

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
des Zentrums für operative Medizin

Direktorin Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

**Einfluss intraoperativer Faktoren auf die Prognose des
fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Maximilian Pietschmann
aus Hamburg

Hamburg 2022

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.12.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Sarah Minner

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2. Einleitung	6
2.1 Epidemiologie	6
2.2 Ätiologie	6
2.2.1 Karzinogenese	6
2.2.2 Risikofaktoren	7
2.2.3 Genetik	8
2.3 Klinik	9
2.3.1 Symptomatik	9
2.3.2 Diagnostik	10
2.4 Klassifikation und Stadieneinteilung	11
2.4.1 Histologische Einteilung	11
2.4.2 TNM Klassifikation und FIGO Stadien	13
2.5 Operative Therapie	15
2.5.1 Resektionsstatus	15
2.5.2 Operatives Vorgehen	16
2.5.3 Lymphonodektomie	17
2.5.4 Oberbaucheingriffe	18
2.5.5 OP-Zeitpunkt und neoadjuvante CTX	22
2.6 Medikamentöse Therapie	23
2.6.1 Chemotherapie	23
2.6.2 Zielgerichtete Therapien	24
2.7 Rezidive nach Primärtherapie	26
2.7.1 Diagnose	27
2.7.2 Operative Maßnahmen	27
2.7.3 PARP Inhibitoren	28
2.8 Prognose	28
3. Material und Methoden	30
3.1 Patientinnenkollektiv	30
3.2 Statistische Analyse	32
4. Ergebnisse	33

4.1 Merkmale der Studienpopulation.....	33
4.2 Prognosen allgemein.....	41
4.3 OBE und Komponenten in der Prognose.....	44
5. Diskussion.....	53
5.1 Diskussion der Methoden.....	53
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	54
5.3 Limitationen.....	68
5.4 Ausblick.....	69
5.5 Schlussfolgerungen.....	70
6. Zusammenfassung.....	72
6.1. Deutsche Zusammenfassung.....	72
6.2. Englische Zusammenfassung.....	73
7. Abkürzungsverzeichnis.....	74
8. Literaturverzeichnis.....	76
9. Tabellenverzeichnis.....	87
10. Abbildungsverzeichnis.....	88
11. Anhang.....	89
13. Lebenslauf.....	91
14. Eidesstattliche Erklärung.....	92

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Ovarialkarzinom ist eine zu 72-76% im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV) diagnostizierte Tumorerkrankung mit nach wie vor weiterhin hoher Mortalität und schlechter Prognose: 5,2% aller onkologischen Sterbefälle bei Frauen lassen sich auf diese Erkrankung zurückführen (Robert-Koch-Institut, 10. Ausgabe, 2015, Eisenkop and Spirtos, 2001, Jayson et al., 2014, Erdmann et al., 2021). Besonders das Tumorstadium (Chang et al., 2013), die histologische Morphologie, das *Grading* (du Bois et al., 2009a) und das Vorliegen einer pathogenen BRCA Mutation konnten als prognostisch bestimmende präoperative Faktoren (Bolton et al., 2012) im Hinblick auf die Prognose der betroffenen Patientinnen identifiziert werden. Vor dem Hintergrund neuer Entwicklungen in der postoperativen zielgerichteten medikamentösen Behandlung des Ovarialkarzinoms wie den PARP- (Moore et al., 2018, González-Martín et al., 2019) Inhibitoren und VEGF-Antikörpern (Burger et al., 2011, Oza et al., 2015b) wird die Prognose der Patientinnen mit einem AEOC (*advanced epithelial ovarian cancer*) zunehmend besser. Diese Dissertation untersucht eine andere wesentliche therapeutische Säule des AEOC: die operative Versorgung.

In der Literatur ist es unbestritten, dass eine komplette operative Resektion das Hauptziel jeder Operation sein sollte, da die Prognose im Vergleich zu Patientinnen mit verbliebenem Tumorrest deutlich besser ist (du Bois et al., 2009a, Bristow et al., 2002, Burges and Schmalfeldt, 2011): So zeigte beispielsweise eine Metaanalyse aus drei prospektiv randomisierten Studie von du Bois (2009a) durch eine Komplettresektion im Vergleich zu einem unvollständigen Eingriff in allen fortgeschrittenen FIGO Stadien (IIB-IIIB, IIIC, IV) ein verbessertes medianes *overall survival* von 48 auf 109 Monate, 34 auf 81 Monate und 25 auf 55 Monate (du Bois et al., 2009a).

Besonders im fortgeschrittenen Stadium ist häufig ein Befall des Oberbauchs (bei FIGO IIIC in 76% der Fälle) durch den Tumor zu beobachten (Zivanovic et al., 2008): In einer anderen großen Studie konnte bei 62% der Patientinnen mit einem AEOC (FIGO III-IV) oder primären Peritonealkarzinom hoher Krankheitsscore (DS) festgestellt werden, welcher einen Oberbauchbefall bedeuten konnte. Diese Patientengruppe hatte im Vergleich zu anderen FIGO III-IV Fällen eine schlechtere Prognose im medianen OS (*overall survival*) und PFS (*progression free survival*): Bei einem hohen DS waren medianes PFS und OS mit 15,1 und 40,2 Monaten deutlich kürzer als bei niedrigeren Scores 23,4/33,9 und 70,8/86,3 Monaten (Horowitz et al., 2015).

Daraus leitet sich die Frage ab, ob eine radikale Operation im Oberbauch, mit dem Ziel einer makroskopisch kompletten Resektion, von prognostischer Relevanz für Patientinnen mit einem AEOC wäre. Diese explorative retrospektive Datenanalyse prüft den Effekt eines Oberbaucheingriffes und deren individuellen operativen Komponenten im Hinblick auf die Prognose und den Resektionsstatus der Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom (FIGO III-IV) bei primärer und neoadjuvanter Zytoreduktion. Endpunkte dieser klinisch retrospektiven Studie waren der Resektionsstatus, das mediane PFS und OS der Patientinnen.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Jährlich werden in Deutschland ca. 7.300 Frauen mit einem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV, Stand 2018) diagnostiziert – weltweit sind es über 200.000 Frauen. Circa eine von 76 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs. Die altersstandardisierte Inzidenzrate lag 2018 bei 10,7 je 100.000 Personen in Deutschland und unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen entwickelten Ländern mit 9,4 pro 100.000. Damit gehört das Karzinom zur zweithäufigsten bösartigen Neubildung des weiblichen Genitaltraktes. Das mediane mittlere Erkrankungsalter der Betroffenen liegt bei 68-69 Jahren (Robert-Koch-Institut, 10. Ausgabe. 2015, Jemal et al., 2011, Erdmann et al., 2021).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt Stadien übergreifend bei 42-43% - in den fortgeschrittenen Stadien mit FIGO III bei 39% und FIGO IV bei 20% (Robert-Koch-Institut, 10. Ausgabe. 2015, Jemal et al., 2011, Erdmann et al., 2021) und die Malignomerkrankung weist mit 5,1-5,2% aller onkologischen Sterbefällen bei Frauen eine vergleichsweise hohe Mortalität in Deutschland auf. Weltweit zählt diese Erkrankung zum viert häufigsten Grund eines onkologischen Versterbens bei Frauen in Industrienationen. Im Jahr 2018 verstarben allein in Deutschland über 5.300 Frauen an der Tumorerkrankung. Prognostische Relevanz hat besonders, dass ca. 76% aller Ovarialkarzinome (72% nach der 8. TNM Auflage) im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV) diagnostiziert werden (Eisenkop and Spirtos, 2001, Robert-Koch-Institut, 10. Ausgabe. 2015, Jayson et al., 2014, Erdmann et al., 2021).

2.2 Ätiologie

2.2.1 Karzinogenese

2004 veröffentlichten Shih Ie und Kurman eine neue Klassifikation, welche das Ovarialkarzinom in zwei verschiedene Tumor Progressionsmodelle unterteilte (Shih and Kurman, 2004). Dadurch kann das Ovarialkarzinom im Wesentlichen in zwei Subtypen unterteilt werden, welche eine unterschiedliche Ätiologie, Pathogenese und klinische Präsentation haben.

Der seltenere Typ I Tumor entsteht durch eine schrittweise Progression aus benignen zystischen Neoplasien über Borderline Tumore und endet meist mit *low-grade* Neoplasien (u.a. LGSC (*low-grade serous carcinoma*), CCC (*clear cell carcinoma*), MC (*mucinous carcinoma*), *low-grade endometrioid*). Klinisch präsentieren sich diese Typen meist als indolente Neoplasien in frühen Stadien auf das Ovar begrenzt. Spezifische Mutationen können meist einem spezifischen histologischem Zelltyp zugeordnet werden und wurden unter anderem in KRAS und BRAF Genen gefunden.

Im Gegensatz dazu stehen die häufigeren Typ II Tumore (ca. 75%), welche sich in einer deutlich aggressiveren *high-grade* Variante bilden (u.a. HGSC (*high-grade serous carcinoma*), *high-grade endometrioid*). Durch aggressives Wachstum und Ausbreitung *per continuitatem* wird dieser Typ meist

erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Bei dieser Gruppe wurden besonders häufig Assoziationen mit TP53 Mutationen (80%) entdeckt (Kurman and Shih Ie, 2010).

Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass sich die Vorläuferläsionen dieser Typ II Tumore meist in der Tube als sogenanntes STIC (*serous intraepithelial tubal carcinoma*) befinden und erst sekundär das Ovar befallen. Im Rahmen prophylaktischer Salpingo-Oophorektomien bei Patientinnen mit BRCA1/2 Keimbahnmutationen (*breast cancer mutation*) wurden diese tubaren Karzinome entdeckt. Diese Läsionen ähneln in Morphologie und molekularer Beschaffenheit (auch TP53 Mutation) stark dem HGSC (Medeiros et al., 2006). Im Hinblick auf das molekulare Profil der Karzinome gleichen die Zellen in den Tuben, Ovarien und dem Peritoneum sehr, sodass es Vermutungen gibt, dass diese einen gemeinsamen genetischen Ursprung aufweisen.

2.2.2 Risikofaktoren

Neben der STIC-Theorie gibt es noch einen weiteren Versuch, die Entstehung eines Ovarialkarzinoms zu erklären: Es finden zahlreichen Regenerationsprozesse statt, die bei jeder Ovulation am Oberflächenepithel durch Aufbrechen und Verschluss der Ovarialmembran im Rahmen des Eisprungs ablaufen. Es wird angenommen, dass bei diesen Reparaturvorgängen Fehler entstehen können, die zur Karzinomentstehung beitragen (Fathalla, 1971). Auf Basis dieser Theorie wären somit Prozesse, die die Anzahl der Ovulationen senken, protektiv für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms und umgekehrt. Genau diese Faktoren konnten durch zahlreiche Beobachtungsstudien ermittelt werden und stützen somit die postulierte Theorie. Grundsätzlich korrelieren unter anderem folgende Faktoren mit dem Risiko der Entstehung eines Ovarialkarzinoms: Alter der Patientin, Hormonersatztherapien, Parität, Fruchtbarkeit, Laktation, orale Kontrazeptiva, Rauchen und Sterilisation.

Metaanalysen konnten zeigen, dass eine Hormonersatztherapien (HT) in der Perimenopause und Adipositas (Olsen et al., 2007) mit einem gesteigertem Risiko einhergehen. Eine Einnahme einer HT erhöht besonders das Risiko für ein seröses Karzinom um 53%, für ein endometrioides um 42% deutlich - unabhängig vom Hormonpräparat (Beral et al., 2015). Nulliparität und Unfruchtbarkeit haben ähnliche risikosteigernde Effekte (Brinton et al., 2004).

Schützende Auswirkungen wurden hingegen bei Frauen mit Multiparität (Adami et al., 1994) und Laktation (Rosenblatt et al., 1993) festgestellt. Auch orale Kontrazeptiva (OC) werden mit einem reduzierten Risiko (1-4 Jahre Anwendung: *relative risk* (RR) 0,78 (95% KI 0,73–0,83) bis auf das muzinöse Karzinom in Verbindung gebracht: Eine Metaanalyse von Beral et al. (2008) erkannte zudem eine Assoziation zwischen Einnahmedauer der OC und der Risikosenkung (Beral et al., 2008). Auch eine Tubenligatur im Rahmen einer Sterilisation konnte das Risiko eines Ovarialkarzinoms bis auf das muzinöse Ovarialkarzinom reduzieren (*odds-ratio* (OR) 0,87 (95% KI 0,78-0,98)) (Madsen et al., 2015).

Es konnte somit in Anlehnung an oben genannte Theorie ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ovulationszyklen und dem Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, hergestellt werden (Walker et al., 2015): Eine theoretische Erklärung ist, dass durch die Ovulation in distalen Tubenabschnitten proinflammatorische Prozesse ablaufen, welche maligne Entwicklungen begünstigen würden (Mallen et al., 2018). Somit lässt sich schlussfolgern, dass Faktoren, die eine Ovulation verhindern, wie OC, Schwangerschaften und Laktation, das Erkrankungsrisiko senken. Dies wiesen Studien bereits nach (Adami et al., 1994, Rosenblatt et al., 1993, Beral et al., 2008).

