Moore, K.N.; Bookman, M.; Sehouli, J.; Miller, A.; Anderson, C.; Scambia, G.; Myers, T.; Taskiran, C.; Robison, K.; Mäenpää, J.; et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: Placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 1842–1855. [CrossRef]
12. Tannock, I.F.; Amir, E.; Booth, C.M.; Niraula, S.; Ocana, A.; Seruga, B.; Templeton, A.J.; Vera-Badillo, F. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, e560–e567. [CrossRef]
13. Di Maio, M.; Perrone, F.; Conte, P. Real-world evidence in oncology: Opportunities and limitations. *Oncologist* **2020**, *25*, e746–e752. [CrossRef]
14. Mustea, A.; Oskay-Oezcelik, G.; Wimberger, P.; Reichert, D.; Forstbauer, H.; Keller, M.; Frank, M.; Klawitter, S.; Kiewitz, C.; Mueller, M.; et al. First interim analysis of OTILIA, a large German non-interventional study evaluating front-line bevacizumab (BEV)-containing therapy in patients with ovarian cancer (OC). *Eur. J. Cancer* **2015**, *51* (Suppl. 3), S548. [CrossRef]
15. Mustea, A.; Wimberger, P.; Oskay-Oezcelik, G.; Jungberg, P.; Meinerz, W.; Reichert, D.; Janssen, J.; Keller, M.; Richter, R.; Harde, J.; et al. Impact of age on the safety and efficacy of bevacizumab (BEV)-containing therapy in patients (pts) with primary ovarian cancer (OC): Analyses of the OTILIA German non-interventional study on behalf of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology Ovarian Cancer Working Group. *Ann. Oncol.* **2016**, *27* (Suppl. 6), vi299.
16. Sehouli, J.; Wimberger, P.; Oskay-Oezcelik, G.; Jungberg, P.; Meinerz, W.; Wegenaer, A.; Reichert, D.; Mustea, A.; Janssen, J.; Klawitter, S.; et al. Patient-reported outcomes in elderly bevacizumab-treated primary ovarian cancer patients: OTILIA study on behalf of the North Eastern German Society of Gynaecological Oncology (NOGGO). *IGCS* **2016**, *26*, 29–30.
17. Woopen, H.; Wimberger, P.; Mustea, A.; Oskay-Oezcelik, G.; Keller, M.; Richter, R.; Harde, J.; Klawitter, S.; Wegenaer, A.; Tomé, O.; et al. Influence of comorbidities on clinical outcome in patients receiving chemotherapy plus bevacizumab for primary advanced ovarian cancer. *Ann. Oncol.* **2017**, *28* (Suppl. 5), 340. [CrossRef]
18. Sehouli, J.; Mustea, A.; Oskay-Oezcelik, G.; Grabowski, J.; Keller, M.; Richter, R.; Harde, J.; Klawitter, S.; Wegenaer, A.; Tomé, O.; et al. Impact of body mass index (BMI) on outcome in 785 patients (pts) receiving systemic chemotherapy (CT) and bevacizumab (BEV) for primary advanced ovarian cancer (OC) (on behalf of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology, NOGGO). *Ann. Oncol.* **2017**, *28* (Suppl. 5), 341. [CrossRef]
19. Wimberger, P.; Woopen, H.; Mustea, A.; Oskay-Oezcelik, G.; Keller, M.; Richter, R.; Harde, J.; Klawitter, S.; Wegenaer, A.; Tome, O.; et al. Predicting early treatment discontinuation and effectiveness in bevacizumab-treated patients with primary advanced ovarian cancer: Exploratory analyses of the OTILIA study on behalf of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology (NOGGO) Ovarian Cancer Working Group. In Proceedings of the 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Vienna, Austria, 4–7 November 2017. Poster 205.
20. Armbrust, R.; Wimberger, P.; Mustea, A.; Oskay-Özcelik, G.; Keller, M.; Richter, R.; Harde, J.; Zortel, M.; Wegenaer, A.; Tome, O.; et al. Effect of hypertension on progression-free survival in patients receiving front-line bevacizumab for primary advanced ovarian cancer in the NOGGO single-arm OTILIA study: A post hoc analysis in 808 patients. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36* (Suppl. 15), 5546. [CrossRef]
21. Osoba, D.; Bezjak, A.; Brundage, M.; Zee, B.; Tu, D.; Pater, J.; Quality of Life Committee of the NCIC CTG. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: Basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur. J. Cancer* **2005**, *41*, 280–287. [CrossRef] [PubMed]
22. Brundage, M.; Osoba, D.; Bezjak, A.; Tu, D.; Palmer, M.; Pater, J.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Lessons learned in the assessment of health-related quality of life: Selected examples from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 5078–5081. [CrossRef]
23. Oza, A.M.; Selle, F.; Davidenko, I.; Korach, J.; Mendiola, C.; Pautier, P.; Chmielowska, E.; Bamias, A.; DeCensi, A.; Zvirbule, Z.; et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSiA single-arm phase 3B study. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2017**, *27*, 50–58. [CrossRef]
24. Pfisterer, J.; Joly, F.; Kristensen, G.; Rau, J.; Mahner, S.; Pautier, P.; El-Balat, A.; Kurtz, J.E.; Canzler, U.; Sehouli, J.; et al. Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC): A multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39* (Suppl. 15), 5501.

25. Hall, M.; Bertelli, G.; Li, L.; Green, C.; Chan, S.; Yeoh, C.C.; Hasan, J.; Jones, R.; Ograbek, A.; Perren, T.J. Role of front-line bevacizumab in advanced ovarian cancer: The OSCAR study. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2020**, *30*, 213–220. [CrossRef] [PubMed]
26. Berton-Rigaud, D.; Floquet, A.; Mollon-Grange, D.; Dechartres, A.; Lescaut, W.; Kaminsky-Forrett, M.C.; Tredan, O.; Largillier, R.; Savoye, A.M.; Alexandre, J.; et al. Use of bevacizumab (bev) in real life for first-line (FL) treatment of ovarian cancer (OC): The GINECO ENCOURAGE cohort of 500 French patients. *Ann. Oncol.* **2019**, *30* (Suppl. 5), v418. [CrossRef]
27. Daniele, G.; Raspagliesi, F.; Scambia, G.; Pisano, C.; Colombo, N.; Frezzini, S.; Tognon, G.; Artioli, G.; Gadducci, A.; Lauria, R.; et al. Bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel in the first line treatment of advanced ovarian cancer patients: The phase IV MITO-16A/MaNGO-OV2A study. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2021**, *31*, 875–882. [CrossRef]
28. Selle, F.; Colombo, N.; Korach, J.; Mendiola, C.; Cardona, A.; Ghazi, Y.; Oza, A.M. Safety and efficacy of extended bevacizumab therapy in elderly (≥70 years) versus younger patients treated for newly diagnosed ovarian cancer in the international ROSiA study. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2018**, *28*, 729–737. [CrossRef]
29. Amadio, G.; Marchetti, C.; Villani, E.R.; Fusco, D.; Stollagli, F.; Bottoni, C.; Distefano, M.; Colloca, G.; Scambia, G.; Fagotti, A. ToleRability of BevacizUmab in elderly Ovarian cancer patients (TURBO study): A case-control study of a real-life experience. *J. Gynecol. Oncol.* **2020**, *31*, e6. [CrossRef]
30. Prat, J.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2014**, *124*, 1–5. [CrossRef]

*Primary Treatment Results in Patients with Ovarian, Fallopian or Peritoneal Cancer - Results of a Clinical Cancer Registry Database Analysis in Germany*

**Armbrust R** , Ledwon P, von Rüsten A, Schneider C, Sehouli J.

Cancers (Basel). 2022 Sep 24;14(19):4638. doi: 10.3390/cancers14194638.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erfolgte erstmals eine Auswertung der Klinischen Krebsregisters der Bundesländer Berlin und Brandenburg zum longitudinalen Verlauf von Ovarialkarzinompatientinnen. Im Fokus stand hier eine erste Auswertung hinsichtlich ausgewählter Aspekte in der Behandlung durchzuführen und so erstmals Echtzeit-Daten zu erhalten. Es wurden hier Daten aus den Jahren 2009-2019 ausgewertet. Aufgrund verschiedener Aspekte lagen allerdings Daten zum Großteil aus Brandenburg vor; systematisch erfasste Todesdaten existieren aus Berlin erst seit 2015. Insgesamt wurden Daten von 2771 Patientinnen ausgewertet. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate war wie zu erwarten stark Stadien abhängig und lag für das FIGO Stadium I bei 79% und für das häufigere St. III bei 40%. Nichtsdestotrotz konnte hier gezeigt werden, dass die Raten an makroskopischer Komplettresektion im St. III bei 53% lag. Die Daten zeigten aber auch Behandlungsdefizite auf: Die Rate an Stadien abhängiger Lymphonodektomie Rate (FIGO I-IIA) lag deutlich niedriger als erwartet und auch die Rate durchgeführter adjuvanter Chemotherapien lag mit knapp über 50% unter dem zu erwartenden Wert. Die Daten wurden weitestgehend erhoben in einem Zeitraum, in dem die Erhaltungstherapien noch kein Standard waren. Es bleibt also abzuwarten, inwiefern sich in geplanten weiteren Analysen der Effekt dieser auf Überlebensparameter zeigen wird.

cancers

MDPI

*Article*

# Primary Treatment Results in Patients with Ovarian, Fallopian or Peritoneal Cancer—Results of a Clinical Cancer Registry Database Analysis in Germany

**Robert Armbrust [1,*,†], Peter Ledwon [2], Anne Von Rüsten [3], Constanze Schneider [3] and Jalid Sehouli [1,†]**

[1] Department of Gynecology with Center for Oncological Surgery, Virchow Campus Clinic, Charité Medical University, 10117 Berlin, Germany
[2] Gynecolocigal Tumor Center Berlin, 13353 Berlin, Germany
[3] Clinical Cancer Registry for Brandenburg and Berlin, 03044 Cottbus, Germany
* Correspondence: robert.armbrust@charite.de; Tel.: +49-30-450-664-356
† Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin.

**Simple Summary:** Diagnosis and treatment of ovarian cancers has changed significantly over the last years. However, the role of primary surgery and chemotherapy remain important parts of the multimodal treatment. Furthermore, real life data are often lacking but are very important for improving quality indicators and for hypothesis generation for future trials. The present work represents the first major analysis of federal cancer registry data of OC patients in Germany. Overall, 2771 primary OC cases were included. The results clearly elucidate quality measurements and treatment results and show good treatment outcomes in patients with primary OC compared to other internationally reported outcomes.

**Abstract:** Background: The current therapy of ovarian cancer is based on the so-called "Three-Pillar-Model", consisting of surgery, chemotherapy and maintenance therapy. This study represents the first major analysis of a federal cancer database of OC patients from the states Berlin/Brandenburg in Germany. The primary objective was to evaluate the prevailing established quality indicators surgical outcome, adjuvant chemotherapy and integrity of surgical staging in early stages. Methods: Data from the Clinical Cancer Registry for Brandenburg and Berlin of the years 2009–2019 were analyzed. Objectives were defined by a working group of selected physicians. Descriptive statistics were performed, as well as survival analysis. Results: A total of 2771 primary OC cases were included. Results regarding histological subtype met the suspected allocation with predominantly high-grade serous OC in advanced stage. The rate of complete surgical staging in FIGO stages I–IIA was 57%, and the rate of macroscopic complete resection in >FIGO III was 53%. Five-year survival rate varied from 79% (FIGO I) to 40% (FIGO III). Rate of adjuvant chemotherapy was above 50%. Conclusion: The results elucidate quality measurements and treatment results and show good treatment outcomes in patients with primary diagnosis. However, they also indicate deficits and can help to establish new quality indicators to further improve the treatment.