Allerdings sollte erwähnt werden, dass die Risikofaktoren sehr heterogene Effekte auf die verschiedenen histologischen Typen des Ovarialkarzinoms haben: Eine umfangreichen Analyse aus 21 Studien mit insgesamt 1.3 Millionen Frauen ergab beispielsweise, dass Rauchen (20 *pack-years*) ein erhöhtes Risiko für das muzinöse Karzinom (MC) darstellt (RR 1,26 (95% KI 1,08- 1,46)), aber ein verringertes Risiko für das klarzellige Karzinom (CCC) (RR 0,72 (95% KI 0,55-0,94)) ist (Wentzensen et al., 2016).

2.2.3 Genetik

Ein weiterer Risikofaktor sind familiäre Dispositionen mit gehäuftem Auftreten von Syndromen, welche oft durch ein früheres Erkrankungsalter als in der Restbevölkerung charakterisiert sind (Antoniou et al., 2003, Mavaddat et al., 2013). Hierbei sind das familiäre Brust- und Eierstockkrebsyndrom (HBOC) und das familiäre nichtpolypöse Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC) zu nennen.

Auf genetischer Ebene wird das HBOC besonders durch Mutationen auf den Tumorsuppressorgenen BRCA1 auf Chromosom 17q und BRCA2 auf Chromosom 13q verursacht. Diese Gene kodieren Enzyme, die eine bedeutende Rolle im DNA-Reparatursystem einnehmen: DNA-Doppelstrangbrüche werden durch homologe Rekombination von den Proteinen repariert. Durch *loss-of-function* Mutationen oder Deletionen auf diesen Genloci fallen die Reparaturmechanismen aus, sodass sich DNA-Schäden akkumulieren können, wodurch die nachfolgende Entstehung von Neoplasien begünstigt wird.

Bei 14-21% der Patientinnen mit primären oder rezidiviertem Ovarialkarzinom konnte eine Mutation in diesen Risikogenen nachgewiesen werden (Harter et al., 2017, Alsop et al., 2012). Das kumulative Risiko, bis zum 70. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt bei BRCA1 Trägerinnen 39-59% und bei BRCA2 Trägerinnen 11-16,5% (Mavaddat et al., 2013, Antoniou et al., 2003). Die Mutation auf den BRCA-Genen sind damit die am häufigsten in direkte Assoziation gebrachten Risikofaktoren für ein Ovarialkarzinom. Viele weitere genetische Mutationen konnten ebenfalls mit dem Auftreten von Ovarialkarzinomen in Verbindung gebracht werden, wie beispielsweise *loss-of-function* Mutationen in RAD51C oder BRIP1 (Walsh et al., 2011).

Zudem konnte die AGO TR1 Studie (Harter et al., 2017) zeigen, dass weder Diagnosealter noch Tumorhistologie oder Familienanamnese ausreichend für den definitiven Ausschluss genetischer Veränderungen sind und daher eine genetische Testung jeder Patientin mit einem epithelialen Ovarialkarzinom angeboten werden sollte (Harter et al., 2017).

Die Genetik spielt eine besondere prognostische Rolle des Malignoms: Die Prognose von BRCA1/2 Trägerinnen ist günstiger als die der Trägerinnen der Wildtyp Variante (WT): Eine Metaanalyse mit insgesamt über 3.800 AEOC Fällen verglich das 5-JÜR (5-Jahres Überlebensrate) der beiden Gruppen. Dieses betrug bei WT-Trägerinnen 36% (KI 95% 34-38%), bei BRCA1 Trägerinnen 44% (40-48%) und bei BRCA2 Trägerinnen 52% (46-58%). Gründe für die verbesserte Prognose vermuteten die Autoren bei intrinsischen tumorbiologischen Unterschieden und deren verbesserte Ansprechraten auf eine Chemotherapie. Zudem könnten die neuen Therapien mit den PARP-Inhibitoren die Ergebnisse verzerrt haben, da diese bevorzugt bei Mutationsträgerinnen eingesetzt wurden (Bolton et al., 2012).

Allerdings konnte in einer längeren *follow-up* Studie von Kotsopoulos et al. (2016) im Zehn-Jahres Langzeitüberleben kein Vorteil für Trägerinnen der BRCA Mutation ausgemacht werden (Kotsopoulos et al., 2016).

Durch eine beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie bei Trägerinnen der BRCA1/2 Mutation konnte eine deutliche Senkung des Risikos (HR 0,04 (95% KI 0,01-0,16)), ein Ovarialmalignom zu entwickeln, erzielt werden (Rebbeck et al., 2002). Unabhängig von der Genetik konnte eine andere Studie durch eine bilaterale Salpingektomie eine Risikoreduktion des Ovarialkarzinoms um 42% (OR 0,58 (95% KI 0,36-0,95)) feststellen (Madsen et al., 2015).

2.3 Klinik

2.3.1 Symptomatik

Das frühe Erkennen der Erkrankung ist der Schlüssel einer erfolgreichen Behandlung des AEOC mit anschließend guter Prognose. Eine der wesentlichen Ursachen für die häufige Diagnose des Ovarialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Eisenkop and Spirtos, 2001) ist jedoch die unspezifische Klinik der Patientinnen (Bankhead et al., 2005, Burges and Schmalfeldt, 2011).

Bislang konnten in der Literatur keine präzisen prädiktiven Symptome, welche auf ein Ovarialkarzinom hinweisen, erfasst werden. Einer der Gründe ist die meist retrospektive Erfassung dieser Daten, welche die exakte Wiedergabe der ursprünglichen Symptome erschwert. Das systematische Review von Bankhead et al. (2005) fasste aus 21 Studien (FIGO I-IV) die Hauptsymptome wie folgt zusammen: Am häufigsten wurden abdominelle Schmerzen, Völlegefühl und abdominelle Umfangszunahme von den Patientinnen geäußert (Bankhead et al., 2005). In einer

prospektiven Studie hatten Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV) im Vergleich zu vorstelligen Frauen in einer Klinik mit Primärversorgung eine erhöhte *odds ratio* bei den Symptomen Appetitverlust (OR 2,5 (KI 95% 1,3-5,0)), Umfangszunahme des Abdomens (OR 7,4 (KI 95% 3,8-14,2)) und abdominelle Raumforderung (OR 5,4 (KI 95% 2,4-12,0)), abdominelle Schmerzen (OR 2,3 (KI 95% 1,2-4,4)), Völlegefühl (OR 3,6 (KI 95% 1,8-7,0)), und Harndrang (OR 2,5 (KI 95% 1,3-4,8)). Besonders die Kombination der Symptome Völlegefühl, Umfangszunahme und Harndrang konnte bei Ovarialkarzinomen (43%) deutlich häufiger als bei der Restpopulation (8%) festgestellt werden (Goff et al., 2004). Auch weitere abdominelle Beschwerden, wie neu aufgetretener Meteorismus, ein ungewollter Gewichtsverlust und Stuhlgangsunregelmäßigkeiten konnten vermehrt bei Erstdiagnose beobachtet werden (Burgess and Schmalfeldt, 2011).

Bisher konnten prospektive randomisierte Studien keinen statistischen Mehrwert eines flächendeckenden Screening erfassen (Jacobs et al., 2016): Durch eine routinemäßige Bestimmung des CA-125 in Kombination mit einer transvaginalen Sonographie zeigten sich keine signifikante Verringerung der Mortalität der erkrankten Patientinnen. Dazu kamen in der Screening-Gruppe 8,4% (n=39105) falsch-positiv befundene Patientinnen, welche zu ca. 1/3 invasiv abgeklärt wurden, was in 15% der Fälle zu ernsthaften Komplikationen (Infektionen, perioperative Komplikationen, kardiovaskuläre Ereignisse) führte (Buys et al., 2011).

2.3.2 Diagnostik

Bei dem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom sollte neben einer detaillierten allgemeinen und gynäkologischen Anamnese eine umfangreiche gynäkologische Untersuchung erfolgen, die eine genaue Kenntnis der Anatomie und der alters- und hormonbedingten Veränderungen voraussetzt. Diese sollte aus einer gynäkologischen Spiegel- und Tastuntersuchung mit anschließender Transvaginalsonographie bestehen. Mit diesen Untersuchungen kann eine pelvine Raumforderung identifiziert werden, welche weiterer bildgebender oder gegebenenfalls histologischer Abklärung bedarf. Eine Computertomographie (CT) des Beckens und Abdomens kann die Ausdehnung des Tumors und den Befall abdomineller Strukturen und Lymphknoten genauer beurteilen während eine Magnetresonanztomographie (MRT) ggf. für die weitere Einschätzung eines pelvinen Tumors eingesetzt werden kann (Jayson et al., 2014). Allerdings weisen sowohl CT als auch MRT eine eingeschränkte Beurteilbarkeit von einer möglichen Peritonealkarzinose des AEOC auf, welche nur indirekt über das Vorhandensein von Aszites und peritonealen Wandverdickungen eingeschätzt werden kann. Für eine bessere Beurteilung würde sich hier ein Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eignen (Nam et al., 2010), welcher aber in der Routinediagnostik selten verwendet wird. Somit unterliegt die Bildgebung weiterhin dem intraoperativen klinischen *Staging* des Ovarialkarzinoms. Auch eine Bestimmung des Tumormarker CA 125 ist möglich, dennoch ist dieser Marker unspezifisch

und kann mitunter auch bei anderen malignen Erkrankungen, benignen ovariellen Erkrankungen, Leiomyomen oder hepatobiliären Krankheiten erhöht sein (Moss et al., 2005).

Um eine verlässliche Diagnose stellen zu können, kann eine diagnostische Laparoskopie mit intraoperativ klinischem *Staging* und multipler Probeexzisionen sowie eine Asziteszytologie durchgeführt werden – alternativ eine Längslaparotomie mit Schnellschnittentnahme und falls notwendig einem folgenden Karzinom *Debulking*.

2.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

2.4.1 Histologische Einteilung

Neben Keimzelltumoren (1-3%), Keimstrangtumoren (3%) und Metastasen (5%) sind ungefähr 85%-90% aller Ovarialkarzinome epithelialen Ursprungs (Berek and Bast Jr, 2003). Das epitheliale Ovarialkarzinom kann verschiedene Tumorentitäten aufweisen: Der Krankheitsverlauf kann abhängig von der Histologie des Tumors erheblich variieren.

Gemäß des Konsensus der aktuellen deutschen Leitlinie der DGGG ((Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021)) wird das epitheliale Ovarialkarzinom histologisch in fünf häufige Typen unterteilt: *high-grade* serös (HGSC), klarzellig (CCC), endometrioid (EC), *low-grade* serös (LGSC) und muzinös (MC). Die verschiedenen Typen können aufgrund unterschiedlicher Expression diverser Biomarker unterschieden werden und haben einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patientinnen (Köbel et al., 2008, du Bois et al., 2009a). Darüber hinaus gibt es auch histologische Präparate, die sich keinem der erwähnten Typen eindeutig zuordnen lassen.

Wie in vorherigen Kapiteln (2.2.1-3) bereits erwähnt, ist die Histologie des Ovarialkarzinoms eng verknüpft mit dem Karzinogenesemodell von Shih Ie und Kurmann (2004), genetischen Faktoren und diversen weiteren Einflüssen, welche sich auf unterschiedliche histologische Typen verschieden auswirken (Shih and Kurman, 2004, Wentzensen et al., 2016). Die histologische Untergliederung nimmt neben dem Tumorstadium eine besondere Rolle ein, da mit der Einführung zielgerichteter Therapien die histologischen Eigenschaften von besonderer Bedeutung sein werden.

Der Anteil des HGSC an fortgeschrittenen Stadien beträgt ungefähr 80-90% (Seidman et al., 2004, Prat and Oncology, 2014) und hat eine schlechte Prognose (Stewart et al., 2019): In der pathologischen Beurteilung erhöhte sich durch ein höheres *Grading* (G2,G3), wie es bei einem HGSC der Fall ist, im Vergleich zu einem *low-grade* Karzinom (G1, LGSC) die *hazard ratio* in der multivariaten Analyse für das Risiko einer Progression im beobachteten Zeitraum von 54 Monaten um 66% (HR 1,66 (KI 95% 1,3-2,0)) und das Todesrisiko um 74% (HR 1,74 (KI 95% 1,3-2,2)) signifikant. Dieses hat eine große explorative multizentrische Analyse von drei prospektiven RCT (*randomised controlled trial*) Phase-III-Studien ergeben bei Patientinnen mit einem FIGO IIB-IV Stadium (du Bois et al., 2009a). Diese Resultate unterstreichen die schlechtere Prognose des HGSC (Stewart et al., 2019).

Das aggressive Wachstum des HGSC erklärt sich insbesondere durch eine hohe chromosomale Instabilität, eine hohe Proliferationsrate und eine häufige Mutation in TP53. Bei Trägerinnen der BRCA1/2 Mutation kommt das HGSC besonders häufig (23,0%) vor (Harter et al., 2017). Frühere, präinvasive Vorstufen ließen sich oft in den Tuben im Rahmen eines STIC (*serous tubal intraepithelial carcinoma*) nachweisen (McCluggage et al., 2015).