**Keywords:** ovarian cancer; primary surgery; adjuvant chemotherapy; lymphadenectomy

check for updates

**Citation:** Armbrust, R.; Ledwon, P.; Von Rüsten, A.; Schneider, C.; Sehouli, J. Primary Treatment Results in Patients with Ovarian, Fallopian or Peritoneal Cancer—Results of a Clinical Cancer Registry Database Analysis in Germany. *Cancers* **2022**, *14*, 4638. https://doi.org/10.3390/cancers14194638

Academic Editors: Anirban K. Mitra and Bo Ruben Rueda

Received: 11 July 2022
Accepted: 22 September 2022
Published: 24 September 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## 1. Introduction

The diagnosis and treatment of patients with primary and recurrent ovarian cancer (OC) has changed and improved significantly over the last few years. In particular, the introduction of maintenance therapy concepts renewed the therapy strategies in OC patients [1,2]. However, the establishment of innovative and new therapy algorithms and concepts come along with new challenges in patient care and counseling and affect both physicians and patients. In Germany, currently about 7500 women are primarily diagnosed

with ovarian, fallopian or peritoneal cancer. These are the fifth most common cancers among women in Germany, with an incidence of 4.8% after breast, colorectal, and lung and endometrial carcinoma. Despite the low incidence compared to other malignancies, OC remains the disease with the highest mortality among gynecological cancers [3,4]. Almost two thirds of the patients are already in advanced-stage disease, FIGO IIIB–IV, when primarily diagnosed [5]. This is mainly caused by the heterogeneity and non-specify of symptoms such as abdominal pain, but also due to the lack of early detection. Another cause is the deficit of screening programs which aim to improve disease-specific prognosis parameters such as overall or progression-free survival (OS and PFS). Data for OS and PFS are mainly derived by clinical trials or national cancer databases. However, so-called "real life data" from cancer registries are very important, as they help to detect gaps generally in the diagnosis and treatment, but they are also very supportive for generating new trial hypotheses based on the results of clinical trials.

The present paper represents the first analysis ever conducted of data derived from a cancer registry database of the two large German states Berlin and Brandenburg. The initiative of this analysis is based on a joint working group consisting of clinical experts from the "Project group Ovarian Cancer Berlin/Brandenburg" and the governmental cancer registry. The cancer registry collects several clinical and patient individual characteristics of patients with ovarian, fallopian and peritoneal cancer. In fact, this first analysis concentrated on the following aspects of treatment: correct surgical staging procedures in early-stage OC until FIGO stage IIA, with a special focus on the role of systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy and omentectomy, the rate of macroscopic complete resection in advanced-stage disease, the role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and the role of pathological results regarding the grading (high vs. low grade).

Those main aspects were based on the well-known and published results about the influence on survival-specific parameters such as macroscopic complete resection or the importance of correct staging in suspected early stages.

## 2. Materials and Methods

### *2.1. Data and Methods*

#### 2.1.1. Data Basis and Design of the Analysis

The data from the Clinical Cancer Registry for Brandenburg and Berlin, which started its joint work on 1 July 2016, was evaluated. While the area-wide clinical cancer registration in Berlin started on 1 July 2016, the clinical cancer registration in Brandenburg has a tradition of more than twenty years based on a voluntary agreement with the statutory health insurance companies.

Two different endpoints were considered for the present evaluation: On the one hand, a brief overview of ovarian cancer diagnoses (histopathological subgroups and FIGO stages) and their treatment (surgical procedures and systemic treatment) is shown by using data from the federal states of Brandenburg and Berlin and the diagnosis years 2016–2018. On the other hand, the 5-year overall survival according to FIGO stage and histopathological subgroup was analyzed. Since the evaluation of overall survival requires a longer follow-up period, only the data from the federal state of Brandenburg could be used. The diagnosis years 2009–2015 were considered for the survival analysis.

There is a special feature when recording the death data. For this purpose, a comparison was made with the death data of the common cancer registry of the federal states of Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Western Pomerania, Saxony-Anhalt and the Free States of Saxony and Thuringia (GKR). The GKR records all death data of the mentioned federal states by comparison with the death data of the registration offices as well as with the death certificates of the health authorities. Because of the data comparison with the GKR, the Clinical Cancer Registry also receives death data that are not directly reported to it, which ensures that all death data are fully recorded. At the time of the evaluation shown here, the death certificates had been completely processed by the GKR by the end of 2015, and these

death data were accordingly transmitted to the Clinical Cancer Registry for Brandenburg and Berlin.

The analyses shown here are based on the data status from 12 August 2020 for the diagnosis, chemotherapy and death data and the data status from 3 October 2020 for the surgery data in the Clinical Cancer Registry for Brandenburg and Berlin.

#### 2.1.2. Inclusion and Exclusion Criteria

The selection of patients with ovarian, peritoneal and fallopian tube cancer was based on the following diagnosis codes: ICD-10: C56, C57.0, C48.1-.2 and ICD-O: C57.9. Reported diagnoses with the histology group sarcomas or germ line stromal tumors were excluded. Furthermore, in situ carcinomas or borderline malignant forms of ovarian, peritoneal and fallopian tube cancer were not taken into account for the present analyses.

For all questions related to therapy, the federal state of tumor treatment is considered, for the other questions (i.e., FIGO stage distribution and overall survival) the state of the place of residence (at the time of diagnosis) is taken into account. Unless otherwise specified, the place of treatment is defined as the federal state in which the first tumor-resecting surgery for ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer was conducted. The tumor-resecting surgery was defined using the following OPS codes: 5-652, 5-653, 5-661, 5-682, 5-683.1/.2/.6/.7, 5-687, 5-651.8/. 9/.a, 5-665.4, 5-543.0/.1/.2/.4.

It also has to be highlighted that the number of cases varies in the analysis according to the specific inclusion criteria regarding the selected questions for this analysis. As a result, the total number of included patients was 1272 overall and consequently reduced for identified cases with "macroscopic complete resection, complete surgical staging in early stages, neoadjuvant treatment and adjuvant chemotherapy".

#### 2.1.3. Specifications for the Classification of the Histopathological Grading

All diagnostic findings with grading G1 were classified as low grade, and those with grading G3 or G4 were classified as high grade.

In the case of G2, the assignment to the grading was based on the cell type. All serous or clear cell types were assigned to high grade in G2 and non-serous (mucinous, endometrioid) cell types in G2 were assigned to low grade. All unspecific or not clearly assignable histologies (e.g., adenocarcinoma NOS, carcinoma NOS) were excluded from the analyses in which the histopathological grading is relevant. For all other analyses that do not take into account the histopathological low- and high-grade subtype, unspecific or not clearly assignable histologies could be taken into account.

#### 2.1.4. Determination of Selected Therapies and Macroscopically Complete Resection

The individual operative interventions were defined using OPS codes. The systematic lymphadenectomy was defined as follows: OPS code 5-402, 5-406, 5-404, 5-407, 5-685.1/.2/.3 and 5-685.41/.42/.43 as well as 5-686.1/.2/.3. In addition, the indication of >2 examined lymph nodes, even without a corresponding OPS code, was rated as a systematic lymphadenectomy. Omentectomy was defined using the OPS code 5-543.2. The number of requested therapy procedures was counted as the number or proportion of tumor cases with the corresponding procedure.

Macroscopically complete resection was defined as the global R0 or R1 category. If no global R category was given in the notification of surgery, but a local R0 category (without metastases) or full remission was reported at the same time, it was also assumed that the tumor was macroscopically complete resected. The information on full remission was obtained from the reported data about course of the tumor.

With regard to chemotherapy, all patients with a documented start of internal therapy were considered as cases with chemotherapy. In addition, the position of chemotherapy in relation to surgery was determined by comparing the date of beginning of internal therapy with the date of the first tumor resection.

2.1.5. Statistical Analyses

Analyses were performed separated by FIGO stage or histopathological grading. Absolute and relative frequencies were calculated. Overall survival (OS) was calculated as the difference between the date of diagnosis and the date of death (from any cause) or the cut-off date 31 December 2015. Survival time data were analyzed using Kaplan–Meier curves, and 60-month probabilities were presented according to FIGO stage and histopathological grading. Survival curves were compared with the log-rank test. The significance level was fixed at 5% and the analyses were performed in SPSS, version 24, IBM.3. In addition, RStudio, version 4.1.0, (package *survminer*) was used to produce the survival plots including 95% confidence intervals and number at risk.

## 3. Results

In the examined diagnostic period from 2016 to 2018, 1500 cases with a primary ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer residing in the federal state of Brandenburg and Berlin were documented, and for the period of 2009 to 2015 a total number of 1303 were documented (excluding sarcomas, germ line stromal tumors or in situ and borderline malignant carcinomas). For further detailed information about selection criteria and the selection process, see Figure 1.

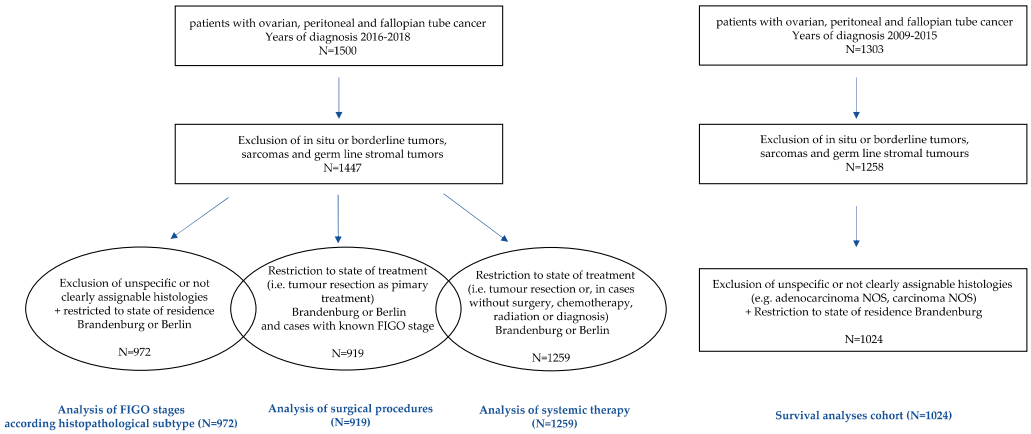


**Figure 1.** Flow Chart of selection criteria and process, detailed information on ICD and OPS Codes are provided as Appendix A at the end.

### *3.1. Results of FIGO Stages, Histology and Grading*

Due to further restricting to serous, non-serous and clear cell carcinomas, the number of cases was reduced to 972. The majority of these patients were FIGO stage III (47%) for high-grade carcinomas and for low-grade carcinomas; on the other hand, FIGO stage I predominated with 55% (Figure 2 and Table 1). The most common histology was serous.

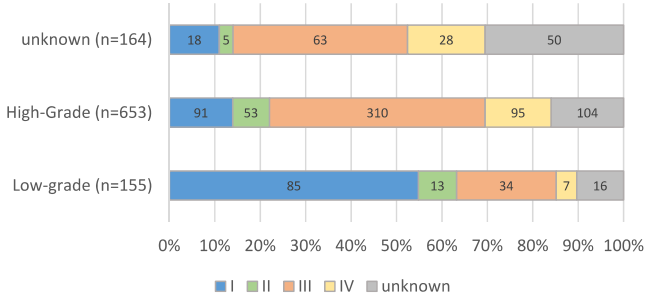


**Figure 2.** FIGO stages according to histopathological subtype, years of diagnosis 2016–2018 ($n$ = 972, years 2016–2018).

**Table 1.** General cohort characteristics.

| | **Years of Diagnosis 2016–2018, Patients from Brandenburg and Berlin ($n$ = 972)** | | **Year of Diagnosis 2009–2015, Patients from Brandenburg ($n$ = 1024)** [1] | |
|---|---|---|---|---|
| Median age (years) | 66.3 | | 67.7 | |
| *State of residence* | *n* | % | *n* | % |
| Brandenburg | 478 | 49.2 | 1024 | 100.0 |
| Berlin | 494 | 50.8 | NA | |
| *FIGO stage* | | | | |
| I | 194 | 20.0 | 207 | 20.2 |
| II | 71 | 7.3 | 77 | 7.5 |
| III | 407 | 41.9 | 408 | 39.8 |
| IV | 130 | 13.4 | 180 | 17.6 |
| not specified | 170 | 17.5 | 152 | 14.8 |
| *Grading* | | | | |
| low | 155 | 15.9 | 138 | 13.5 |
| high | 653 | 67.2 | 730 | 71.3 |
| unknown/not specified | 164 | 16.9 | 156 | 15.2 |
| *Histology group* [2] | | | | |
| Serous | 798 | 82.1 | 809 | 79 |
| Non-serous (endometrioid, mucinous) | 140 | 14.4 | 179 | 17.5 |
| Clear cell | 34 | 3.5 | 36 | 3.5 |

[1] This cohort was used for the survival analysis only and is shown for comparison. [2] Germ cell tumors and sarcomas are excluded from all evaluations. In addition, all forms that cannot be clearly assigned to the serous, non-serous or clear cell subtype are excluded in the evaluations, in which the histopathological grading is relevant (i.e., survival or FIGO stage distribution according to histopathological subtype).

### 3.2. Surgery for Tumor Staging and Rates of Macroscopically Complete Resection

The analysis of surgical interventions comprised data from 919 patients (reduced number of cases according to inclusion criteria "tumor staging" and "macroscopic complete resection") of FIGO stage I–IV with the years of diagnosis 2016–2018 and treatment location in the federal state of Berlin or Brandenburg.

The percentage of systematic lymphadenectomy performed in relation to the operated patients in the early FIGO stages I to IIA was 57% in Brandenburg and 60% in Berlin. There were no clear differences between early and advanced stages or between Berlin and Brandenburg (Figure 3). The frequency of an omentectomy in the early FIGO stages was 68% in Brandenburg and 75% in Berlin (Figure 4).

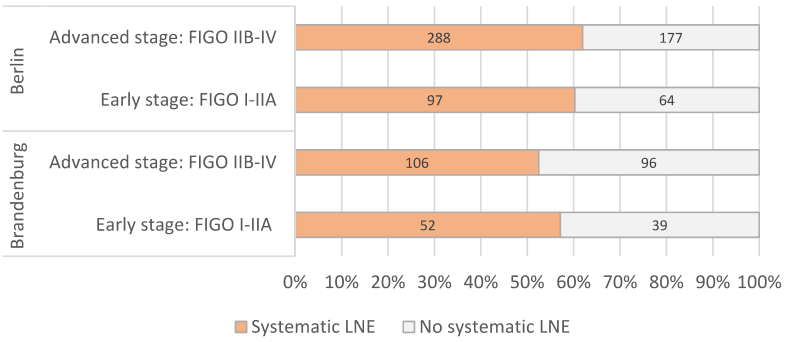


**Figure 3.** Proportion of patients with primary ovarian cancer with and without systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy according to FIGO stage ($n$ = 919, years 2016–2018).

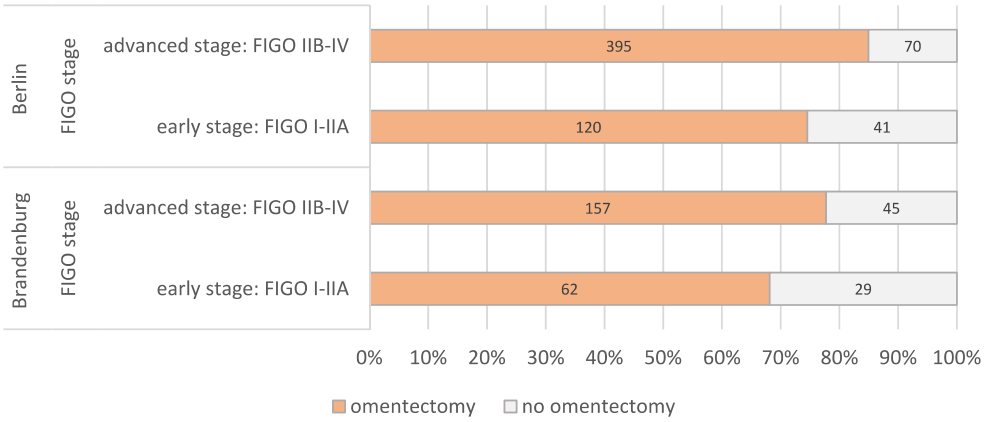


**Figure 4.** Proportion of patients with primary ovarian cancer with and without omentectomy according to FIGO stage ($n$ = 919, years 2016–2018).

An overview of the rate of macroscopically complete resection for FIGO stages I to III is shown in Figure 5 in a comparison of the two federal states as the treatment location. As expected, there are clear stage-specific differences, with correspondingly higher rates of macroscopically complete resection in the earlier stages. Concerning the frequent stage FIGO III, the rate of macroscopically complete resection was 53% in Brandenburg and 45% in Berlin. However, the high proportion of cases with no information on the resection status should be noted here.

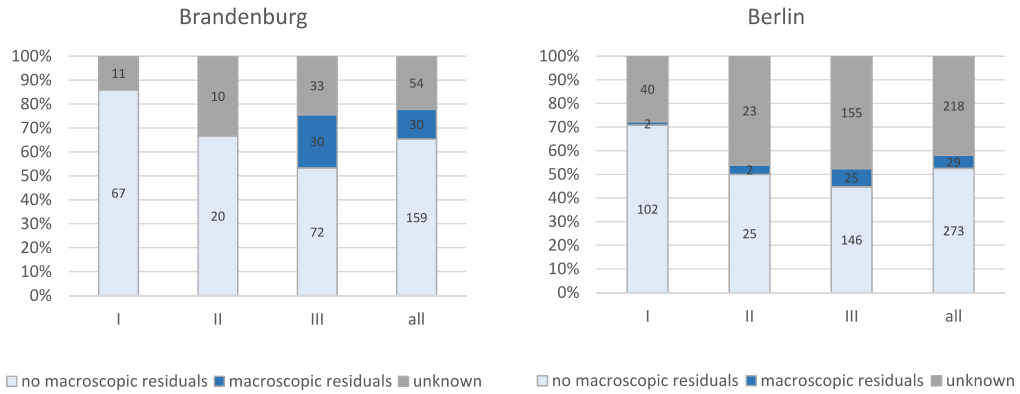


**Figure 5.** Percentages of macroscopic complete resection according to FIGO stages and federal states Berlin vs. Brandenburg ($n$ = 763; FIGO stage I: $n$ = 222, FIGO stage II: $n$ = 80, FIGO stage III: $n$ = 461).

### *3.3. Systemic Therapy*

To address the question of the frequency of systemic therapy, separated by FIGO stage, data from both federal states from a total of 1259 patients and diagnosis years 2016–2018 were evaluated. Unlike the analyses related to surgical procedures (Section 3.2), the place of treatment was defined as the federal state of first tumor resection or, in cases without surgery, the federal state of chemotherapy, radiation or diagnosis. Chemotherapy was documented in 54% of all patients with treatment location in Brandenburg or Berlin across all stages. In relation to all patients, the proportion of reported and documented neoadjuvant chemotherapies was 6% in total and the proportion of adjuvant chemotherapy across all stages was 41%. Within the group of patients who received adjuvant chemotherapy, 81% had a documented start of treatment within 8 weeks after the first tumor resection. It was shown that in advanced stages the proportion of patients receiving chemotherapy within 8 weeks after the primary tumor resection was higher than in the early stages.

### *3.4. Results of Survival Analysis*

Both FIGO stage and the grading are relevant prognostic factors for overall survival (Figure 6). In FIGO stage III the absolute 5-year survival rate is 40% compared to 28% in FIGO stage IV, in the early FIGO stages I and II the absolute 5-year survival was 79% and 67%, respectively. A comparison between high- and low-grade carcinomas also showed a clear difference of 42% absolute 5-year survival rate for high-grade carcinomas in contrast to 68% for low-grade carcinomas. Survival data were only available from the Brandenburg Register for the years 2009–2015.

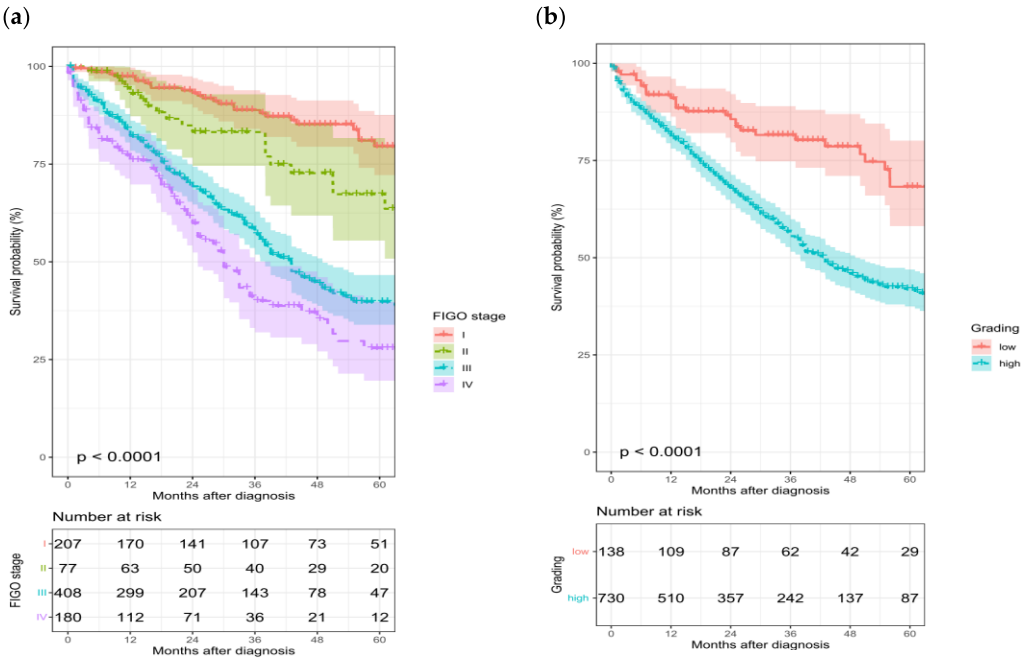


**Figure 6.** The 5-year survival according to FIGO stage ((**a**), *n* = 872) or grading ((**b**), *n* = 868), years of diagnosis 2009–2015.