Bei Tumoren mit anderer Histologie kommen BRCA1/2 Mutationen zu 10,2% vor (Harter et al., 2017): Das LGSC zeichnet sich durch langsamere Progression aus und häufig *Borderline* Vorläufertumoren (Shih and Kurman, 2004), ein jüngeres Erkrankungsalter (Gershenson et al., 2006) und eine bessere Prognose aus – diese ist aber mit ca. 3,4-10% Häufigkeit im fortgeschrittenem Stadium deutlich seltener als das HGSC (90%) (Stewart et al., 2019, Seidman et al., 2004, Köbel et al., 2010). Außerdem konnte durch die Analyse der amerikanischen SEER Datenbank (*surveillance epidemiology and end results*) ein verlängertes medianes OS beim Vergleich (innerhalb FIGO II-IV) von LGSC und HGSC mit 84 und 52 Monaten festgestellt werden (Plaxe, 2008). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied stellt das langsame Tumorwachstum dar, welches verbesserte Resektionsmöglichkeiten bieten kann: So publizierten 2016 Grabowski et al. in einer explorativen Fall-Kontroll Studie aus vier randomisierten Phase-III-Studien mit FIGO IIIB-IV Patientinnen, dass bei der Operation des LGSC im Vergleich zum HGSC mit 52% (75/145) zu 35% (76/218) deutlich öfter eine R0-Resektionen erzielt werden konnte (Grabowski et al., 2016). Einen der wichtigsten Faktoren für die Prognose des LGSC stellt somit der residuale Tumorrest nach einer Operation dar (Kaldawy et al., 2016), vor allem da bei einem R2-Status ein komplettes Ansprechen auf eine *first-line* Chemotherapie bei Patientinnen mit LGSC (15,4%, 6/39) deutlich niedriger war, als bei dem HGSC mit 83,3% (67/80) (Grabowski et al., 2016).

Das MC, EC und CCC treten eher im Frühstadium und im Vergleich zum HGSC in der Gruppe der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome (FIGO III-IV) deutlich seltener auf: Das MC (0,6-1,2% Häufigkeit von AEOC) weist meist ein Epithel vom intestinalen Typ auf, hat keine einheitliche Graduierung und ordnet sich ebenfalls Typ I zu (Shih and Kurman, 2004, Hess et al., 2004). Sowohl das Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie (Ansprechrate 26,3% vs. 64,9%) als auch das mediane PFS (5,7 vs. 14,1 Monate) und OS (12,0 vs. 36,7 Monate) sind im Abgleich zu anderen histologischen Typen beim MC (FIGO III/IV) deutlich reduziert (Hess et al., 2004). Das EC (2,5-3,1% Häufigkeit von AEOC) ist häufig in Verbindung zu bringen mit dem gehäuften synchronen Auftreten mit einem endometrioiden Karzinom im Corpus uteri und hat eine günstigere Prognose: Dies zeigte sich beim alleinigen Vergleich von Patientinnen mit FIGO Stadium III mit muzinöser oder seröser Entität im Hinblick auf das 5-Jahres PFS (12% vs. 8%) und OS (29% vs. 13%) (Storey et al., 2008). Es weist wie das CCC (4,5-5,5% Häufigkeit von AEOC) eine Assoziation mit dem HNPCC und Endometriose auf. Bei Diagnose eines CCC im fortgeschrittenem Stadium (FIGO III) hat dieses ebenfalls eine

schlechtere Prognose im Kontrast zu serösen Tumoren (medianes OS: 12,7 vs. 26,8 Monate) und eine schlechte Ansprechrate auf Chemotherapeutika (11,1% vs. 72,5%) (Jayson et al., 2014, Seidman et al., 2004, Köbel et al., 2010, Sugiyama et al., 2000).

Im Folgenden fokussiert sich diese Arbeit allerdings hauptsächlich auf das HGSC, da dieses als histologischer Typ des AEOC am häufigsten ist und auch in dem beobachteten Studienkollektiv mit Abstand am häufigsten aufgetreten ist.

2.4.2 TNM Klassifikation und FIGO Stadien

Das *Staging* des Ovarialkarzinoms erfolgt entsprechend der FIGO-Klassifikation (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) (Prat and Oncology, 2014) und der 8. Auflage der UICC (*Union for international cancer control*) TNM-Klassifikation (Tumor, *Nodes*, Metastasen) (Brierley et al., 2017), (siehe Tabelle 1). Die TNM-Klassifikation ist dabei übereinstimmend mit der Klassifikation nach FIGO. Da das primäre Peritonealkarzinom und das primäre Tubenkarzinom in Verhalten und histologischer Morphologie dem HGSC ähneln, gilt auch für sie dieselbe Klassifikation.

Für ein ausführliches *Staging* ist eine Operation notwendig, um eine detaillierte Inspektion des peritonealen und pelvinen Raumes und der Zwerchfellkuppeln durchzuführen. Anschließend sind Biopsien auffälliger Strukturen und zytologische Entnahmen von Aszites oder Pleuraergüssen erforderlich, damit eine pathologische Begutachtung möglich wird (siehe Kapitel 2.3.2).

Tabelle 1. Modifizierte Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms und primären Peritonealkarzinoms: FIGO-Klassifikation und TNM-Klassifikation der UICC Version 8 (FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, UICC = Union for International Cancer Control) (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021)

UICC	FIGO	Tumorausdehnung
Tx		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit Ausbreitung in das kleine Becken
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen

T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1 i	Metastasen \leq 10 mm
N1b	IIIA1 ii	Metastasen $>$ 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens \leq 2 cm mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	IIIC	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens $>$ 2 cm mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguß mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen

Mit einem höheren FIGO Stadium sinkt auch die Prognose hinsichtlich des medianen OS und PFS (Chang et al., 2013, Wimberger et al., 2007): Eine Studie stellte fest, dass das mediane OS nach 10 Jahren in FIGO III Stadium 21% und FIGO IV unter 5% betrug (Jelovac and Armstrong, 2011).

Auswertungen vom Robert Koch Institut ermittelten deutschlandweit ein relatives 5-JÜR im FIGO III Stadium von 39% und FIGO IV Stadium 20% (Erdmann et al., 2021).

Auch du Bois (2009a) konnte mit dem Vergleich der Gruppen FIGO IIIC-IV vs. FIGO IIB-IIIB eine erhöhte *hazard ratio* in einer multivarianten Analyse im medianen PFS (HR 1,46 (KI 95% 1,3-1,6)) und OS (HR 1,45 (KI 95% 1,2-1,6)) zeigen. (du Bois et al., 2009a). Zwischen FIGO Stadium IV und IIIC findet sich ebenso in einer multivarianten Analyse eine signifikant erhöhte HR hinsichtlich des medianen OS (HR IV vs. IIIC 2,48 (KI 95% 1,5-4,1)) (Eisenhauer et al., 2006).

2.5 Operative Therapie

Das Ziel einer operativen Behandlung ist eine definitive Diagnose des Ovarialkarzinoms mit entsprechendem *Staging* gemäß der FIGO Klassifikation und eine vollständige Zytoreduktion ohne makroskopisch verbleibende Tumorreste.

2.5.1 Resektionsstatus

Es ist weitreichend bekannt, dass das Hauptziel von operativen Interventionen die totale Resektion ist, um keine makroskopisch sichtbaren Tumorreste zu hinterlassen. In zahlreichen Studien konnte bewiesen werden, dass eine makroskopische Komplettresektion mit einem verlängerten medianen OS der Patientinnen assoziiert ist (Burges and Schmalfeldt, 2011, Chang et al., 2013, du Bois et al., 2009a, Bristow et al., 2002, Chi et al., 2004). Es ist aber nicht eindeutig gesichert, ob diese Assoziation im kausalen Zusammenhang steht oder resektable Tumore generell weniger aggressiv und besser zu therapieren sind.

Als eine komplette Resektion wird kein verbleibender makroskopisch sichtbarer Tumorrest nach operativer Intervention beschrieben. Sollte ein sichtbarer Rest verbleiben, so wird dieser anhand des längsten Durchmessers klassifiziert: Bei einem Tumorrest unter 10mm wurde in der Literatur oft von einem sogenannten „optimalen *Debulking*“ gesprochen (entspricht R1-Resektion) und falls der verbliebene Tumor größer als 1cm im Durchmesser sein sollte, so war dieses operative Ergebnis ein sogenanntes „suboptimales *Debulking*“ (=R2) (Bristow et al., 2002, van der Burg et al., 1995).

In einer explorativen Analyse von drei prospektiven randomisierten Studien (AGO Ovar 3,5 und 7 (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)) wurden 3.126 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom abhängig vom Resektionsstatus in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Eine komplette Resektion (Gruppe A, R0-Resektion), ein kleiner Tumorrest unter 10mm (Gruppe B, R1-Resektion) und ein residualer Tumor von >1cm (Gruppe C, R2-Resektion). Es zeigte sich ein hoch signifikanter ($p < 0,001$) Vorteil der Gruppe A in Bezug auf die Prognose (medianes PFS, OS) der Patientinnen vergleichend mit den anderen beiden Gruppen: In Gruppe A stieg das mediane OS bei FIGO Stadium IIB-IIIB (n=814) von 48 auf 109 Monate, FIGO IIIC (n=1779) von 34 auf 81 Monate und FIGO IV (n=530) von 25 auf 55 Monate. Im beobachteten Zeitraum stieg das Progressions- und Sterberisiko in der multivarianten Analyse deutlich in Abhängigkeit vom R-Status nach R2 aufsteigend (Gruppe B vs. A HR 2,03 (95% KI 1,81-2,27); C vs. B HR 1,25 (95% KI 1,14-1,37)) und auch das alleinige Sterberisiko vergrößerte sich signifikant (Gruppe B vs. A HR 2,12 (95% KI 1,85-2,43); C vs. B HR 1,20 (95% KI 1,08-1,33)) (du Bois et al., 2009a). Auch Aletti et al. (2006) beobachteten ein höheres *risk ratio* für das Versterben im medianen Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren bei inkomplett operierten Patientinnen mit FIGO IIIC Stadium (R1 vs. R0 3,89 (95% KI 2,27-7,11)) (Aletti et al., 2006a). Das sogenannte „optimale *Debulking*“ (definiert als Resektion < 1cm, =R1)

hatte in einer anderen Studie zwar auch einen positiven Effekt auf das *Outcome* im Vergleich zur R2-Resektion (pro 10% Patientinnen Anteil mit optimalen *Debulking*: 1,8 Monate verlängertes medianes OS in der Gesamtkohorte), dennoch weniger als die komplette Tumorresektion (pro 10% Anteil R0: 2,3 Monate verlängertes medianes OS) (Chang et al., 2013). Eine andere aktuellere multizentrische Studie (GOG 182 – *Gynecologic Oncology Group*) kam mit 2.655 eingeschlossenen Patientinnen (FIGO III, IV) zu einem ähnlichen Resultat: Ein postoperativer Tumorrest hat im Vergleich zu einer kompletten Resektion eine schlechtere Prognose bezüglich des medianen PFS (R1: 15 vs. R0: 29 Monate) und OS (R1: 41 vs. R0: 77 Monate) (Horowitz et al., 2015).

Zusätzlich konnte die Arbeitsgruppe um Eisenkop et al. (2003) in einer prospektiven Studie einen stärkeren Einfluss des R-Status im Vergleich zum Stadium der präoperativen Tumorausdehnung in Bezug auf ein verbessertes medianes OS feststellen (Eisenkop et al., 2003). Eine weitere Studie stellte folgende Vermutung auf: Die Ausdehnung der Tumorerkrankung beeinflusse das Überleben in der Hinsicht, dass damit eine komplette Resektion unwahrscheinlicher wird. Durch Subgruppenanalyse des Resektionsstatus zeigte sich ein geringerer Einfluss des initialen Tumolvolumens auf das mediane OS (Aletti et al., 2006b).

2.5.2 Operatives Vorgehen

Zunächst prüft ein präoperatives *Assessment* den Allgemeinzustand (ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*), Komorbiditäten und aktuelle Beschwerden. Zusätzlich kann anhand einer erweiterten Bildgebung, wie einem CT, der Tumorbefall der Patientin und somit der Umfang der anstehenden Operation abgeschätzt werden. Zudem kann präoperativ die Einbindung der Viszeralchirurgen erfolgen, welche bei einer Resektion im Oberbauch oder im Bereich des Darms unterstützen können.