## 4. Discussion

The present analysis represents the first major data evaluation from the federal cancer registry databank of the states Berlin and Brandenburg regarding several clinical aspects in the treatment of patients with primary ovarian cancer. Despite single analysis from other federal states or analysis due to quality certification processes, this is a result of a joint working group consisting of clinical and scientific experts. A similar comprehensive assessment from over 600 patients with ovarian cancer was conducted in the federal state of Bavaria. However, the results are not available as a full-text publication yet, and are currently only presented as a poster on national congress [6].

Regardless of several new findings in the systemic treatment of ovarian cancer, primary upfront debulking surgery still plays a major role in the primary as well as in the recurrent treatment of OC. Surgery is therefore an important part of the so-called "Three-pillar-strategy" consisting of surgery, systemic chemotherapy and maintenance treatment. In particular, macroscopic complete resection of all visible intra-abdominal tumors has a significant influence on PFS and OS both in primary and recurrent disease.

However, there are still questions to answer. What is the optimal timing of debulking surgery? What are the best instruments to preoperatively evaluate patients feasible for macroscopic complete resection? How can patients be optimally assessed and possibly optimized regarding the risk for surgical-associated morbidity and mortality? All these questions should be considered carefully within the treatment and have significant influence on survival outcome measurements such as PFS and OS. The present analysis could demonstrate the high quality in standard of care of OC patients among the two federal states Berlin and Brandenburg regarding nationally and internationally published and well-established quality measurements [7,8]. There is also recent evidence that cancer mortality rates are decreasing ion Europe [8]. The stage-dependent five-year survival rate in the

common FIGO stage III is 40%, compared to previously published data [9]. In addition, the rate of macroscopic complete resection within primary upfront debulking surgery in advanced-stage disease is on a high level [10]. However, our data also show weakness in the correct documentation of macroscopic tumor residuals, and this is therefore a significant limitation of the study. According to international recommendations, the surgeon should make a clear statement on the postoperative visible tumor residuals. This should be reported with the following terms: macroscopic complete resection, macroscopically visible residuals <10 mm or macroscopically visible residuals >10 mm. The cancer registry databank of Berlin/Brandenburg captures this via TNM Classification with R Status (R0, R1, R2), which should be obsolete in OC. This is a major limitation of the current database and will be changed prospectively upon the results of this analysis for future data capture.

Regarding the two major topics of this cancer database evaluation, the completeness of correct surgical staging in early stages and rate of adjuvant therapy, the results are inhomogeneous: the stage-dependent rate of systematic paraaortic and pelvic lymphadenectomy varied in both states between 52% and 61% and is therefore below the expected level. This is especially conflicting under the view of the importance of correct indication and performance of systemic lymphadenectomy and the significance on possible up-staging: previously published data could demonstrate that patients with an "incomplete" staging in early-stage OC have a significantly worse PFS and OS (5-year PFS 79% vs. 61%, 5-year OS 89% vs. 71%) [11–16]. However, it is not possible from our data to distinguish between a possible reporting problem or issue of the centers and the actual rate of complete staging. A possible argument for reporting issues might therefore be the high and unsuspected variation in the numbers. Similar varying and suboptimal results were observed regarding the frequency of an adjuvant systemic treatment in advanced stages. However, these numbers should also be interpreted with caution, as adjuvant treatment in Germany is often not performed by the center or hospital performing the surgery and is therefore often located in an outpatient setting. As a result, the authors therefore suggest that the low numbers are mainly explained by a lack in reporting. The results also show that the concept of neoadjuvant treatment in primary OC only plays a minor role in Berlin and Brandenburg.

## 5. Conclusions

These "real world" results clearly elucidate quality measurements and treatment results. In addition, the good results regarding survival outcomes and treatment characteristics of the analysis also could clearly reveal weaknesses in the reporting process and the consistency of such a database. The current database should therefore be renewed and changed, especially regarding the introduction of new treatment concepts such as the above-mentioned maintenance treatment, but also aspects of cancer aftercare (e.g., problems of long-term cancer survivors). Another reason for the need of continuously updating the national cancer registry database is the rapid growth of newly published treatment guidelines and their ongoing update process. For example, in 2020 the ESGO published an updated version of quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. Those results should be implemented in cancer database registrations and could therefore help to better picture the general quality in diagnosis and treatment of OC patients [7].

**Author Contributions:** Conceptualization, R.A., J.S., P.L.; methodology, A.V.R., C.S.; software, A.V.R.; validation, R.A., J.S.; formal analysis, A.V.R., C.S.; investigation, A.V.R., C.S.; resources, data curation, A.V.R., C.S.; writing—original draft preparation, R.A.; writing—review and editing, R.A., J.S., P.L.; visualization, R.A.; supervision, J.S., P.L.; project administration, J.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of Charité University Hospital, Berlin.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data can be shared up on request.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Appendix A

| | |
|---|---|
| **ICD 10 Codes** | |
| C56 | Malignant neoplasm of ovary |
| C57 | Malignant neoplasm of other and unspecified female genital organs |
| C57.0 | Fallopian tube<br>Oviduct<br>Uterine tube |
| C57.9 | Female genital organ, unspecified<br>Female genitourinary tract NOS |
| C48.0 | Malignant neoplasm of retroperitoneum and peritoneum |
| Excl. | Kaposi sarcoma (C46.1)<br>Mesothelioma (C45.-) |
| C48.1 | Specified parts of peritoneum: mesentery, mesocolon, omentum<br>Peritoneum: parietal, pelvic |
| C48.2 | Peritoneum, unspecified |
| C48.2 | Peritoneum, unspecified |
| **OPS Codes** | |
| 5-652 | Ovariectomy, open surgical |
| 5-653 | Salpingo-ovarectomy, open surgical |
| 5-661 | Salpingectomy |
| 5-682 | Hysterectomy<br>Hysterectomy, only open surgical |
| 5-683.1/.2/.6/.7 | .1 With salpingo-ovarectomy one side<br>.2 With salpingo-ovarectomy both sides<br>.6 With extensive retroperitoneal preparation, salpingo-ovarectomy one side<br>.7 With extensive retroperitoneal preparation, salpingo-ovarectomy both sides |
| 5-687 | Exenteration of the female pelvis |
| 5-651 | Local excision and destruction of ovarian tissue |
| 5-665 | Excision and destruction of tissue from the fallopian tube |
| 5-543 | Excision and destruction of peritoneal tissue |

## References

1. Colombo, N.; Sessa, C.; du Bois, A.; Ledermann, J.; McCluggage, W.G.; McNeish, I.; Morice, P.; Pignata, S.; Ray-Coquard, I.; Vergote, I.; et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann. Oncol.* **2019**, *30*, 672–705. [CrossRef] [PubMed]
2. Sehouli, J.; Biebl, M.; Armbrust, R. Operative Therapie des frühen und fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Onkologe* **2019**, *25*, 123–130. [CrossRef]
3. Deutsche Krebsgesellschaft; AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0; AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2020. Available online: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/ (accessed on 1 March 2022).
4. Buttmann-Schweiger, N.; Kraywinkel, K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Onkologe* **2019**, *25*, 92–98. [CrossRef]
5. Alexiou, V.G.; Ierodiakonou, V.; Peppas, G.; Falagas, M.E. Antimicrobial prophylaxis in surgery: An international survey. *Surg. Infect.* **2010**, *11*, 343–348. [CrossRef] [PubMed]
6. Totzauer, S. Therapie, Überleben und Rezidivhäufigkeit beim primären Ovarialkarzinom-eine populationsbezogene Untersuchung in Ostbayern. Ph.D. Thesis, University of Regensburg, Regensburg, Germany, 2019.
7. Fotopoulou, C.; Concin, N.; Planchamp, F.; Morice, P.; Vergote, I.; du Bois, A.; Querleu, D. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2020**, *30*, 436–440. [CrossRef] [PubMed]
8. Dalmartello, M.; La Vecchia, C.; Bertuccio, P.; Boffetta, P.; Levi, F.; Negri, E.; Malvezzi, M. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. *Ann. Oncol.* **2022**, *33*, 330–339. [CrossRef] [PubMed]
9. Oberaigner, W.; Minicozzi, P.; Bielska-Lasota, M.; Allemani, C.; de Angelis, R.; Mangone, L.; Sant, M.; Eurocare Working Group. Survival for Ovarian Cancer in Europe: The across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol.* **2012**, *51*, 441–453. [CrossRef] [PubMed]

10. Sehouli, J.; Savvatis, K.; Braicu, E.I.; Schmidt, S.C.; Lichtenegger, W.; Fotopoulou, C. Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from a systematic single-center analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2010**, *20*, 1331–1340. [PubMed]
11. Trimbos, B.; Timmers, P.; Pecorelli, S.; Coens, C.; Ven, K.; van der Burg, M.; Casado, A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: Long-term analysis from a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **2010**, *102*, 982–987. [CrossRef] [PubMed]
12. Sehouli, J.; Armbrust, R. Alle Aspekte der Nachsorge in der gynaekologischen Onkologie am Beispiel des Ovarialkarzinoms. *Gyaekologe* **2020**, *54*, 99–106. [CrossRef]
13. Harter, P.; Sehouli, J.; Lorusso, D.; Reuss, A.; Vergote, I.; Marth, C.; Kim, J.W.; Raspagliesi, F.; Lampe, B.; Aletti, G. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 822–832. [CrossRef] [PubMed]
14. Coleman, R.L.; Fleming, G.F.; Brady, M.F.; Swisher, E.M.; Steffensen, K.D.; Friedlander, M.; Okamoto, A.; Moore, K.N.; Efrat Ben-Baruch, N.; Werner, T.L.; et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2403–2415. [CrossRef] [PubMed]
15. Ray-Coquard, I.; Pautier, P.; Pignata, S.; Pérol, D.; González-Martín, A.; Berger, R.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; Mäenpää, J. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2416–2428. [CrossRef] [PubMed]
16. González-Martín, A.; Pothuri, B.; Vergote, I.; DePont Christensen, R.; Graybill, W.; Mirza, M.R.; McCormick, C.; Lorusso, D.; Hoskins, P.; Freyer, G.; et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2391–2402. [CrossRef] [PubMed]

In der letzten Dekade hat sich dank großer nationaler und internationaler wissenschaftlicher Aktivitäten die Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms signifikant verändert. Ein Meilenstein stellt dabei sicher die Einführung der Erhaltungstherapien dar. Aber auch das Wissen um die Entstehung des Ovarialkarzinoms, die wichtige Bedeutung der genetischen Komponente sowohl als auch im Bereich der operativen Therapie in der Primär- und Rezidiv-Situation ist rasant gewachsen. Die weitreichenden Erkenntnisse haben nicht nur unmittelbaren Einfluss auf die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumore, sondern stellt auch Behandlerinnen und Behandler vor neue Herausforderungen. Gleichzeitig haben sich auch völlig andere Therapieansätze ergeben, welche auch in neuartigen Studien untersucht werden und das Design dieser mitbestimmen.

Als Ergebnis der hier vorgestellten Arbeiten lässt sich unabhängig dieser Neuerungen und Herausforderungen darstellen, dass die Versorgungsqualität von Patientinnen in Deutschland mit einem primären oder rezidivierenden Ovarialkarzinoms auf einem hohen Niveau ist. In der hier vorgestellten Analyse der Krebsregisterdaten aus den Bundesländern Berlin und Brandenburg betrug die 5 Jahres Überlebensrate für Patientinnen im FIGO Stadium III 40% und liegt damit im Niveau mit andernorts publizierten „real-world“ Daten. Limitierend sollte allerdings erwähnt werden, dass die Mehrheit der Studien-Patientinnen noch nicht oder nur zum Teil im Rahmen des neu etablierten Drei-Säulen-Konzepts behandelt worden ist. Von daher ist es essenziell auf Basis der Analyse der Ist-Situation fehlende oder nur unzureichend abgebildete Aspekte in Zukunft besser zu berücksichtigen und deren Umsetzung möglich zu machen. Es ist in Zukunft sowie im Rahmen weiterer geplanten Analysen auch in Kooperation mit der DKG davon auszugehen, dass sich die verfügbare Datenqualität und somit auch die Ergebnisse verbessern werden.

## MULTIMODALES MANAGEMENT BEIM OVARIALKARZINOM:

Ursprünglich war mit dem Begriff der Multimodalen Krebstherapie gemeint, dass diese aus mehreren unterschiedlichen Therapiemodalitäten wie der Operation, der Systemtherapie sowie einer Strahlentherapie besteht. Das Konzept und die Wichtigkeit einer multimodalen Therapie maligner Tumore wurde u.a. von John Frederick Forbes 1982 beschrieben (63). In Bezug auf das primäre Ovarialkarzinom bestand dies lange Jahre aus einer Operation mit dem Ziel der Entfernung aller sichtbaren Tumore neben dem Standard der Hysterektomie, Adnexektomie und Lymphadenektomie gefolgt von einer adjuvanten Therapie mit sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel. Ein Großteil der Patientinnen erlitt allerdings innerhalb der ersten zwei Jahre ein Rezidiv, womit die Erkrankung als nicht mehr kurabel galt. Die Wahl der Therapie im Rezidiv bestand zumeist ausschließlich aus einer Chemotherapie: Hier wurde insbesondere der Abstand zur letzten Platin-haltigen Therapie herangezogen und definiert als platinsensitives Rezidiv mit einem Abstand größer sechs Monate und einem platinresistenten Rezidiv kleiner sechs Monate. Trat das Rezidiv während einer platinhaltigen Therapie auf wurde dies als platinrefraktäres Rezidiv definiert. Mit der Einführung der sog. Erhaltungstherapien, zielgerichteter und Immuntherapien sowie weiterer Fortschritte in der Diagnostik und Therapie hat sich dieses zum Teil sehr mechanistische Konzept revolutioniert. In einem Konsensus Papier der GCIG wurden u.a. die Begrifflichkeiten neu definiert: So sollte insgesamt von dem sog. Therapie freien Intervall (TFI), dem TFIp als Therapie freies Intervall zur letzten platinhaltigen Therapie, das TFInp als Intervall zur letzten nicht platinhaltigen Therapie sowie der Terminus TFIb als Intervall zur letzten Therapie mit „biologicals“ gesprochen werden (64).

Darüber hinaus finden sich heutzutage Patientinnen in völlig unterschiedlichen und neuartigen Therapiesequenzen. Dies stellt Behandlerinnen und Behandler sowie Patientinnen vor neue Herausforderungen, welche insbesondere das Therapiemonitoring und Aspekte der Nachsorge betreffen. Diese neuen Erkenntnisse und Aspekte sollten zukünftig im Rahmen von Studienkonzepten mit bedacht und sinnvoll integriert werden.

## AKTUELLER STELLENWERT VON ERHALTUNGSTHERAPIEN

### *Aktuelle Konzepte in der First-Line Behandlung*

Die Wirksamkeit und der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab wurde durch zwei randomisierte Phase III Studien (die sog. ICON 7 und GOG 218 Studie) dargestellt: Es zeigte sich hier jeweils ein Vorteil im Progressionsfreien Überleben für Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom in den Stadien FIGO IIIb-IV für den Einsatz des Medikaments im Anschluss an eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, welches letztlich auch zur Zulassung des Medikaments führte. In der in dieser Arbeit vorgestellten nicht interventionellen Beobachtungsstudie OTILIA konnten diese Ergebnisse bestätigt werden: Das mediane PFS lag hier bei 19,4 Monaten und damit konsistent zur ICON-7 bzw. GOG 218 Studie (20, 21) allerdings länger als eine vergleichbare Studie aus England mit 15,4 Monaten (65). Die Ergebnisse der OTILIA Studie machen vor allem aber auch den Effekt der Operation nochmals deutlich. Im Gegensatz zur OSCAR Studie aus UK lag der Anteil an primär operierten Patientinnen deutlich höher, außerdem scheint der Effekt von Bevacizumab unserer Analyse nach bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen stärker zu sein. Die OTILIA Studie lieferte darüber hinaus weitere wichtige Erkenntnisse insbesondere zum Nebenwirkungsmanagement. Zunächst war wie erwartet das Auftreten einer arteriellen Hypertension die häufigste Nebenwirkung, die allerdings selten zu einer Unterbrechung der Therapie führte und auch einer weiteren Subgruppenanalyse zufolge keinen Prognose relevanten Einfluss hat (62). Die Analyse zeigte auch, dass insbesondere ältere Patientinnen über 70 Jahre ebenso gut und sicher mit Bevacizumab behandelt werden können.

Die Diskussion um den Einsatz von Bevacizumab und den Nutzen in der Erhaltung ist allerdings erneut entfacht worden mit den Ergebnissen der Studien zur Anwendung von PARP-Inhibitoren in der First Line Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Den Beginn dazu markiert sicherlich die SOLO-1 Studie, die den Einsatz des PARP Inhibitors Olaparib bei BRCA mutierten Patientinnen untersuchte. In der jüngst 2022 vorgestellten finalen Analyse konnten die zuvor publizierten, beeindruckenden Daten dazu nochmals bestätigt werden: Das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen die Olaparib erhielten, war nach 7 Jahren noch nicht erreicht im Gegensatz zu 75 Monaten in der Placebogruppe. Der positive Nutzen scheint sich überdies über mehrere Therapielinien zu zeigen, da in der Verum Gruppe

das Zeitintervall bis zur ersten oder zweiten weiteren Therapielinie deutlich verlängert war (15 im Vgl. zu 64 Monaten bzw. 40 im Vgl. zu 93 Monaten). Kritisch anzumerken in dieser Studie ist allerdings das im Vergleich doch lange Gesamtüberleben der Placebogruppe. Außerdem wurden hier nur Patientinnen mit einer nachgewiesenen Keimbahnmutation untersucht.

Die PAOLA-1 Studie dagegen inkludierte zunächst alle Patientinnen unabhängig des BRCA-Status. In einer 2:1 Randomisierung wurden die Patientinnen nach primärer oder Intervall-Operation entweder mit einer Kombination aus Olaparib und Bevacizumab oder mit Placebo plus Bevacizumab im Rahmen der Erhaltungstherapie nach üblicher platinhaltiger Chemotherapie behandelt. Ein Olaparib Mono-Therapie Arm fehlte. Zusätzlich zur BRCA-Testung wurde hier auch eine HRD-Testung durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Gesamt-Überlebensvorteil für BRCA mutierte sowie HRD positive Patientinnen, falls diese mit der Kombination aus Olaparib und Bevacizumab behandelt wurden (5-Jahres Überlebensrate: 65.5% vs 48.4%; HR 0.62, 95% CI 0.45–0.85). Für die HRD negative Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Diese sehr positiven Ergebnisse führten dann auch zur Zulassung dieser Kombination für BRCA- mutierte bzw. HRD- positive Patientinnen. Nichtsdestotrotz entstand daraus eine Kontroverse um den Nutzen von Bevacizumab: Ist dieser überhaupt noch gegeben für BRCA mutierte oder HRD positive Patientinnen? Sollte eine zusätzliche Inkaufnahme von Nebenwirkungen akzeptiert und toleriert werden? Wann und wie sollte eine genetische bzw. HRD-Testung erfolgen? Ab wann sollte die Erhaltungstherapie konkret begonnen werden? Fest steht, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Zusatznutzen von Bevacizumab nicht abschließend geklärt werden kann. Denn auch für Patientinnen mit einem neg. HRD-Status steht eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor zur Verfügung: die randomisierte Phase III Studie PRIMA zeigte einen PFS-Vorteil auch für HRD negative Patientinnen. Einschränkend in dieser Studie ist aber zu erwähnen, dass hier deutlich mehr Patientinnen im FIGO Stadium IV waren und auch die Raten an makroskopischer Komplettresektion niedriger im Vergleich war. Zusammenfassend kann hier nur geschlussfolgert werden, dass nahezu allen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Erhaltungstherapie angeboten werden sollte auf Grundlage der Tumorcharakteristika aber auch auf Grundlage einer unabdingbaren BRCA- bzw. HRD-Testung. Diese sollte zeitnah im Idealfall noch vor Beginn der Chemotherapie diskutiert werden und die Testung eingeleitet werden. Ein Vergleich der Studien in

Bezug auf das „bessere“ Therapieregimen ist daher nur indirekt möglich und erlaubt gegenwärtig keine Schlüsse für die aktuelle Praxis.

Die Bedeutung eines Erhaltungstherapiekonzeptes mittels Immuntherapie allein oder in Kombination mit den soeben genannten Substanzen ist gegenwärtig Inhalt verschiedener nationaler und internationaler Studienkonzepte und kann aktuell nicht hinreichend diskutiert werden. Erste Ergebnisse mit hoher Evidenz zum Einsatz der Immuncheckpointinhibition lieferte u.a. die sog. IMagyn050 Studie. Hierbei handelte es sich um eine internationale, multizentrische, prospektiv randomisierte Phase III Studie, die den Einsatz des Checkpointinhibitors Atezolizumab als zusätzliches Medikament neben Bevacizumab in der Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (Stadium III und IV) untersucht hat. Die Studie verfehlte allerdings den primären Endpunkt und führte nicht zu einer Verlängerung des PFS oder OS (66). Nichtsdestotrotz wird der Ansatz der Immuntherapie wie bereits erwähnt in weiteren Studienkonzepten untersucht, z.B. beim low-grade Ovarialkarzinomrezidiv.

*Aktuelle Konzepte und Kontroversen in der Rezidivtherapie*

Aktuell sind in Deutschland auf Basis von drei randomisierten Phase-III-Studien die PARP-Inhibitoren Olaparib, Niraparib und Rucaparib in der Erhaltungstherapie des platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidivs nach Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie zugelassen (23, 25, 67). Alle drei Studien zeigen dabei vergleichbare Vorteile im Progressionsfreien Überleben der Patientinnen unabhängig des BRCA-Status, allerdings mit jeweils unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil der einzelnen PARP-Inhibitoren. Dieses Konzept der Erhaltungstherapie gilt national und international als Standard in der Behandlung von Patientinnen mit einem platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidiv. Der Benefit im PFS zeigte sich bei allen drei PARP-Inhibitoren unabhängig vom BRCA oder HRD-Status. Es gibt außerdem aus zusätzlichen Analysen der ARIEL-3 und Solo 2 Studie Hinweise, dass es eine bisher noch nicht näher charakterisierte Patientinnen Gruppe gibt, die als eine Art „Super-Responder“ gelten und ein deutlich längeres PFS gezeigt haben.