Oft zeigen AEOC ein charakteristisches Ausbreitungsmuster und verteilen sich entlang peritonealer Strukturen inklusive des Omentum majus, bilden Ablagerungen auf der Serosa des Darms und des Mesenteriums. Häufig betroffen sind das Peritoneum der parakolischen Rinnen, des Zwerchfellperitoneums. Auch die parakolische Rinne, das Zwerchfellperitoneum und das Oberflächenepithel der Milz oder Leber können involviert sein (Prat and Oncology, 2014). Das operative Vorgehen richtet sich nach dem Allgemeinzustand und der diagnostischen Sicherheit: Bei einem unklaren diagnostischen Profil oder einem deutlich reduziertem Allgemeinzustand der Patientin wird meist eine Laparoskopie mit multiplen bioptischen Entnahmen durchgeführt vor einer definitiven *Debulking* Operation. Besteht ein bildgebend und klinisch hochgradiger Verdacht auf ein Ovarialkarzinom, so wird der Patientin in der Regel eine primäre Längslaparotomie mit Schnellschnittdiagnostik empfohlen. Bei Bestätigung des Verdachtes kann ein radikales *Tumordebulking* folgen. Es ist somit bei der Laparoskopie ein zweizeitiges Vorgehen nach bioptischen Probeentnahmen möglich, mit einem möglichst kurzen Zeitintervall zwischen beiden operativen

Eingriffen. Selbstverständlich sind viele Operationsschritte an die individuelle Ausbreitung des Tumor angepasst, aber generell lässt sich folgendes Prozedere einer radikalen *Debulkingoperation* im Rahmen eines AEOC zuordnen: Eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie, Omentektomie, Resektion des gesamten befallenen Peritoneums einschließlich des Zwerchfellperitoneums, Resektion mesenterialer Herde, und Darmresektionen (Jelovac and Armstrong, 2011). Eine Ausweitung der Operation im Sinne eines Oberbaueingriffes ist in folgenden Fällen möglich: Bei einem Befall von Milz, Leber, Magen, Pankreas, Darm sollte eine Tumorsektion angestrebt werden, sofern es die Morbidität zulässt und eine komplette Resektion machbar erscheint. Bei Infiltration mehrerer Strukturen eignet sich eine *En-bloc* Resektion (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021). Zudem ist eine Lymphadenektomie auffälliger Lymphknoten („*bulky nodes*“) notwendig für das FIGO Staging – Forschungsergebnisse bezüglich einer systematische Entfernung von paraaortalen und pelvinen Lymphknoten werden in Kapitel 2.5.3. erörtert (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021).

Grenzen der Radikalität sind bei ausgedehntem Befall der Dünndarmwand, des Mesenteriums mit Infiltration der Mesenterialwurzel, der porta hepatis und extraabdomineller Räume (FIGO IVA) erreicht (Aletti et al., 2006b). Es kann somit keine komplette Resektion möglich sein und alle weiteren operativen Interventionen dienen lediglich der Zytoreduktion (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021). Bei einer inkompletten Resektion sollten Größe, Lokalisation und Ausmaß des verbliebenen Tumorrestes beschrieben werden (Jelovac and Armstrong, 2011).

Eine nicht Leitliniengerechte Operation (LLGO) bezeichnet ein inadäquat operiertes AEOC, welches entweder zufällig intraoperativ gesichtet wurde oder ein intraoperativer Befund der Tumorausssaat keine Möglichkeit einer Resektabilität bietet. Dies führt aufgrund mangelnder Expertise, Planung, Technik oder lückenhafter Operationsaufklärung zu einem Abbruch der Operation. In diesem Fall wird der Tumor histologisch gesichert und das *Staging* komplettiert. Idealerweise schließt sich an diese Operation mit möglichst kurzer Latenz eine Komplettierungsoperation in einem gynäkologischen Krebszentrum an, sofern es Komorbiditäten, Tumorausdehnung und Wille der Patientin zulassen.

2.5.3 Lymphonodektomie

In einigen retrospektiven Studien wurde der mögliche Überlebensvorteil von makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen mit AEOC durch eine zusätzliche systematische pelvine und paraaortale LNE diskutiert (Du Bois et al., 2010, Chan et al., 2007). Dieses erfordert eine systematische Exstirpation aller Lymphknoten im pelvinen Raum und in Nähe der Aorta aufsteigend bis zu den Venae renales. Im Rahmen retrospektiver Studien verteilt über alle FIGO Stadien konnte bei systematischen LNE in 44-53% der Fälle ein Lymphknotenbefall festgestellt werden (Harter et al., 2007, Morice et al., 2003).

In Anlehnung an diese Ergebnisse wurde eine randomisierte multizentrische Studie (AGO LION Studie: *Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms*) bei 647 Patientinnen mit AEOC (FIGO IIB-IV) durchgeführt, um den Einfluss der systematischen LNE bei R0-Resektionen und unauffälligen Lymphknoten auf das mediane OS und PFS zu untersuchen. Das mediane Überleben in der Interventionsgruppe betrug 65,5 Monate vs. 69,2 Monate in der nicht-LNE Gruppe (HR 1,06 (95% KI 0,83-1,34)). Zudem konnten keine Veränderungen im medianen PFS (beide Gruppen 25,5 Monate (HR 1,11 (95% KI 0,92-1,34))) festgestellt werden. Allerdings erhöhte sich die Rate an postoperativen Komplikationen in der systematischen LNE Gruppe signifikant mit einer höheren Rate an Re-Laparotomien (12,4% vs. 6,5%), mit Antibiotika behandelten Infektionen (25,8% vs. 18,6%) und einer erhöhten 60 Tage Mortalität (3,1 vs. 0,9%) (Harter et al., 2019). Daher sollte bei Patientinnen mit AEOC und einer kompletten Tumorresektion bei klinisch unauffälligen Lymphknoten keine systematische LNE durchgeführt werden. Eine systematische LNE stellt damit nicht mehr einen Pfeiler in der operativen Versorgung des AEOC dar (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021)).

2.5.4 Oberbaucheingriffe

Eine große Metanalyse (n=6885) stellte in Untersuchung von 81 Kohorten fest, dass eine radikalere Operation beim AEOC (III-IV) zu einem der wichtigsten prognostischen Faktoren für das mediane OS zählt: Kohorten, die unter 25% Anteil mit R0-Raten hatten ein medianes OS von 22,7 Monaten vs. 33,9 Monate bei Kohorten, die über 75% R0-Resektionen vorweisen konnten (Bristow et al., 2002). Einer der größten Herausforderungen für einen optimalen Resektionsstatus stellt der tumoröse Befall des Oberbauches dar (Eisenkop and Spirtos, 2001, Zivanovic et al., 2008). In einer großen multizentrischen Studie (n=2655) von Patientinnen mit AEOC (FIGO III-IV), Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom wurde unter anderem dieser Faktor untersucht: Unterteilt wurden die Patientinnen in drei verschiedene Gruppen (DS niedrig: 1-3, mittel: 4-7, hoch =>8) abhängig vom Krankheitsscore (DS): Jeweils einen Punkt ergaben die beidseitige Salpingektomie mit Hysterektomie, Omentektomie, pelvine oder paraaortale LNE, Entfernung von pelvinem oder abdominalem Peritoneum und eine kleine Darmresektion. Bei einer größeren Resektion des Darms, der Peritonektomie des Diaphragmas, einer Splenektomie oder Leberteilektomie gab es jeweils zwei Punkte. für eine Rektosigmoidektomie mit Re-Anastomose wurden drei Punkte berechnet. Bei 1636 Patientinnen (62%) wurde ein hoher Krankheitsscore diagnostiziert, welcher unter anderem ein Befall von Milz, Zwerchfell, Darmanteilen oder Leber bedeuten konnte. Da sich aber auch theoretisch ein hoher DS ohne Oberbauchbefall ergeben konnte, ist von einer niedrigeren Quote auszugehen (Horowitz et al., 2015). In einer retrospektiven Analyse von Patientinnen mit FIGO Stadium IIIC konnte eine Beteiligung von Strukturen oberhalb des Omentum majus bei 76% des Studienkollektivs (358/474) beobachtet werden (Zivanovic et al., 2008).

Das Tumorverteilungsmuster hatte dahingehend prognostische Relevanz, dass sowohl das mediane PFS (DS hoch: 15,1 vs. mittel: 23,4 oder niedrig: 33,9 Monate) als auch das mediane OS (40,2 vs. 70,8 oder 86,3 Monate) mit ansteigendem DS signifikant schlechter waren (Horowitz et al., 2015).

Eingriffe im Oberbauch haben sich mit der Zeit aufgrund verbesserter operativer Techniken (Kehoe et al., 2008) sowie eines optimierten perioperativen Managements sicherer im Rahmen des *Debulking* durchführen lassen. Dementsprechend sind die Eingriffsraten bei Oberbauchbefall höher geworden: So wurden in der Studie von Chi et al. (2009) zwischen 1996-1999 0% (0/168) radikale Eingriffe im Oberbauch durchgeführt, während der Anteil zwischen 2001-2004 bei 38% (79/210) der Patientinnen mit FIGO Stadium IIIC-IV lag (Chi et al., 2009, Dottino et al., 2020).

In einer älteren Studie wurde genau nach prognostischen Vorteilen eines Oberbaucheingriffes (OBE) gesucht: Frauen mit einem AEOC (FIGO III-IV), die ihre primäre Operation zwischen 1989 und 1995 hatten, wurden gemäß der Eingriffsart in zwei Gruppen unterteilt. Bei einer Peritonektomie am Diaphragma, Cholezystektomie, Splenektomie oder einer Teilresektion des Pankreas kamen diese Patientinnen in Gruppe A (n=41) und bei einem Eingriff ohne OBE entsprechend in Gruppe B (n= 66). Als Ergebnis gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Resektionsstatus in beiden Gruppen (A: 44% 18/41 vs. B: 45% 30/66) und auch das mediane Überleben lag bei 26 vs. 28 Monaten (A vs. B) und war damit nicht signifikant (Kuhn et al., 1998).

Aletti et al. (2006) prüften diesen Zusammenhang von 1994 bis 1998 und konnten in der Gesamtgruppe ebenso feststellen, dass durch einen Oberbaucheingriff bei kompletter Tumorresektion die gleiche Überlebensrate erreicht werden kann im Vergleich zu Patientinnen, bei denen kein Oberbaucheingriff erforderlich ist. Inklusionskriterien für die Gruppe radikaler Eingriff (n=69) waren neben einem AEOC (IIIC) Intervention an Darmanteilen, Splenektomie und Deperitonealisierung des Zwerchfells. Beobachtungspunkte waren der Resektionsstatus, das krankheitsspezifische Überleben (DSS) nach fünf Jahren und die Rate an radikalen Operationen. 67% der eingeschlossenen Patientinnen hatten einen Tumorrest unter 1cm (sogenannte „optimale Zytoreduktion“) nach der Operation (131/194). In der gesamten Studienpopulation war der einzige Prädiktor für das mediane OS der Resektionsstatus – das 5-Jahre DSS hingegen lag in der Gruppe mit radikalem Eingriff bei 46% vs. 47%. Allerdings zeigte sich in der Analyse einer Subgruppe mit Carcinomatose ein radikales Eingreifen als Vorteil gegenüber dem nicht radikalen Eingriff: Das 5-Jahre DSS lag bei 44% vs. 17% (Aletti et al., 2006b).

In der Studie von Chi et al. (2009) vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center wurden 378 primär operierte Frauen mit einem AEOC (FIGO IIIC-IV) hinsichtlich des medianen PFS und OS verglichen. Die Population wurde in zwei Gruppen unterteilt: Die erste Gruppe (n=168) erhielt die Operation zwischen 1996 und 1999, während die zweite Gruppe (n=210) zwischen 2000 und 2004 operiert

wurde. Im zweiten Zeitraum wurden in diesem Zentrum OBE im Rahmen des primären *Debulking* (38% vs. 0%) eingeführt. *Per Definitionem* galt ein OBE als Intervention am Diaphragmaperitoneum und/oder Splenektomie und/oder eine distale Pankreatektomie und/oder eine Teilresektion der Leber und/oder eine Cholezystektomie. Im Ergebnis hatte die zweite Gruppe bessere Resektionsraten (<1cm 80% vs. 46%), ein 25% signifikant niedrigeres Risiko eines Rezidivs oder Todes innerhalb von fünf Jahren (HR 0,75 (KI 95% 0,6-0,9)) und auch ein signifikant besseres 5-JÜR mit 47% vs. 35% (HR 0,76 (KI 95% 0,6-0,9)) (Chi et al., 2009).

Daneben wurden Eingriffe an der Milz (Magtibay et al., 2006, Eisenkop et al., 2006), dem Colon transversum (Bristow et al., 2008), dem Pankreas (Bacalbasa et al., 2015a, Kehoe et al., 2009) und an der Leber (Bacalbasa et al., 2015b) in der Literatur als nützliche Interventionen mit der Voraussetzung eines Befalles durch das Ovarialkarzinom beschrieben, um eine optimale Resektion zu realisieren (Eisenhauer et al., 2006).

2.5.4.1 Bedeutung der Zwerchfelldeperitonealisierung

Ein wesentliches Merkmal des Ovarialkarzinoms ist die Ausbreitung des Tumors entlang peritonealer Strukturen neben der lymphogenen und seltenen hämatogenen Metastasierung im primären Stadium. Deshalb wird eine tumoröse Beteiligung des Oberbauches oft durch direkte Ausdehnung des Tumors oder peritoneale Implantationen verursacht (Zivanovic et al., 2008). Zudem wird vermutet, dass maligne Zellen des Ovars der intraabdominalen Peritonealflüssigkeit im Uhrzeigersinn durch Darmperistaltik folgen und sich somit intraabdominal ausbreiten können. Entlang der rechten parakolischen Rinne können dadurch Absiedlungen im Oberbauch (insbesondere des Zwerchfells) stattfinden und würden somit die häufige rechte Oberbauchbeteiligung erklären könnten (transzöломische Metastasierung) (Tan et al., 2006).

Laut der im vorherigen Kapitel zitierten SGO-Umfrage (*Society of Gynecologic Oncology*) von Eisenkop und Spirtos et al. (2001) ist unter Gynäkoonkologen die Beteiligung des Diaphragmas der zweit häufigste Grund eines sogenannten suboptimalen (R2-Resektion) *Debulking*, welches häufig mit unzureichender chirurgischer Ausbildung, wenig Erfahrung und bislang noch fehlenden publizierten Studien zusammenhängen kann (Eisenkop and Spirtos, 2001).

In der Literatur liegt der relative Anteil der tumorösen Absiedlungen am Diaphragma zwischen 40-78% beim AEOC (Cliby et al., 2004, Aletti et al., 2006b). In einer retrospektive Studie mit n=234 Patientinnen mit primärem oder rezidivierten Ovarialkarzinom wurde in 42% (50/120) der Fälle bei der primären Operation und in 22% (16/72) bei Intervalloperationen eine Peritonektomie am Zwerchfell beschrieben (Fanfani et al., 2010). Andere Studien dokumentierten bei 66% (37/56) der primären Operation einen Eingriff am Zwerchfell (Dowdy et al., 2008). Deswegen ist eine genaue Inspektion des gesamten Abdominalraumes notwendig, um eine Resektion *in toto* realisieren zu können. Besonders die rechte Zwerchfellhälfte scheint häufiger isoliert betroffen zu sein als die linke

Hälfte (rechts 42% (37/89) vs. links 0% (0/89) vs. bilateral 58% (52/89)) wie eine Beobachtung von Tsolakidis et al. (2010) ergab (Tsolakidis et al., 2010, Eisenkop et al., 2003).

In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, die die wesentliche Rolle des *Debulking* vom Zwerchfell im Hinblick auf eine verbesserten Überlebensprognose betonten (Cliby et al., 2004, Eisenhauer et al., 2006, Aletti et al., 2006b, Chi et al., 2009). Absiedlungen am Zwerchfell konnten mit verschiedenen operativen Techniken, wie einer Peritonektomie, einer Koagulation oder einer Muskelresektion, entfernt werden (Tsolakidis et al., 2010). Für einen Eingriff am Zwerchfell sind exakte anatomische Kenntnisse und Techniken zur optimalen Lebermobilisierung essentiell, um eine vollständige Inspektion des Bauchraumes und ein entsprechendes *Debulking* zu ermöglichen und um Gefäßverletzungen zu vermeiden (Kehoe et al., 2008).

2.5.4.2 Komplikationen

Die Entscheidung, eine Operation auf einen Oberbaucheingriff (OBE) auszuweiten, benötigt eine vorausgehende Prüfung der Morbidität und Mortalität der jeweiligen Patientin, um den größtmöglichen Nutzen und geringstmöglichen Schaden zu erreichen.

Eine Studie untersuchte bei n=121 Frauen, die einen OBE im Rahmen des *Debulking* eines AEOC erhalten hatten, mögliche Komplikationen. Dazu gehörten insgesamt 212 Eingriffe an Diaphragma, Leber, Milz, Pankreas, Magen und Gallenwegen. Ungefähr 30% (36/121) hatten mindestens eine dokumentierte perioperative Komplikation, von denen allerdings 61% als mild (ohne klare Klassifikation nach Clavien Dindo) eingestuft wurden. In 19% der Studienpopulation wurden schwerere Komplikationen (Grad 3-4) beobachtet. Postoperativ waren besonders pulmonale (27% Pleuraergüssen, 5% Pneumonie) und infektiöse (abdominaler Abszess 6%, Wunddehiszenzen 3%) Komplikationen auffällig. Auch wurde beobachtet, dass durch multiple Eingriffe im Oberbauch die Komplikationsrate signifikant höher lag als bei einem einzigen OBE (40% vs. 21%) (Benedetti Panici et al., 2015). In der Kuhn et al. Studie (1998) war zudem die Rate an Re-Laparotomien mit 12% (5/41) und der Ausbildung einer postoperativen Sepsis 12% (5/41) signifikant zur Kontrollgruppe (Re-Laparotomien: 1,5% (1/66), postoperative Sepsis: 1,5% (1/66)) erhöht (Kuhn et al., 1998).

Auch andere Autoren zählen den Pleuraerguss mit 10-63% zu den häufigsten Komplikationen insbesondere nach einem Zwerchfelleingriff (Dowdy et al., 2008, Cliby et al., 2004, Kuhn et al., 1998, Tsolakidis et al., 2010). Ein Zusammenhang mit der Mobilisation der Leber als notwendigen Schritt eines *Zwerchfelldebulking* konnte in anderen Studien festgestellt werden (Eisenhauer et al., 2006, Fanfani et al., 2010). Bei distalen Pankreatektomien im Zuge eines OBE konnte zudem eine mit 24% (4/17) erhöhte Inzidenz an postoperativen Pankreaslecks festgestellt werden (Kehoe et al., 2009).

Eingriffe an der Milz (n=112) zeigten bei 8% (9/112) der Fälle thromboembolische Ereignisse, 6,3% (7/112) Wundinfektionen und bei 4,5% (5/112) eine Sepsis, welche allerdings nicht in Zusammenhang mit dem OPSI-Syndrom (*overwhelming post-splenectomy infection*) gebracht werden konnte (Magtibay et al., 2006).

Eine Medline Analyse beobachtete in 20 monozentrischen Studien (n=2367) eine 30 Tage Mortalität nach der primären Operation von AEOC Patientinnen im Stadium FIGO III/IV zwischen 0-6,7% und einen Mittelwert von 2,5%. Eine höhere 30 Tage Mortalität wurde insgesamt vermehrt im höheren Patientinnenalter und bei ausgedehnteren operativen Prozeduren beobachtet (Gerestein et al., 2009).

Trotzdem konnte gezeigt werden, dass OBE im Rahmen der Zytoreduktion des AEOC weder die Lebensqualität langfristig noch das Zeitintervall bis zur anschließenden Chemotherapie signifikant veränderten (Angioli et al., 2013, Kehoe et al., 2009).

2.5.5 OP-Zeitpunkt und neoadjuvante CTX

Eine platin-basierte Chemotherapie nach der operativen Zytoreduktion wird international als standardmäßiges Therapieschema angewendet (Bristow et al., 2002, du Bois et al., 2009a, Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021).

Trotzdem lässt sich beobachten, dass nicht alle AEOC Patientinnen bei der initialen Operation makroskopisch tumorfrei operiert werden konnten bzw. aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums (FIGO IVB) keine R0 möglich war. Somit wurden alternative Möglichkeiten geprüft, welche die Rate der R0-Resektionen erhöhen könnten. Eine Idee war die Applikation von mehreren Zyklen präoperativer Chemotherapie, um ggf. eine einfachere Resektion zu ermöglichen. Somit wurde und wird die Reihenfolge der therapeutischen Möglichkeiten kontrovers debattiert (Kehoe et al., 2015).

In einer RCT der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) mit 632 Patientinnen mit einem AEOC (FIGO IIIC-IV) wurde ein Arm mit primärem *Debulking* und anschließend sechs Zyklen einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie behandelt. Der andere Arm bekam vor und nach der Intervalloperation jeweils drei Zyklen Chemotherapie. Zwar war der Anteil des Tumorrestes unter 1 cm in der Intervall-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (80,6% vs. 41,6%), aber es konnten keine Unterschiede hinsichtlich des medianen OS gezeigt werden (Vergote et al., 2010).

Mit einer anderen Phase-III-Studie als RCT (CHORUS) konnte ebenfalls kein Vorteil in der neoadjuvanten Therapie eines AEOC (FIGO III-IV) im Hinblick auf das mediane OS identifiziert werden (Kehoe et al., 2015).

Da aber beide Studien eine auffällig niedrige R0-Rate (19% EORTC und 16% CHORUS) an Patientinnen hatten und einem Selektionsbias unterlagen, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland fraglich. Aktuell prüft eine weitere große RCT (AGO TRUST - *Trial on Radical Upfront Surgery*) die beiden Therapieschemata mit dem Ziel einer allgemein besseren Resektionsrate. Erste Ergebnisse hierzu sind ab 2023 zu erwarten.

In einer retrospektiven Studie wurden Patientinnen (n=256) mit AEOC (IIIC-IV), die neoadjuvant oder primär behandelt wurden, im Zusammenhang mit Resektionsstatus und OBE analysiert. Sowohl zwischen der Anzahl der kompletten Resektionen (primär: 58% (81/140) vs. neoadjuvant: 60% (70/116)) als auch zwischen der Eingriffsrate im Oberbauch (64% (89/140) vs. 60% (70/116)) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Kang et al., 2011).

2.6 Medikamentöse Therapie

2.6.1 Chemotherapie

Nach der Operation erfolgt bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO II-IV) eine Chemotherapie mit standardmäßig sechs Zyklen Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) über drei Stunden i.v. im Abstand von drei Wochen (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021). 2016 erhielten ca. 90% der Patientinnen aus den am QS-OVAR teilnehmenden Kliniken in Deutschland diese Kombination als primäre Systemtherapie (Bois et al., 2020a). Zahlreiche Studien untersuchten verschiedene Chemotherapeutika: Platinhaltige Alkylantien (ICON, 2002) in Kombination mit dem Taxan (McGuire et al., 1996) präsentierten das beste Nutzen-Risiko-Profil. Dabei beobachtete eine Metaanalyse von du Bois et al. (1999), dass die Kombination von Platin und Taxan in der chemotherapeutischen Versorgung der taxanfreien Platintherapie bezüglich des medianen PFS und OS überlegen ist (du Bois et al., 1999).

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde bei AEOC Patientinnen (FIGO IIB-IV) diese Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel verglichen. Zwar war der primäre Endpunkt (Anteil der AEOC ohne Progression in zwei Jahren) ohne signifikante Unterschiede (40% Cisplatin+Paclitaxel vs. 37,5% Carboplatin+Paclitaxel), genauso wenig wie das mediane PFS und OS, aber die Lebensqualität der Patientinnen war in der Kombination mit Carboplatin deutlich besser. Der Grad der Nebenwirkungen in dieser Studie wurde basierend auf den *common toxicity criteria* (CTC) Version 2.0 des *National Cancer Institute* (NCI) bestimmt (Trotti et al., 2000). In dieser Arbeit wird der Anteil der Patientinnen mit Nebenwirkungen dargestellt, nicht der Grad der Nebenwirkungen. Das Spektrum der Nebenwirkungen bei Cisplatin waren gastrointestinaler (Obstipation/Ileus 53%, Diarrhö 33%, Übelkeit 91%) und neurologischer Natur (periphere sensorische Neuropathie 83%) während Carboplatin hauptsächlich hämatologische Nebenwirkungen (Toxizität bei Hämoglobin 91%,

Thrombozyten 57%, Leukozyten 87%, neutrophile Granulozyten 69%) hervorrief. Weitere generelle Nebenwirkungen der aktuell empfohlenen Kombinationschemotherapie sind Alopezie (96-99%), Arthralgien und Myalgien (72%), Übelkeit (69-87%), Erbrechen (39-46%), Obstipationen/Ileus (50-58%), Fatigue (65%) und periphere Neuropathien (75-78%). Insbesondere Vasey et al. (2004) beobachteten eine höhere Inzidenz von Neurotoxizität durch eine Therapie mit Paclitaxel: So wurde im Vergleich Docetaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin eine signifikant höhere sensorische Neurotoxizität (Grad ≥ 2 (vgl. CTC Version 2.0) Docetaxel 11% vs. Paclitaxel 30%) und eine höhere motorische Neurotoxizität (Grad ≥ 2 (vgl. CTC Version 2.0) Docetaxel 3% vs. Paclitaxel 7%) in der Paclitaxel Gruppe beobachtet (du Bois et al., 2003, Vasey et al., 2004).

Eine intraperitoneale Chemotherapie konnte sich aufgrund des kontroversen Nachweises eines Nutzen bislang nicht als Komponente des Algorithmus der Therapie etablieren.

2.6.2 Zielgerichtete Therapien

2.6.2.1 Antiangiogenese

Mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie oder ab dem 2. Zyklus parallel zur Chemotherapie kommt eine neue therapeutische Möglichkeit der Behandlung des AEOC in Betracht. Dieser humanisierte monoklonale Antikörper wirkt als VEGF-Inhibitor (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Durch den Einsatz dieses Antikörpers wird die Angiogenese gehemmt – eine für Wachstum und Versorgung von Tumoren essenzielle Funktion.

Seit 2011 kann laut der S3-Leitlinie ab FIGO IIIB Stadium eine zusätzliche medikamentöse Behandlung mit Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie (für 15 Monate) erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021).

Diese Wirkung beim AEOC wurde 2011 in einer RCT mit einem signifikant verlängertem medianen PFS (CTX + Placebo 10,3 vs. CTX + Bevacizumab 14,1 Monate) bei paralleler Gabe von Bevacizumab zur *first-line* Chemotherapie gezeigt (Burger et al., 2011). Die *hazard ratio* durch Hinzugabe des Bevacizumab für Krankheitsprogression oder Tod lag in einer anderen Studie bei 0,81 (95% KI 0,70-0,94). In der *high-risk* Population (hohe Tumorlast, FIGO IV oder HGSC) konnte sogar ein signifikant verbessertes medianes OS (28,8 vs. 36,6 Monate) registriert werden (Perren et al., 2011). In beiden Studien wurde bei VEGF-Antikörper Gabe eine erhöhte Rate an Hypertensionen (Hypertension Grad ≥ 2 : 18-22,9% vs. 2-7,2% bei alleiniger CTX) festgestellt. Auch die ICON7 (*International Collaborative Ovarian Neoplasm*) Studie konnte einen Überlebensvorteil in der Subgruppe der Patientinnen mit schlechter Prognose (primärer peritonealer Ursprung, HGSC, keine Operation) erkennen (Oza et al., 2015b).