In diesem Zusammenhang muss auch auf mögliche Limitationen der sog. Erhaltungstherapien (betreffend Bevacizumab und PARP-Inhibitoren gleichermaßen) hingewiesen werden. Es zeigen sich bereits vereinzelt Hinweise in der Literatur bzw.

in retrospektiven oder sog. Real-world Analysen, dass sich möglicherweise der in den drei Zulassungsstudien gefundene Vorteil im PFS bei platinsensitiven Ovarialkarzinom-Patientinnen sich nicht in allen Fällen in ein positives Gesamtüberleben übertragen lässt: So zeigt eine aktuelle französische Register-Analyse, die Patientinnen mit einer BRCA Mutation und einem high grade serösen Ovarialkarzinom hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs untersuchen wollte auf Basis der Daten der ESME (Epidemiological Strategy and Medical Economics) interessante Ergebnisse (68). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hier 51,7 Monate. Überraschender Weise zeigte sich hier im 5 Jahres Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe an Patientinnen, die eine Erhaltungstherapie erhalten haben im Vergleich zu der Gruppe, die keine solche Therapie erhielt. Es sollte hier aber limitierend erwähnt werden, dass der Anteil an Patientinnen, die einen PARP-Inhibitor erhielten, relativ gering war. Nichtsdestotrotz bleibt abzuwarten, ob Ergebnisse wie diese oder ähnliche zu einer neuen Diskussion um den Einsatz und Nutzen von PARP-Inhibitoren bei Rezidiv-Patientinnen führt.

Mittlerweile liegen auch die OS-Daten der drei zugelassenen PARP-Inhibitoren vor und zeigen ebenso interessante aber auch zum Teil konkurrierende Ergebnisse bei Patientinnen mit einem Rezidiv. Matulonis et al. Präsentierten auf dem SGO Kongress 2021 die Gesamtüberlebensdaten der NOVA Studie zu Niraparib (69). Hier zeigt sich für nicht BRCA mutierte Patientinnen sogar ein geringeres Gesamtüberleben von 31,1 Monaten im Vergleich zu 36,5 Monaten im Placebo-Arm. Und auch in der Gruppe der BRCA mutierten Patientinnen war der Unterschied sehr gering mit zwei Monaten zugunsten Niraparib mit einer HR von 0.93 (95% CI 0.633-1.355). Ähnliche Schlussfolgerungen konnten auch aus weiteren Analysen der ARIEL 3 Studie geschlossen werden. Hier war beispielsweise das finale OS in der Kohorte der BRCA mutierten Patientinnen ebenso mit 47,8 Monaten in der Placebo-Gruppe im Gegensatz zu 45,9 Monaten in der Rucaparib Gruppe verlängert. Diese Ergebnisse sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren und haben einige, unterschiedliche Gründe. Zum einen wurden hohe Cross-Over Raten in den Studien detektiert. Diese variierten von 12% in bis hin zu 75%. In der ARIEL 3 Studie hatte außerdem fast die Hälfte aller Patientinnen, die in den Placebo Arm randomisiert worden ist, im weiteren Verlauf eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor. In der SOLO-2 Studie wurde dieser Effekt ebenso beobachtet, wenn auch in geringerer Häufigkeit. Zum anderen offenbaren sich hier auch Grenzen der Aussagefähigkeit von Überlebensparametern wie dem PFS und dem OS.

Insbesondere das PFS wird dabei oft als Surrogat Marker für das Gesamtüberleben verwendet und hat dementsprechend zahlreiche Limitationen. Im Rahmen der Etablierung neuer Therapiekonzepte konnte demonstriert werden, dass der Effekt auf die Überlebensparameter einer optimalen Erstlinientherapie oder aber auch beim ersten platinsensitiven Rezidiv über mehrere Therapielinien anhält. Dies führt zur Beobachtung eines verlängerten post-Progressions-Überlebens. Dies bedeutet statistisch gesehen aber auch, dass das Zeigen eines z.B. dreimonatigen OS-Vorteils mit einem längeren Post-Progression Survival immer schwieriger wird. In diesem Zusammenhang wird ebenso eine deutliche größere Anzahl an Patientinnen benötigt, um diesen Effekt zu zeigen.

Der Stellenwert einer PARP-Inhibitor Monotherapie scheint dagegen gegenwärtig kein vielversprechender Therapieansatz mehr zu sein: In der auf dem ESMO-Kongress 2022 publizierten finalen Analyse der ARIEL-4 Daten konnte sich der zuvor beschriebene Vorteil im PFS für BRCA mutierte Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv und einer Monotherapie mit Rucaparib nicht in ein Überlebensvorteil umwandeln. Das Gesamtüberleben war sogar um genau sechs Monte geringer in der Rucaparib Monotherapie Gruppe (70). Es existiert in diesem Zusammenhang auch aktuell ein Rote Hand Brief zum Einsatz von Rucaparib als Monotherapeutikum.

## OPERATIVE THERAPIEKONZEPTE BEIM OVARIALKARZINOMREZIDIV

Im Falle eines Wiederauftretens der Erkrankung gilt das Ovarialkarzinomrezidiv als eine chronische Erkrankungssituation. Die Erkennung sowie Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs stellt dabei große Herausforderungen an Behandler dar. Aufgrund der oben beschriebenen neuartigen Therapiesequenzen sind viele Patientinnen mittlerweile unter einer z.B. laufenden Erhaltungstherapie sollte ein Wiederauftreten der Erkrankung festgestellt werden. In diesem Zusammenhang kommt insbesondere der Tumornachsorge eine neu übergeordnete Bedeutung zu (31): Die Tumornachsorge hat nicht mehr nur das Ziel einer Entdeckung des Rezidivs sondern sollte auch vor allem Nebenwirkungsmanagement im Fokus haben und Langzeit-Toxizität erfassen. Bisher ist wissenschaftlich nicht erwiesen, dass die

Nachsorge einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit sich bringt, dennoch sollte sie essenzieller Bestandteil in der Betreuung von Patientinnen in jeder Erkrankungssituation sein.

Für das Ovarialkarzinomrezidiv stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Insbesondere der Stellenwert einer erneuten Operation konnte zuletzt durch die final publizierten Daten der sog. DESKTOP III Studie nochmals stark betont werden: hier konnte erstmalig gezeigt werden, dass Patientinnen unter bestimmten Voraussetzungen einen Gesamtüberlebensvorteil haben im Falle einer erneuten makroskopischen Komplettresektion sowie platinbasierten Re-Induktionschemotherapie (47). Aber auch ohne diese Faktoren konnte durch eine Arbeit aus der eigenen Klinik die Sinnhaftigkeit der Operation bestätigt werden (71). Im Rahmen des partizipativen Entscheidungsfindungsprozess sollten nach gegenwärtigem Wissensstand mindestens folgende Faktoren mit eingehen bzw. sollten sich folgende Fragen gestellt werden:

- Wie ist die aktuelle Symptomatik?
- Wie ist der allgemeine und funktioneller Status?
- Existieren relevante Komorbiditäten? Komedikation?
- Wie hoch sind die Kompensationsreserven bei potenziellen Komplikationen?
- Ist vor der Einleitung einer Therapie eine Prähabilitation sinnvoll?
- Wie genau war oder ist Tumorhistologie (low vs. high grade)?
- Welches Wissen ist um die Tumorbiologie bekannt? (BRCA-Testung, HRD)
- Progressionsfreies Intervall (nach Platin bzw. anderer Chemotherapie)?
- PARP-Vorbehandlung (Progressionsfreies Intervall, Toxizität?)?
- Bevacizumab- Vorbehandlung (progressionsfreies Intervall, Toxizität?)?
- Primär platinresistent, sekundär- oder tertiär resistent?
- Therapieziel (Remission, Symptomverbesserung)?
- Motivation der Patientin

- Ist eine Studienteilnahme möglich?

In einem überwiegenden Teil der Fälle ist das Rezidiv durch ein peritoneal dominierendes Rezidiv Muster gekennzeichnet. Dies führt bei ca.35-51% der Patientinnen zu einem akuten oder chronischen Ileus (48). Dieses Krankheitsbild geht sehr häufig mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Es stehen dabei verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung reichend von der rein konservativen Therapie mittels abführender Maßnahmen und Stimulantien bis hin zu operativen Verfahren. In einer ersten größeren bizentrischen Analyse konnte dieser operative Ansatz zunächst als eine sinnvolle Option bestätigt werden. Wir konnten mit unserer Analyse zeigen, dass die sog. Ileus-Operation bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv und einem Malignitäts-bedingten Ileus zwar in nahezu allen Fällen zu einem endständigen Stoma führte mit der konsekutiven Notwendigkeit einer total-parenteralen Ernährung, ein Großteil der Patientinnen aber mindestens eine weitere Therapielinie erhielt. Dabei blieben auch die perioperative Morbidität und Mortalität relativ gering. Auch auf die Krankheitsprognose bezogen ergaben sich Einflussfaktoren, die im Einklang stehen mit bisher publizierten Daten z.B. der DESKTOP Studien: So hatten der Analyse zufolge Patientinnen mit einem guten ECOG-Status, einem TFIp >6 Monate, einer Aszites Menge unter 500ml sowie einer geringen Anzahl von Darmanastomosen bzw. -resektionen eine höhere Chance länger als 18 Monate zu überleben. Nichtsdestotrotz handelte es sich um ein selektiertes Patientinnen Kollektiv in einem im Gesamtkontext gesehenen guten Allgemeinzustand ohne einer absoluten Notfallindikation. Dieses Konzept wird weiter in Studien untersucht werden und auch prospektiv verglichen werden müssen mit anderen nicht-invasiven Maßnahmen wie einer CT gestützten oder per Gastroskopie durchgeführten PEG-Anlage. Entsprechende Konzepte dazu befinden sich bereits an unserer Klinik in Umsetzung. Ebenso bildet die Therapiegrundlage im Rezidiv weiterhin die Systemtherapie sowie die Einbindung in aktuelle laufende Studienkonzepte.

## POTENZIELLE, LEBENSQUALITÄT ASSOZIIERTE ASPEKTE ALS PROGNOSE RELEVANTE FAKTOREN

Aus verschiedenen Subgruppenanalyse größerer Studien konnte bereits in den letzten Jahren gezeigt werden, dass einzelne QoL-Parameter aber auch Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen sowie der allgemeine Gesundheitszustand einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsprognose von Ovarialkarzinompatientinnen hat (72, 73). So konnte eine kanadische Arbeitsgruppe beispielsweise zeigen, dass Ovarialkarzinompatientinnen vor allem durch psychosoziale Faktoren wie Angst, der Verlust kognitiver Funktionen und Fatigue am meisten belastet sind und das Ausmaß dieser Belastung scheinbar keine direkte Korrelation zu Tumor assoziierten Faktoren wie dem Tumorstadium oder der genauen Histologie haben (73). Aber auch eine aus der eigenen Klinik heraus durchgeführte Metaanalyse konnte sehr eindrucksvoll demonstrieren, dass Chemotherapie assoziierte Übelkeit und Erbrechen einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben von Ovarialkarzinompatientinnen hat (74). Ähnliche Ergebnisse wurden auch für den Parameter „Schmerz“ gefunden: Eine Analyse an fast eintausend Patientinnen ergab, dass knapp ein Drittel der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv an Schmerzen litten. Davon nahmen 31% nicht Opiathaltige Schmerzmittel und immerhin 16% dauerhaft Opiathaltige Schmerzmittel ein. Der funktionelle Zustand der Patientinnen (hier mittels ECOG ermittelt) war in dieser Analyse dann auch signifikant schlechter beim Vorhandensein von Schmerzen (75). Darüber hinaus waren Schmerzen aber auch unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben: das mediane OS betrug in der Gruppe der Patientinnen mit Schmerzen (>50 angegeben in der QLQ-C30 Symptom Skala) 18,2 Monate im Vergleich zu 22 Monaten in der Gruppe ohne Schmerzen. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass neben klassischen Tumor- oder Behandlungsspezifischen Parametern psychosoziale genau wie QoL-Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsprognose von Ovarialkarzinompatientinnen haben.