2.6.2.2 PARP Inhibitoren

Mit der Phase-II-Studie von Ledermann et al. (2012) haben die PARP-Inhibitoren um Olaparib als Erhaltungstherapie einen festen Platz in der Therapie des AEOC bekommen: Die Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP) ist ein Enzym, welches an der Reparatur von Einzelstrangbrüchen der DNA beteiligt ist. Durch eine Hemmung des Enzyms wird eine Reparatur von DNA-Schäden in Krebszellen durch eine Chemotherapie ausbleiben. Besonders in Zellen, welche durch eine BRCA1/2 Mutation keine Doppelstrangbrüche reparieren können, kann dies zur Apoptose der Tumorzelle und klinisch zur Regression des Tumors führen („synthetische Letalität“). Gesunde Zellen hingegen können diese DNA-Schäden durch homologe Rekombination wieder reparieren (O'Connor, 2015).

Zunächst zeigten die Studien positive Ergebnisse bei Patientinnen in der Rezidivsituation (siehe Kapitel 2.7.3). Daraufhin untersuchte die RCT SOLO-1 den Effekt des Olaparib (2x300mg tgl.) bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem AEOC (FIGO III-IV) und Mutationen in den BRCA Genen, welche mindestens ein partielles Ansprechen auf eine platinhaltige Primärtherapie gezeigt hatten. Nach drei Jahren lag die Anzahl an progressionsfreien Patientinnen bei 60% vs. 27% in der Placebo Gruppe. Das Risiko unter Olaparib zu versterben oder ein Rezidiv zu erleiden konnte um 70% gesenkt werden (HR 0,30 (95% KI 0,23-0,41)) (Moore et al., 2018). Die PRIMA-/AGO-Ovar 21-Studie konnte durch die Gabe von Niraparib als Erhaltungstherapie nach platinbasierter Erstlinientherapie eine signifikante Verbesserung des medianen PFS unabhängig vom BRCA-Status der Patientinnen feststellen. Dies führte zur Zulassung von Niraparib bei Patientinnen unabhängig von genetischen Instabilitäten (González-Martín et al., 2019).

Auch die PAOLA-1 (*Platine, Avastin and OLaparib in first-line*) Studie sollte die Wirkung eines PARP-Inhibitors (Olaparib 2x300mg tgl. für max. 24 Monate) in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine *first-line* Chemotherapie zusammen mit Bevacizumab (15mg kg KG i.v. q3w für max. 15 Monate) im Vergleich zur alleinigen Erhaltungstherapie mit Bevacizumab validieren. In dieser randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden 806 Patientinnen mit einem *high-grade* AEOC (FIGO III-IV) unabhängig vom operativen Resektionsstatus eingegliedert. Primärer Endpunkt waren Krankheitsprogress oder Tod. Das mediane PFS allgemein war 22,1 Monate in der Olaparib plus Bevacizumab Gruppe und 16,6 Monate in der Placebo und Bevacizumab Gruppe. Bei der Patientengruppe mit einem Defizit in der homologen Rekombination (HRD) (u.a. BRCA Trägerinnen) wirkte der Effekt des Olaparib noch deutlicher: Hier hatten die Patientinnen ein medianes PFS von 37,2 vs. 17,7 Monate mit einer *hazard ratio* für Krankheitsfortschritt oder Tod von 0,33 (95% KI 0,25-0,45). Aber auch die Gruppe mit Defizit in der homologen Rekombination ohne pathogene BRCA Mutation profitierte deutlich von der zusätzlichen Olaparib Gabe. Hier lag das mediane PFS bei 28,1 vs. 16,6 Monaten und der HR bei 0,43 (95% KI 0,28-0,66). Besonders spannend im Hinblick auf die operative Säule der Therapie ist, dass die Patientinnen insbesondere dann von der Kombination Olaparib und Bevacizumab profitierten, wenn eine komplette Tumorsektion erreicht werden konnte (HR für Progress/Tod bei Kombinationstherapie nach R0-Resektion 0,54 (95% KI 0,42-0,71) vs.

Tumorrest 0,63 (95% KI 0,47-0,85) (Ray-Coquard et al., 2019). In allen drei Studien waren auch Patientinnen mit Tubenkarzinom und primär peritonealen Karzinom im fortgeschrittenem Stadium eingeschlossen.

Aufgrund dieser sehr vielversprechenden Ergebnisse wurden in der aktuellen Version 5.0 der S3-Leitlinie in dem Kapitel 8.2 („Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms“) einige Änderungen vorgenommen. So wird nun bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO III-IV) in der Primärsituation eine zusätzliche Erhaltungstherapie empfohlen. Diese kann die Substanzen Bevacizumab (ab FIGO IIIB), einen PARP-Inhibitor (ab FIGO III) oder eine Kombination aus beiden erhalten. Die Kombination (Bevacizumab + Olaparib) ist aber nur für Patientinnen mit einer HRD (BRCA Mutation oder genetisch instabil) in Anlehnung an die PAOLA-1 Studie vorgesehen. Nach partiellem oder komplettem Ansprechen auf die platinhaltige *first-line* Chemotherapie ist bei BRCA Mutationsträgerinnen als PARP-Inhibitor Olaparib zugelassen. Bei Patientinnen unabhängig vom Mutations- und HRD Status Niraparib als Monotherapie in der Erhaltung eine mögliche Option. Im Falle einer Rezidivsituation der Patientin (Kapitel 2.7.3) mit Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie kann ungeachtet des BRCA Status eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib, Niraparib und Olaparib durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021).

2.7 Rezidive nach Primärtherapie

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom lässt sich durch eine hohe Rezidivrate trotz therapeutischer Behandlung bei der Erstdiagnose charakterisieren: Nach einer medianen Beobachtungszeit von 53,9 Monaten erlitten von 1289 Patientinnen mit FIGO IIB-IV AEOC nur 24% kein Rezidiv (du Bois et al., 2009a).

Im Falle eines Progresses des AEOC unterschied man in der alten kalendarischen Unterteilung zwei Formen der Rezidive: Von einem platinresistentem Ovarialkarzinom spricht man nach initialem Ansprechen auf die *first-line* platinbasierte CTX und einem Progress nach frühestens sechs Monaten nach Therapieabschluss. Sollte ein Rezidiv früher auftreten, so handelt es sich um ein platinresistentes Ovarialkarzinom. Diese veraltete Form gilt gemäß der S3-Leitlinie als ungenügend und dient hauptsächlich dem Abgleich von Studienergebnissen (siehe Kapitel 2.7.2 und 2.7.3).

Diese Unterscheidung war aber maßgebend für das weitere Therapiemanagement der Patientinnen: Bei einem platinresistenten Rezidiv ist eine nicht-platinhaltige Monotherapie (pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin, Paclitaxel) indiziert. Hingegen kann beim prognostisch besseren platinempfindlichen Rezidiv auf eine platinhaltige Kombination von Chemotherapeutika zurückgegriffen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021).

Zusätzlich kann in beiden Rezidivsituationen mit Bevacizumab therapiert werden, um das mediane PFS zu verlängern und die Ansprechrate auf die Chemotherapie zu erhöhen (Aghajanian et al., 2012, Pujade-Lauraine et al., 2014).

Heute spielen bei der Therapieentscheidung eines Rezidivs Präferenzen der Patientin, Alter, klinischer Allgemeinzustand, genetische Faktoren, zurückliegende Gabe zielgerichteter Therapeutika und tumorbiologische Aspekte eine wesentliche Rolle neben dem Zeitintervall zwischen Ende der Chemotherapie und Rezidivdiagnose (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021). In dieser Arbeit wird die Thematik Rezidive nur orientierend besprochen, da sie im weiteren Verlauf dieser Dissertation keine wesentliche Rolle spielen wird und nur zur vervollständigten Charakterisierung dieser Tumorerkrankung dient.

2.7.1 Diagnose

Hinweise auf ein Rezidiv können, orientierend an der RECIST 1.1 Leitlinie (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), neue Symptome, auffällige Schnittbildgebungen, Sonographie, histologische und zytologische Befunde geben (Eisenhauer et al., 2009). Eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern und radiologischen Verfahren gehören allerdings nicht zur Nachsorge symptomfreier Patientinnen (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021).

Der laborchemische Parameter CA-125 kann ohne weitere klinische Befunde nicht die Diagnose und Therapie eines Rezidivs rechtfertigen. Bislang konnte der Vorteil einer routinemäßigen Bestimmung des CA-125 nicht gezeigt werden: In einer RCT (n=1442) wurde alle drei Monate der Tumormarker bestimmt und das Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt: Bei einem Anstieg des CA-125 wurde entweder direkt mit einer Chemotherapie begonnen oder erst beim zusätzlichen Einsetzen klinischer Symptome. Die Autoren konnten keinen Unterschied im medianen OS der beiden Gruppen feststellen (26,7 Monate (95% KI 23,0-27,9) vs. 27,1 Monate (95% KI 22,8-30,9)) (Rustin et al., 2010). Bei der allgemeinen Nachsorge des AEOC spielen besonders die Kontrollen neu auftretender Symptome eine tragende Rolle.

2.7.2 Operative Maßnahmen

Im Falle eines Rezidivs kann eine operative Intervention sinnvoll sein, wenn eine komplette Zytoreduktion realistisch ist und die Patientin mit einem platinsensitiven Rezidiv vorstellig wird. Mit der AGO-DESKTOP-III-Studie wurde der Stellenwert einer sekundären operativen Intervention prospektiv bei 407 Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv und positiven AGO-Score (ECOG 0, Aszites <500ml, R0-Resektion bei primärer Operation) untersucht. Der eine Arm erhielt bei Rezidiv eine *second-line* CTX, der andere Arm erhielt diese CTX nach einer sekundären Operation. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des medianen OS bei Intervention (53,7 vs. 46,2 Monate (HR 0,76

(KI 95% 0,6-0,9)) als auch eine Verlängerung des medianen PFS von 14 auf 18,4 Monate (HR 0,66 (95% KI 0,54-0,82)). Besonders die Gruppe mit einer erfolgreichen kompletten Resektion (75%) hatten eine deutlich verbesserte Prognose (Bois et al., 2020b).

2.7.3 PARP Inhibitoren

Bei einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms mit partiellen oder kompletten Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie kann unabhängig des BRCA Status mit einem PARP Inhibitor (Olaparib, Niraparib, Rucaparib) therapiert werden. Dieses konnte eine randomisierte Phase-II-Doppelblindstudie zeigen, die insgesamt 265 Patientinnen mit platin sensitivem rezidivierenden HGSC einschloss, welche davor mindestens zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten hatten und auf die letzten platinhaltige Therapie mindestens partiell angesprochen hatten. Eine Olaparib Erhaltungstherapie (2x400mg tgl.) konnte in dieser Rezidivsituation bei HGSC das mediane PFS im Vergleich zur Placebo Gabe signifikant verbessern (8,4 vs. 4,8 Monate nach CTX Abschluss, HR für Progression oder Tod: 0,35 (KI 95% 0,2-0,5)). Schwere dokumentierte Nebenwirkungen (Grad 3,4) unter Olaparib Therapie eingestuft nach den CTC-Kriterien für Nebenwirkungen (CTCAE) Version 3.0 (Trotti et al., 2003) traten vermehrt unter medikamentöser Behandlung als in der Placebo Gruppe auf (35,3% vs. 20,3%). Meistens waren die Nebenwirkungen aber leicht bis mild (Grad 1-2): Besonders Übelkeit (68,4 vs. 35,2%), Fatigue (48,5 vs. 37,5%) und Erbrechen (31,6 vs. 14,1%) waren allgemeine Nebenwirkung der Erhaltungstherapie (Ledermann et al., 2012).

Eine andere RCT konnte ein verbessertes medianes PFS unter Olaparib Erhaltungstherapie bestätigen und entdeckte den größten klinischen Benefit bei der Gruppe der BRCA-mutierten Patientinnen ((HR 0,21 (KI 95% 0,1-0,5)) (Oza et al., 2015a).

Auch für andere PARP-Inhibitoren wie Rucaparib (Coleman et al., 2017) und Niraparib (Mirza et al., 2016) konnten verbesserte mediane PFS Raten in Rezidivsituationen mit verändertem Nebenwirkungsspektrum nachgewiesen werden.

2.8 Prognose

Insgesamt ist festzuhalten, dass das Ovarialkarzinom eine facettenreiche onkologische Erkrankung ist, welche allgemein im fortgeschrittenen Stadium eine ungünstige Prognose hat (Robert-Koch-Institut, 10. Ausgabe. 2015). Wie in den oberen Abschnitten erwähnt, lassen sich in der Diagnostik und im perioperativen Feld des Ovarialkarzinoms zahlreiche Faktoren finden, welche einflussnehmend auf die Prognose sind. Mit dem Tumorstadium (Chang et al., 2013, Eisenhauer et al., 2006), den histologischen Charakteristika inklusive *Grading* (du Bois et al., 2009a) und dem genetischen Status (Bolton et al., 2012) lassen sich diagnostisch zunächst die Eckpfeiler der Prognose abstecken. Wichtig sind darüber noch weitere patientenabhängige Faktoren wie der Allgemeinzustand, das Alter und der Performance Status (ECOG) (Wimberger et al., 2007). Intraoperativ ist besonders der Resektionsstatus für die Prognose entscheidend (Horowitz et al., 2015), weshalb die oberste operative Maxime immer

eine komplette Tumorresektion ohne makroskopische Tumorreste ist. Somit sind sowohl Operateur:innen als auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit entscheidende Faktoren für die Prognose der Patientin (du Bois et al., 2009a, Chang et al., 2013). Da das fortgeschrittene Ovarialkarzinom gehäuft mit tumorösen Befall des Oberbauchs assoziiert ist (Zivanovic et al., 2008), wird auch der prognostische Benefit eines OBE diskutiert, um eine komplette Zytoreduktion zu erreichen (Chi et al., 2009, Aletti et al., 2006b). Mit dieser Frage werden sich auch die folgenden Abschnitte dieser Arbeit befassen.

Das Feld der postoperativen Faktoren war in den letzten Jahren besonders im Wandel und ist aktuell im Fokus zahlreicher Studien mit der Revolution der medikamentösen Therapie: Neben der allgemeinen Chemotherapie sind besonders die vielversprechenden Ergebnisse der VEGF- und PARP-Inhibitoren zu nennen, welche die kommenden Jahre die postoperative Versorgung der Ovarialkarzinompatientinnen dominieren wird (Oza et al., 2015b, Ray-Coquard et al., 2019, González-Martín et al., 2019).

3. Material und Methoden

3.1 Patientinnenkollektiv

Als Studiendesign wurde eine monozentrische retrospektive *follow-up* Studie gewählt. Patientinnen mit der Diagnose eines primär fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms (AEOC), die in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) zwischen dem 01.01.2014 und 31.12.2019 therapiert wurden, konnten für die Studie ausgewählt werden. Dieses betraf sowohl primär operierte Patientinnen als auch Patientinnen mit Intervalloperationen und Komplettierungsoperationen im Rahmen eines *Re-Staging* und anschließendem *Debulking*.

Einschlusskriterien für die Studie waren das fortgeschrittene klinische (FIGO III/IV) oder pathologisch (pT3a-T4) definierte maligne epitheliale Ovarialkarzinom mit dem Tumorursprung an Ovarien oder Tuben, welches operativ von der gynäkologischen Abteilung des UKE versorgt wurde. Patientinnen mit unvollständiger Dokumentation sowie Patientinnen mit anderen nicht epithelialen Tumorentitäten wurden ausgeschlossen.

Bei Erstvorstellung haben alle Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, gemäß der Richtlinie der zuständigen Ethikkommission (Referenznummer der Hamburger Ethikkommission: 190520004) eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben, die die Einsicht medizinischer Unterlagen zum Zwecke der klinischen Forschung ermöglicht. Die zu analysierenden klinisch-pathologischen Faktoren wurden mithilfe der entsprechenden Patientenakten, des Hamburger Krebsregisters (HKR) und der Todesbescheinigungen erfasst und im Rahmen einer passwortgeschützten Excel Datenbank (Microsoft® Excel für Mac Version 16.37 (20051002)) auf einem klinik-internen Rechner anonymisiert dokumentiert. Die Datenextraktion wurde mit der krankenhauseigenen Software Soarian (Soarian® Clinicals and Soarian® Health Archive, Version 4.3.200) zwischen Juli 2020 und April 2021 durchgeführt.

Die histologische Befundung sowie die Beurteilung des Malignitätsgrades erfolgte am Institut für Pathologie des UKE. Die Analyse des pathologischen Berichtes erfolgte im Hinblick auf die Entnahme von Aszitesflüssigkeit, TNM *Staging*, *Grading*, Rezeptorstatus (ER, PR, Her2 neu), Ursprung des Tumors und histologischer Typ.

Der Operationsbericht diente zur Auswertung der Operationsart (adjuvant vs. neoadjuvant), Aszitesmenge, Art der Lymphknotenentnahme (systematisch vs. Entfernung der bulky nodes), Ort der Lymphknotenentnahme (pelvin, paraaortal), Materialentnahme (Uterus, Adnexe, Omentum, Darmanteile, Peritoneum, Milz, Pankreas, Magen, Gallenblase, Leber) und Resektionsstatus.

Daneben erfolgte die Analyse weiterer klinischer Daten: Alter bei Erstdiagnose, Datum der Erstdiagnose, Komplettierungszeitraum, vorhandener Zweittumor, Symptomatik bei Vorstellung, CT-Bildgebungen, medikamentöse Behandlung des Tumors im Hinblick auf Chemotherapeutika, genetische Untersuchungen hinsichtlich einer BRCA1/2 Mutation, VEGF-Inhibitoren und PARP-Inhibitoren, Krankheitsverlauf nach Erstdiagnose und gegebenenfalls Todesdatum (inklusive 30 Tage Mortalität) mit Todesursache.

Der Laborbericht diente insbesondere der prä- und postoperativen Analyse der Werte von Hämoglobin, Albumin und der Thrombozytenzahl. Auch Tumormarker (CA125, AFP, CA19-9, CA15-3, CEA, CA72-4) wurden erfasst, falls vorhanden.

In Rezidivfällen wurden folgende Parameter retrospektiv erfasst: Zeitpunkt des Rezidivs, Intention und Ergebnis (R0/R1) einer Erstrezidivoperation, CA-125 Wert, FIGO Stadium, Lymphknotenrezidiv (pelvin, paraaortal, sonstige), Metastasierung (Darm, Zwerchfell, Leber, Milz, Lunge, Peritoneum, Blase), Aszites bei Rezidiv und Auftreten eines Zweitrezidivs.

Ein Oberbaucheingriff (OB) wurde definiert als eine operative Intervention an der Leber, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Diaphragma oder dem Omentum minus. Der Resektionsstatus der Patientinnen wurde in drei Kategorien aufgeteilt: R0 wurde definiert als eine komplette Tumorentfernung mit keinem sichtbaren Residualtumor nach operativer Intervention, R1 als postoperativer Verbleib residualer Tumorerläsionen mit einem Durchmesser unter 1cm und R2 als Residualtumorerläsion über 1cm. Die postoperative Mortalität bezeichnet das Versterben der Patientinnen innerhalb 30 Tage nach der Operation.

Wenn bei der operativen Intervention des AEOC elementare Strukturen der operativen Tumorreduktion wie eine Hysterektomie und beidseitige Adnektomie unterlassen wurden, so wurde dieser Eingriff als nicht leitliniengerechte Operation (nicht-LLGO) gewertet. In diese Kategorie fielen Operationsabbrüche aufgrund eines ausgedehnten Befundes, Komorbiditäten oder reduzierte Allgemeinzustände, welche nach Risiko-Nutzen-Abwägung eine radikale Tumorreduktion nicht zuließen, sowie Entzündungen des Peritoneums.

Endpunkte der Studie waren das letzte *follow-up* (FU) Datum oder der Todeszeitpunkt. Um eine prognostische Aussagekraft zu erhalten, wurde bei allen Patientinnen ein FU (mindestens bis: 01.06.2019) erhoben, indem aktuelle Untersuchungen der versorgenden Frauenärzte und Frauenärztinnen abgerufen wurden. Das FU mit niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen erfolgte telefonisch mit konkreten Nachfragen zum Krankheitsverlauf. Zudem wurde ein einheitlicher Fragebogen zum FU den ärztlichen Mitarbeitern per Fax zugesendet (siehe Anhang). Nach drei vergeblichen Anrufen und einem unbeantworteten Fax, galt entsprechendes FU als unvollständig.

Dennoch wurden diese Patientinnen auch in die Analysen miteinbezogen, um Verzerrungen durch fehlende Variablen vorzubeugen und trotzdem Aussagen zu dem postoperativen Resektionsstatus machen zu können.

3.2 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics für macOS (IBM Corporation® SPSS® Statistics, Version 27.0.0.0 64-Bit-Version, New York) an einem Apple MacBook Air (Apple, Anfang 2015) und der Software macOS Catalina (Version 10.15.5) durchgeführt.

FIGO Stadien, histologische Verteilung und verschiedene perioperative Variablen wurden zusammengefasst mit deskriptiven Statistiken als Median und Range bzw. Anzahl und Prozentsatz. Mit dem *chi-Quadrat* Test wurden Häufigkeiten miteinander verglichen. Die *Time-to-event* Informationen wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet. Zur Überprüfung der Gleichheit der Überlebensverteilung wurde der *log-rank* Test angewendet.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod jeglicher Ursache und das progressionsfreie Überleben (PFS) bezeichnete den Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Rezidiv der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache. Endpunkte der Analyse waren das letzte *follow-up* oder der Tod. Die Cox-Regressionsanalyse wurde genutzt, um prognostische Faktoren für das Überleben (medianes OS und PFS) zu identifizieren durch Schätzung der *hazard ratio* mit 95% Konfidenzintervallen. Entsprechende p-Werte von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant definiert.

Für die Überprüfung der Hypothesen wurde keine Fallzahlerhebung durchgeführt. Da es sich hier um eine Studie mit explorativem Charakter handelt, wurden die p-Werte als deskriptiv eingeordnet und keine Veränderungen für multiple Tests durchgeführt. Die statistischen Auswertungen fanden zwischen Mai 2021 und August 2021 statt.

4. Ergebnisse

4.1 Merkmale der Studienpopulation

Insgesamt fanden sich im HKR 335 dokumentierte Frauen mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, welche zwischen 2014 und 2019 in der Gynäkologie des UKE versorgt wurden. 22 Patientinnen wurden ausgeschlossen, da diese eine andere Tumorentität hatten (Karzinosarkom (20), neuroendokriner Tumor (2)). Zudem hatten 27 Patientinnen nicht den Tumorursprung in den Ovarien oder Tuben. 21 Patientinnen wurden nicht primär operativ versorgt– 19 von ihnen erhielten allein eine chemotherapeutische Versorgung. Daneben verstarben drei Patientinnen vor der operativen Versorgung und zwei Patientinnen wurden nicht von gynäkologischen Operateur:innen behandelt. Die gesamte Studienpopulation betrug damit n=261 Patientinnen. Insgesamt lässt sich die Studienpopulation in zwei Gruppen aufteilen, abhängig davon, ob ein Eingriff im Bereich des Oberbauches stattgefunden hat oder nicht. Somit zählen 39% des Gesamtkollektivs in die kein-OBE Gruppe (101/261), während 61% (160/261) einen OBE erhalten hatten.

Das mediane *follow-up* lag bei 19 Monaten (*Range* 0-67 Monate). Da in einigen Gruppen nicht genügend Ereignisse im Sinne eines Versterbens auftraten, konnten einige Mediane und Konfidenzintervalle nicht erhoben (n.e.) werden. In 12% der Fälle (32/261) konnte ein komplettes *follow-up* (Grenze: 01.06.2019) aufgrund von Hausarztwechseln, unzureichenden Kontaktdaten oder Kontaktabbrüchen unbekannter Ursachen mit den versorgenden Ärzten nicht durchgeführt werden. Hier wurden insbesondere die intraoperativen Variablen ausgewertet.

Von der verbliebenen Studienpopulation sind folgende präoperative Merkmale in Tabelle 2 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben:

- 1) Alter bei Erstdiagnose
- 2) Tumorstadium nach FIGO
- 3) *Grading*
- 4) Histologie
- 5) Nodalstatus
- 6) Aszitesmenge

Das mediane Alter des gesamten Patientinnenkollektivs (n=261) lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 60,0 Jahren (*Range* 26,0-91,0 Jahre). In der kein-OBE Gruppe (n=101) betrug das mediane Alter 63 Jahre (*Range* 26-91 Jahre), während die Patientinnen in der OBE Gruppe (n=160) ein medianes Alter von 59 Jahren (*Range* 30-90 Jahre) hatten.

Innerhalb des FIGO *Stagings* wurden 68% Patientinnen in FIGO III (177/261) eingestuft: Im Detail waren 8% davon in IIIA (15/177), 12% in IIIB (22/177) und 78% in IIIC (138/177). Bei zwei Patientinnen konnte keine Einordnung in eine FIGO III Untergruppe vorgenommen werden. 25% der Patientinnen (64/261) hatten im *Staging* ein FIGO IV klassifiziertes Ovarialkarzinom (davon: IVA 37,5%, IVB 37,5% und IV nicht näher klassifiziert 25%). Die übrigen 8% der Patientinnen wurden ausschließlich nach der UICC TNM *classification* mit pT3 bis pT4 (20/261) eingestuft. Diese 20 Patientinnen wurden retrospektiv im Laufe der Analysen in eine entsprechende FIGO Gruppe zugeordnet.