Unabhängig dieser Ergebnisse sollte man sich trotzdem bewusst machen, dass sowohl in Bezug auf die Terminologie der „Lebensqualität“ auch in Bezug auf das korrekte Messinstrument dieser (z.B. EORTC QLQ-C30 Fragebogen) weiterhin Unklarheiten bestehen und dementsprechend deren Interpretation vorsichtig erfolgen

sollte. Die WHO beispielsweise charakterisiert den Begriff Quality of Life als eine Angabe der individuellen Perspektive wohingegen der Terminus health-related Quality of Life (HR-QoL) die individuell empfundene Belastung über eine gewisse Zeit (meist die Dauer der Erkrankung) erfasst (76). Mittels dieser Begriffe soll besser dargestellt werden, welchen individuellen Einfluss die Erkrankung und deren Therapie einen unmittelbaren Einfluss auf das Wohlbefinden hat. Im Gegensatz dazu erfassen sog. Patient reported outcomes (PROMs) eher den durch Patienten angegeben Gesundheitsstatus.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit ist es erstmalig gelungen einen Risiko-Score zu entwickeln und zu validieren, der neben klinischen Faktoren auch QoL und HR-QoL Faktoren integriert und eine prognostische Aussage treffen kann (60). In den sog. NOGGO -AGO QoL Prognosis Score fließen die Parameter Platinsensitivität, der ECOG-Status, das Alter sowie die Skala Übelkeit/Erbrechen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und die sog. „global QoL“ dieses Fragebogens. Die Ergebnisse unserer Studie konnten zeigen, dass der NOGGO-AGO QoL Prognosis Score zuverlässig und gut zwischen Patientinnen mit einem niedrigen, einem mittleren sowie einem hohen Risiko für das „Short Term Survival“ (hier definiert als Ein-Jahres-Mortalität) diskriminieren kann. Auf Seiten der klinischen Parameter war dabei die Platinresistenz bzw. ein Abstand kleiner sechs Monate zur letzten Platin-haltigen Therapie gefolgt vom ECOG-Status und dem Alter der stärkste Einflussfaktor. In Bezug auf die Lebensqualitätsparameter war der QLQ-C30 Summenscore hier am einflussreichsten. Insbesondere Übelkeit und Erbrechen hatten hier erneut einen großen Einfluss. Ganz konkret kann also der Score durch seine Prognose relevante Aussage in der partizipativen Entscheidungsfindung helfen, welche Auswirkungen und Ergebnisse von einer erneuten Systemtherapie zu erwarten sind oder inwiefern auch ein Best-Supportive Care Ansatz besprochen werden kann.

Fest steht, dass die Erfassung von PROMs als auch QoL und HR-QoL Parametern essenzieller Bestandteil zukünftiger Studienkonzepte sein muss, aber auch dass die Messinstrumente kontinuierlich weiter verändert und optimiert werden müssen, um sich auch an die aktuellen und sich weiter entwickelnden Therapiekonzepte anzupassen.

## PERSPEKTIVEN

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Forschungsarbeiten liefern nicht nur wichtige Aspekte zu Analyse der aktuellen, gegenwärtigen Situation in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ovarialkarzinoms, sondern helfen auch dabei neue Studien- und Therapiekonzepte zu entwickeln und damit neue Perspektiven für Patientinnen zu schaffen.

Durch das zusätzliche Wissen beispielsweise um den Einfluss von Aszites und damit einhergehenden gastrointestinalen Symptomen sowie Schmerzen auf die Krankheitsprognose rückt dieses sehr häufige Symptom noch mehr in den Vordergrund. Im Rahmen von bereits entwickelten und aktuell in Studien untersuchten Prähabilitationskonzepten zur präoperativen Beurteilung und Verbesserung der Patientinnen sind Erkenntnisse dieser Untersuchungen bereits eingeflossen. Im Rahmen eines vom Innovationsfonds geförderten Projekts wird der Einfluss einer Prähabilitation auf die Operationsassoziierte Morbidität und Mortalität untersucht. In die Erstellung der sog. KORE-Studie war der Verfasser dieser Arbeit aktiv integriert (34). Mit Spannung werden die Ergebnisse dieses Konzepts erwartet. Geplant ist in diesem Zusammenhang auch eine Weiterentwicklung auch für Patientinnen für eine geplante Systemtherapie aber vor allem auch für weitere gynäkologische Entitäten. Hier soll im Fokus zukünftiger Forschungsaktivitäten das Endometriumkarzinom stehen. Diese Patientinnen leiden sehr oft unter einem metabolischen Syndrom und anderen internistischen Nebenerkrankungen. Inwiefern hier eine Optimierung dieser und anderer Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen wird, soll in zukünftigen Studien evaluiert werden.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurden auch klinische Krebs-Registerdaten aus Berlin und Brandburg erstmalig ausgewertet und publiziert. Dabei zeigte sich neben der guten Behandlungsqualität, dass das Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie beim primären Ovarialkarzinom aktuell in Deutschland eher eine untergeordnete Rolle spielt. Der Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie wurde allerdings zuletzt durch die TRUST Studie multizentrisch in Europa und Amerika untersucht, deren erste Ergebnisse ab 2024 erwartet werden. Die Charité gehörte hier zu den Top-Rekrutierern. Es bleibt also auch hier abzuwarten, inwiefern die Ergebnisse einen Einfluss auf die Therapiesequenz und Patientinnen- Selektion haben werden. Unabhängig davon bliebt aber trotz Publikation der LION-Studie der

Stellenwert der Lymphonodektomie beim frühen Ovarialkarzinom kontrovers insbesondere in Bezug auf die Individualisierung und Planung der System- und Erhaltungstherapie. Des Weiteren haben sich im Zusammenhang mit den Ergebnissen der OTILIA Studie aber auch der Registeranalyse weitere interessante Fragestellungen ergeben. Beispielsweise wollen wir Patientinnen mit einem isolierten lymphogenen Rezidiv identifizieren und diese komplexe, wenn auch seltenere, Rezidiv Gruppe weiter untersuchen. Hierzu ist bereits eine strukturierte Forschungskooperation mit dem Imperial College London vereinbart und aktiv.

Insbesondere aber weitere Ergebnisse zum Einsatz der PARP-Inhibitoren in der Primär- als auch Rezidiv Situation werden in den nächsten Jahren mit Spannung erwartet. Wie bereits oben beschrieben, existiert bisher keine Studie, in der eine PARP-Inhibitor Monotherapie verglichen wurde zu einer Placebo Therapie als Erhaltung bei Patientinnen mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinom unabhängig vom BRCA- oder HRD-Status. Genau zu dieser Fragestellung ist aktuell die NOGGO ov53/ENGOT-ov62, sog. N-Plus Studie in Vorbereitung: Es handelt sich dabei um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Niraparib-Erhaltung nach Carboplatin und Paclitaxel bei tumorfrei operierten HRD-Patientinnen mit fortgeschrittenem hochgradigem Eierstockkrebs in der Erstlinientherapie.

Darüber hinaus sind auch weitere Analysen aus dem Klinischen Krebsregister Berlin und Brandenburg sowie im Rahmen mit einer offiziellen Kooperation mit der Deutschen Kerbegesellschaft zur Erfassung der Behandlung geplant. Nicht gut abgebildet in den Registern ist bisher der Einsatz von Erhaltungstherapien. Daher ist im Rahmen der Arbeitsgruppe „Ovarialkarzinom“ des Tumorzentrums Berlin/Brandenburg geplant das klinische Krebsregister der beiden Bundesländer dahingehend zu erneuern und diese Daten dann auch auswertbar zu gestalten. Ziel ist die Behandlungsqualität weiter den aktuellen Standards anzupassen und verbessern zu können. Gleiches gilt für PROMs und QoL Parameter: Zwar ist deren Nutzen mittlerweile, auch durch die hier vorliegende Arbeit, unstrittig und bewiesen aber es existiert keinen standardisierten Einsatz und keine Evaluation derselbigen. Fest steht bereits jetzt, dass der aktuelle NOGGO-AGO QoL Score prospektiv in nahezu allen neuen Studienkonzepten enthalten sein wird. Außerdem sind wir gerade dabei Studien in der First-Line Situation in Bezug auf erfasste QoL Parameter zu untersuchen und hoffen auch hier einen Score mit einem guten prädiktiven Nutzen erhalten zu können.

So könnte hypothetisch gesprochen vorstellbar sein, dass neben dem bereits im Rahmen der KORE-Studie untersuchten Fragilitätsparametern auch QoL und PROM-Parameter erhoben werden und wesentlich mit in die Therapieentscheidung einfließen könnten.

Darüber hinaus werden translationale Aspekte in den klinischen Registerdaten bisher nicht parallel abgebildet. Als Vision könnte ich mir ein solches Register vorstellen, dass prospektiv nicht nur klinische Parameter erfasst, sondern neben QoL Parametern und PROMs auch translationale Aspekte untersucht. Dazu haben wir bereits seit einigen Jahren eine enge Kooperation mit dem Tumorzentrum Berlin/Brandenburg über die Projektgruppe Ovarialkarzinom etabliert. Hier sind insbesondere unter Beachtung des neuen seit 2023 geltenden Staatsvertrags neue Herausforderung für die Zukunft zu erwarten aber auch weitere wissenschaftliche Auswertungen. Beides wird zur Verbesserung der Versorgungsqualität der Patientinnen essenziell beitragen.

Des Weiteren wird in naher Zukunft auch prospektiv der Nutzen einer konservativen und interventionellen Versorgung von Patientinnen mit einem mechanischen Ileus im Rahmen einer weiteren Untersuchung evaluiert werden. Auch die Frage der tertiären und quartären Rezidiv Chirurgie soll in diesem Zusammenhang nochmals in der Ära der Erhaltungstherapie neu untersucht werden. Forschungsprojekte dazu sind aktuell in Erstellung und Planung.

## ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich das Spektrum in der gesamten Diagnostik und Therapie stark erweitert hat und die Behandlung sowie Prognose von Patientinnen mit einem Ovarial-, Tuben-, oder Peritonealkarzinom signifikant verbessert hat.

Diese sehr positiven Entwicklungen bringen aber neue Herausforderungen mit sich, die neben den neuen Substanzen sicherlich die wissenschaftliche und klinische Landschaft der nächsten Jahre wesentlich mitbestimmen wird. Zentrale Aspekte der Therapie werden sich im First-Line Setting wiederfinden. In naher Zukunft wird hier insbesondere auch der Nutzen der Immuntherapie in der First-line Situation aufgrund zu erwartender Ergebnisse verschiedener Studien neu, vermutlich positiv, zu bewerten sein müssen. Es bleibt abzuwarten inwiefern sich das aktuelle Drei-Säulen Konzept in der Therapie des Ovarialkarzinoms hinsichtlich der Zusammensetzung, der Sequenz

und der personalisierten Therapiestrategie hin verändern wird. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dazu bereits mehrere nationale und internationale Studienkonzepte der AGO und NOGGO initiiert.

Wir dürfen daher optimistisch und mit Spannung diese zukünftigen Entwicklungen erwarten und verfolgen. Die Zukunft der Patientinnen mit Ovarialkarzinom erscheint vielversprechend nicht nur in Bezug auf individualisierte Therapiestrategien, sondern auch insgesamt im Sinne einer verbesserten Lebensqualität und Gesamtprognose.

1. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021

2. Dalmartello M, La Vecchia C, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Negri E, et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. Ann Oncol. 2022;33(3):330-9.

3. Braicu EI, Krause CL, Torsten U, Mecke H, Richter R, Hellmeyer L, et al. HE4 as a serum biomarker for the diagnosis of pelvic masses: a prospective, multicenter study in 965 patients. BMC Cancer. 2022;22(1):831.

4. Yang W-L, Lu Z, Bast RC. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2017;17(6):577-91.

5. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705.

6. Sehouli J, Biebl M, Armbrust R. Operative Therapie des frühen und fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Der Onkologe. 2019;25(2):123-30.

7. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. The Lancet. 2016;387(10022):945-56.

8. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance. Gynecologic Oncology. 2010;119(1):7-17.

9. Jr CNL, Birrer MJ, Sood AK. Early Events in the Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(6):995-1005.

10. Jones P, Drapkin R. Modeling High-Grade Serous Carcinoma: How Converging Insights into Pathogenesis and Genetics are Driving Better Experimental Platforms. Frontiers in Oncology. 2013;3.

11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.

12. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474(7353):609-15.

13. Cho KR, Shih I-M. Ovarian Cancer. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2009;4(1):287-313.

14. Kurman RJ, Shih I-M. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. The American Journal of Surgical Pathology. 2010;34(3):433-43.

15. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis: A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis. The American Journal of Pathology. 2004;164(5):1511-8.

16. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: A systematic review. Gynecologic Oncology. 2009;112(2):422-36.

17. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of Surgeon Specialty on Processes of Care and Outcomes for Ovarian Cancer Patients. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(3):172-80.

18. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. Obstetrics & Gynecology. 2011;118(2 Part 1).

19. Braicu I, Kassuhn WN, Kulbe H, Wimberger P, Taskiran C, Pietzner K, et al. Improving the prediction of surgical outcome at secondary cytoreduction in patients with ovarian cancer: Results from retrospective part of HELP-ER study NOGGO TR2/ENGOT OV47-TR. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):5558-.

20. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2011;365(26):2484-96.

21. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(26):2317-28.

22. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1117-30.

23. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. 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;18(9):1274-84.

24. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2016;375(22):2154-64.

25. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10106):1949-61.

26. Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients

(pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. Annals of Oncology. 2018;29:viii727.

27. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1721-31.

28. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2019;381(25):2416-28.

29. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2019;381(25):2391-402.

30. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA–MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). Journal of Clinical Oncology.0(0):JCO.22.01003.

31. Sehouli J, Armbrust R. Alle Aspekte der Nachsorge in der gynäkologischen Onkologie am Beispiel des Ovarialkarzinoms. Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich. 2021;31(4):129-35.

32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL,.

33. 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(6):1234-44.

34. Schneider S, Armbrust R, Spies C, du Bois A, Sehouli J. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review. Arch Gynecol Obstet. 2020;301(2):315-26.

35. Trimbos JB. Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling. International Journal of Gynecological Cancer. 2000;10(s1):8-11.

36. Ataseven B, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. Gynecol Oncol. 2016;140(2):215-20.

37. Burges A SB. Ovarialkarzinom; Übersichtsarbeit. Deutsches Ärzteblatt. 2011;108(38):635-41.

38. Fotopoulou C. Aktuelle Aspekte der operativen Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms. Berlin: Charite; 2009.

39. Kommoss S, Rochon J, Harter P, Heitz F, Grabowski JP, Ewald-Riegler N, et al. Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. Ann Surg Oncol. 2010;17(1):279-86.

40. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011;121(3):615-9.

41. Hoffman MS, Zervose E. Colon resection for ovarian cancer: intraoperative decisions. Gynecol Oncol. 2008;111(2 Suppl):S56-65.

42. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. New England Journal of Medicine. 2019;380(9):822-32.

43. Colombo N, Sessa C, Bois AD, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Int J Gynecol Cancer. 2019.

44. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.

45. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):779-91.

46. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. 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. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):6002-.

47. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2021;385(23):2123-31.

48. Fotopoulou C, Braicu EI, Kwee SL, Kuhberg M, Richter R, Pietzner K, et al. Salvage surgery due to bowel obstruction in advanced or relapsed ovarian cancer resulting in short bowel syndrome and long-life total parenteral nutrition: surgical and clinical outcome. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(8):1495-500.

49. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, Chen BC, Yu Z. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dis Colon Rectum. 2013;56(5):667-78.

50. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(4):651-68.

51. Muallem MZ, Dimitrova D, Pietzner K, Richter R, Feldheiser A, Scharfe I, et al. Implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Pathways in Gynecologic Oncology. A NOGGO-AGO* survey of 144 Gynecological Departments in Germany. Anticancer Res. 2016;36(8):4227-32.

52. Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, Chiva L, Cina A, Ergönül Ö, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. International Journal of Gynecologic Cancer. 2021:ijgc-2021-002951.

53. Nelson G, Fotopoulou C, Taylor J, Glaser G, Bakkum-Gamez J, Meyer LA, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society guidelines for gynecologic oncology: Addressing implementation challenges - 2023 update. Gynecol Oncol. 2023;173:58-67.

54. Corrado G, Salutari V, Palluzzi E, Distefano MG, Scambia G, Ferrandina G. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer. Expert Review of Anticancer Therapy. 2017;17(12):1147-58.

55. Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2008;108(1):100-5.

56. Mossey JM, Shapiro E. Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. Am J Public Health. 1982;72(8):800-8.

57. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. J Health Soc Behav. 1997;38(1):21-37.

58. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, Oerlemans S, Mols F, Aaronson NK, et al. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the "Real-World": Results from the Population-Based PROFILES Registry. The Oncologist. 2019;25(4):e722-e32.

59. Phippen NT, Secord AA, Wolf S, Samsa G, Davidson B, Abernethy AP, et al. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study. Gynecologic Oncology. 2017;147(1):98-103.

60. Armbrust R, Richter R, Woopen H, Hilpert F, Harter P, Sehouli J. Impact of health-related quality of life (HRQoL) on short-term mortality in patients with recurrent ovarian, fallopian or peritoneal carcinoma (the NOGGO-AGO QoL Prognosis-Score-Study): results of a meta-analysis in 2209 patients. ESMO Open. 2021;6(2):100081.

61. Gupta D, Braun DP, Staren ED, Markman M. Longitudinal health-related quality of life assessment: implications for prognosis in ovarian cancer. Journal of Ovarian Research. 2013;6(1):17.

62. Armbrust R, Wimberger P, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Keller M, Richter R, et al. Effect of hypertension (HTN) on progression-free survival (PFS) in patients (pts) receiving front-line bevacizumab (BEV) for primary advanced ovarian cancer (OC) in the NOGGO single-arm OTILIA study: A post hoc analysis in 808 pts. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):5546-.

63. FORBES JF. MULTIMODALITY TREATMENT OF CANCER. Australian and New Zealand Journal of Surgery. 1982;52(4):341-6.

64. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. Annals of Oncology. 2017;28(4):727-32.

65. Hall M, Bertelli G, Li L, Green C, Chan S, Yeoh CC, et al. Role of front-line bevacizumab in advanced ovarian cancer: the OSCAR study. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(2):213-20.

66. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). J Clin Oncol. 2021;39(17):1842-55.

67. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-64.

68. Bini M, Quesada S, Meeus P, Rodrigues M, Leblanc E, Floquet A, et al. Real-World Data on Newly Diagnosed BRCA-Mutated High-Grade Epithelial Ovarian Cancers: The French National Multicenter ESME Database. Cancers. 2022;14(16):4040.

69. Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, Mahner S, Redondo A, Berton D, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2021;162:S24-S5.

70. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, Dvorkin M, de Melo AC, Shparyk Y, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(4):465-78.

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

72. Roncolato FT, Gibbs E, Lee CK, Asher R, Davies LC, Gebski VJ, et al. Quality of life predicts overall survival in women with platinum-resistant ovarian cancer: an AURELIA substudy. Annals of Oncology. 2017;28(8):1849-55.

73. Teng FF, Kalloger SE, Brotto L, McAlpine JN. Determinants of Quality of Life in Ovarian Cancer Survivors: A Pilot Study. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014;36(8):708-15.

74. Woopen H, Richter R, Chekerov R, Inci G, Alavi S, Grabowski JP, et al. Prognostic role of chemotherapy-induced nausea and vomiting in recurrent ovarian cancer patients: results of an individual participant data meta-analysis in 1213. Support Care Cancer. 2020;28(1):73-8.

75. Woopen H, Richter R, Inci G, Alavi S, Chekerov R, Sehouli J. The prognostic and predictive role of pain before systemic chemotherapy in recurrent ovarian cancer: an individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of

Gynecological Oncology (NOGGO) of 1226 patients. Support Care Cancer. 2020;28(4):1997-2003.

76. Bhat G, Karakasis K, Oza AM. Measuring Quality of Life in Ovarian Cancer Clinical Trials-Can We Improve Objectivity and Cross Trial Comparisons? Cancers (Basel). 2020;12(11).

## DANKSAGUNG

Mein übergeordneter und tief empfundener Dank gilt Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli. Er begeisterte und inspirierte mich für die Gynäkologische Onkologie und war stets Lehrer, Mentor und großer Ideengeber meiner klinischen sowie wissenschaftlichen Arbeit. Ohne sein, auch sehr persönliches, Engagement und ohne sein Vertrauen sowie fortwährende Loyalität wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Unvergessen bleiben dabei zahlreichen Diskussionen, Gespräche und der immer kreativ-neuartige Denkansatz um selbst kontroverseste Themen. Ebenso schätze ich seine menschliche, charakterliche Seite sehrt.

Außerdem möchte ich mich beim gesamten ärztlichen, pflegerischen und restlichen Team der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für Onkologische Chirurgie am Campus Virchow Klinikum der Charité bedanken. Jede und jeder Einzelne hat Anteil an dieser Arbeit seinen Anteil

Mein großer Dank gilt allen Patientinnen, die durch ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme nicht nur diese Arbeit möglich gemacht haben, sondern auch essenziell zur Weiterentwicklung der Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen beigetragen haben.

Mit großer Dankbarkeit empfinde ich auch die Unterstützung aus meiner Familie, insbesondere durch meine Eltern Anke und Frank Armbrust sowie meiner Schwester Carla Doreen Bracht. Ich werde euch immer dafür danken, dass ihr meinen Weg von früh an unterstützt habt.

Gewidmet ist diese Arbeit meinen beiden verstorbenen Großvätern Hans Armbrust und Willy Borgwardt.

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

**Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

- - weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- - die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- - mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

1.7.2023

Datum Unterschrift