Während FIGO IIIA und IIIB Patientinnen signifikant seltener in der OBE Gruppe beobachtet wurden ($p < 0,001$ und $p = 0,04$ im Vergleich zu restlichen Stadien), zeigt sich besonders bei dem OBE Kollektiv ein signifikanter Trend zu einem häufigeren FIGO IIIC Tumorstadium (kein-OBE 41% vs. OBE 61%, ($p = 0,002$)). Die *odds ratio*, also mit FIGO IIIC einen OBE zu bekommen, lag bei 2,25 (KI 95%: 1,3-3,6 ($p = 0,002$)) im Vergleich zu FIGO IIIA (OR 0,09 KI 95% 0,01-0,4) und FIGO IIIB (OR 0,40 KI 95% 0,2-0,9). Im Stadium IV ließ sich hingegen kein klarer Trend bezüglich der Eingriffsart feststellen.

Bei dem *Grading* des Tumors wurden drei verschiedene Stufen unterschieden: Während 7% ein gut differenziertes Karzinom (G1) vorwies (18/256), zeigte sich bei 3% ein mäßig differenzierter (G2) Tumor (4/256) und bei 91% wurde ein schlecht differenzierter (G3) Tumor diagnostiziert (234/256). Auch beim *Grading* war ein G1-Status („*low-grade*“) signifikant gehäuft bei Eingriffen ohne Oberbauchinterventionen diagnostiziert (kein-OBE 11% vs. OBE 4%, ($p = 0,043$)). Stattdessen wurde für *high-grade* Karzinome eine häufigere Assoziation zu OBEs beobachtet (kein-OBE 85% vs. OBE 93%, ($p = 0,021$)).

In der histologischen Verteilung hatten 7% von den Patientinnen ein LGSC (18/245), 88% ein HGSC (216/245), 2% ein endometrioides (5/245) und ebenfalls 2% eine muzinöse (6/245) Morphologie. Zudem konnten 16 Patientinnen keinem dieser vier Typen zugeordnet werden beziehungsweise hatten unbekannte Befunde.

Im Hinblick auf die histologische Untergliederung zwischen den Populationen lag bei 88% aller OBE ein HGSC vor (kein-OBE 75% vs. 88%). Bei dem histologischen Befund eines HGSC wurde signifikant häufiger ($p = 0,004$) ein OBE durchgeführt als bei anderen histologischen Befunden. Auch die OR des HGSC war deutlich erhöht bezüglich eines Oberbaucheingriffes: OR 2,57 (KI 95% 1,3-4,9). Bei einem LGSC verhielt sich die OBE-Verteilung signifikant gegenteilig (kein-OBE 11% vs. OBE 4% ($p = 0,04$)) und einem OR von 0,37 (KI 95% 0,1-1,0). Die Patientinnengruppe mit muzinöser und endometrioider Histologie zeigte keine signifikanten Trends, war allerdings auch mit insgesamt 11 Patientinnen vergleichsweise klein.

Bei der Auswertung des Nodalstatus lagen bei dem gesamten Kollektiv mit bekanntem Nodalstatus (n=180) in 40 Fällen (22%) eine N0 und in 140 Fällen (78%) eine N1 Situation vor. Hier konnten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den beiden Gruppen erkennen lassen.

Initialer Aszites (n=243) wurde in drei Gruppen gegliedert: Aszitesvolumen unter 500ml (56/243), über 500ml (154/243) und kein vorhandener Aszites (33/243). Auch hier konnte man einen signifikanten Trend bei Volumina über 500ml und der Eingriffsrate mit OBE erkennen (kein-OBE 47% vs. OBE 67% (p=0,001)). Bei keinem dokumentierten Aszites, welches 13% des Gesamtkollektivs betrafen, wurden häufiger hingegen keine Intervention am Oberbauch durchgeführt (kein-OBE 18% vs. OBE 9% (p=0,04)). Bei der Berechnung der *odds ratio* ergab sich besonders für eine Aszitesmenge über 500ml ein zweifaches Risiko für einen OBE mit OR 2,32 (95% KI 1,4-3,9) im Vergleich zu einer Menge unter 500ml (OR 0,88 (KI 95% 0,5-1,6)) und keinem Aszites (OR 0,48 (KI 95% 0,2-0,9)). Die Prognose bei über 500mL hinsichtlich des Sterberisikos (HR 1,45 (KI 95% 0,9-2,4 (p=0,15))) und des Risikos eines Progresses oder Tod (HR 1,26 (KI 95% 0,9-1,8 (p=0,16))) durch die Krankheit waren nicht signifikant erhöht.

Tabelle 2. Präoperative Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der Population ohne -OBE (n=101) und mit OBE (n=160) mit entsprechenden p-Werten nach chi Quadrat

Variable	Gesamt (n=261)	kein-OBE (n=101)	OBE (n=160)	p-Wert
	Gesamt (100%)	101/261 (39%)	160/261 (61%)	
medianes Alter in Jahren (<i>range</i>)	60 (26-91)	63 (26-91)	59 (30-90)	
FIGO Stadium				
III	177/261 (68%)	69/101 (68%)	108/160 (68%)	
IIIA	15/177 (8%)	13/101 (13%)	2/160 (1%)	<0,001
IIIB	22/177 (12%)	13/101 (13%)	9/160 (6%)	0,04
IIIC	138/177 (78%)	41/101 (41%)	97/160 (61%)	0,002
III – nicht näher klassifiziert	2/177 (1%)			
IV	64/261 (25%)	20/101 (20%)	44/160 (27%)	
IVA	24/64 (37,5%)	7/101 (7%)	17/160 (11%)	0,31
IVB	24/64 (37,5%)	9/101 (9%)	15/160 (9%)	0,89
IV – nicht näher klassifiziert	16/64 (25%)	4/101 (4%)	12/160 (7%)	
UICC TNM klassifiziert	20/261 (8%)			
Tumorgrading				
G1	18/261 (7%)	11/101 (11%)	7/160 (4%)	0,043
G2	4/261 (1%)	1/101 (1%)	3/160 (2%)	0,571
G3	234/261 (90%)	85/101 (85%)	149/160 (93%)	0,021
unbekannt	5/261 (2%)			

Histologie				
LGSC	18/261 (7%)	11/101 (11%)	7/160 (4%)	0,043
HGSC	216/261 (82%)	75/101 (75%)	141/160 (88%)	0,004
endometrioid	5/261 (2%)	3/101 (3%)	2/160 (2%)	0,323
muzinös	6/261 (2%)	3/101 (3%)	3/160 (2%)	0,565
nicht näher klassifiziert	16/261 (6%)			
Nodalstatus				
N0	40/261 (15%)	13/101 (13%)	27/160 (17%)	0,38
N1	140/261 (54%)	43/101 (43%)	97/160 (61%)	0,004
unbekannt	81/261 (31%)			
initial Aszites				
<500ml	56/261 (21%)	23/101 (23%)	33/160 (21%)	0,618
>500ml	154/261 (59%)	47/101 (47%)	107/160 (67%)	0,001
keine	33/261 (13%)	18/101 (18%)	15/160 (9%)	0,046
unbekannt	18/261 (7%)			

In Tabelle 3 sind allgemeine operative Charakteristika abgebildet, welche im Folgenden genauer beschrieben werden:

1. Operationsart
2. Resektionsstatus
3. LL-gerechte Operation (LLGO)
4. postoperative Mortalität

38 Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Therapie und 79% von dieser Gruppe wurden mit Intervalloperationen (30/38) und 21% im Rahmen eines *Re-Stagings* mit anschließendem *Debulking* (8/38) versorgt. 84% (220/258) des Gesamtkollektivs wurden primär operiert.

In Bezug auf die Operationsart ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit der Rate der OBE. In der OBE Gruppe erhielten 85% eine Primäroperation im Vergleich zu 84% ohne OBE und auch bei der neoadjuvanten Therapie zeichneten sich keine relevanten Trends ab.

Von den 258 Patientinnen mit dokumentiertem Resektionsstatus wurde durch die Operation in 56% der Fälle (144/258) ein R0-Status, bei 23% der Patientinnen (60/258) ein R1-Status und bei 21% von der eingeschlossenen Studienpopulation (54/258) ein R2-Status erzielt. In 3 Operationsberichten blieb der Resektionsstatus unbekannt. Es gab signifikante Unterschiede zwischen der OBE Gruppe vs. kein-OBE Gruppe beim Resektionsstatus der Patientinnen im Hinblick auf die R1- und R2 Resektion. Die Verteilungen bei der R0- (OBE: 57% (91/160) vs. kein-OBE 53% (53/101) p=0,49), R1- (29%

(46/160) vs. 14% (14/101) $p=0,005$) und R2-Resektion (14% (22/160) vs. 32% (32/101) $p<0,001$) waren heterogen, sodass man besonders einen *Shift* von R2- zu R1-Resektionen durch einen OBE vermuten kann. In isolierter Beobachtung des R0-Status konnte keine der beiden Gruppen eine signifikant höhere R0-Rate erzielen ($p=0,49$).

Außerdem konnte man eine signifikante Korrelation ($p<0,001$) zwischen aufsteigendem FIGO Status und abnehmender R0-Rate beobachten: Von den insgesamt 223 auswertbaren Datensätzen war ein R0-Status bei FIGO IIIA bei 100% (15/15), bei FIGO IIIB 86% (19/22), bei FIGO IIIC 53% (73/138), bei FIGO IVA 25% (6/24) und bei FIGO IVB bei 54% (13/24) der Patientinnen erreicht worden. Auch der Vergleich zwischen FIGO III und IV zeigte einen signifikanten Unterschied mit 61% (108/177) vs. 39% (25/64) ($p=0,002$) bezogen auf eine makroskopisch vollständige Tumorresektion. In einer Subgruppenanalyse aller Patientinnen mit FIGO IIIC Stadium konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied in den Resektionsraten *pro* OBE erkannt werden ($p<0,001$): Die R0-Rate beim OBE lag bei 59% (57/97) vs. 40% (16/40) in der kein-OBE Gruppe und auch der *Shift* zeichnete sich in dieser Subgruppenanalyse ab (OBE R1: 31% (30/97), R2: 10% (10/97) vs. kein-OBE: R1 15% (6/50), R2 45% (18/40)).

Mit Blick auf die leitliniengerecht durchgeführten Operationen (LLGO) ergibt sich folgendes Bild: In 88% (231/260) der dokumentierten Eingriffe wurde mindestens Uterus und Adnexen entfernt. Die Gründe für den Abbruch einer Operation ($n=29$) waren heterogen und wurden unter folgenden vier Punkten fusioniert: Durch Komorbiditäten (5/260), intraoperativ festgestellte ausgedehnte Befunde (21/260), reduziertem Allgemeinzustand (AZ) (2/260) und einer Patientin mit Peritonitis (1/260) konnten selbst minimale Operationsziele nicht erreicht werden. 97% von den OBE (155/160) waren LLGO und 76% kein-OBE (76/101). Die nicht-LLGO Patientinnen stellten somit größtenteils inoperable Befunde dar mit 72% (21/29) und waren besonders in der kein-OBE Gruppe vertreten mit 81% (17/21).

Postoperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen trat in 1% der Fälle auf (3/261): Eine Patientin verstarb an einer Mesenterialschämie, eine andere Patientin aufgrund eines mechanischen Ileus mit Aspiration und eine an einer postoperativen Sepsis. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 78,7 Jahren (*range* 74-81 Jahre).

Die postoperative Mortalität lag in der OBE Gruppe bei 0,6 % (1/160) und in der kein-OBE Gruppe bei 2% (2/101) ($p=0,31$).

Tabelle 3. Allgemeine operative Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der Population ohne OBE (n=101) und mit OBE (n=160) mit entsprechenden p-Werten nach chi Quadrat

Variable	Gesamt (n=261)	kein-OBE (n=101)	OBE (n=160)	p-Wert
	Gesamt (100%)	101/261 (39%)	160/261 (61%)	
Therapieschema				
Primäre Operation	220/261 (84%)	84/101 (84%)	136/160 (85%)	0,88
Intervalloperation	30/261 (12%)	11/101 (11%)	19/160 (12%)	0,8
Re-Staging	8/261 (3%)	4/101 (4%)	4/160 (2%)	0,5
unbekannt	3/261 (1%)			
Resektionsstatus				
R0	144/261 (55%)	53/101 (53%)	91/160 (57%)	0,49
R1	60/261 (23%)	14/101 (14%)	46/160 (29%)	0,005
R2	54/261 (21%)	32/101 (32%)	22/160 (14%)	<0,001
unbekannt	3/261 (1%)			
LLGO				
pos. LLGO	231/261 (88%)	76/101 (76%)	155/160 (97%)	<0,001
Komorbiditäten				
ausgedehnter Befund	21/261 (8%)	17/101 (17%)	4/160 (2%)	
reduzierter AZ	2/261 (<1%)	2/101 (2%)	0/160 (0%)	
Peritonitis	1/261 (<1%)	1/101 (1%)	0/160 (0%)	
unbekannt	1/261 (<1%)			
Postop. Mortalität	3/261 (1%)	2/101 (2%)	1/160 (1%)	0,32

Tabelle 4 bildet spezielle operative Charakteristika ab, welche im Folgenden genauer erörtert werden:

1. Eingriffsrate an gynäkologischen Organen
2. Rate an Omentektomien
3. Systematische Lymphonodektomien
4. Deperitonealisierungen
5. Darmresektionsraten

In der Gesamtpopulation wurde bei einem operativen Eingriff beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mehrheitlich die Entfernung des Uterus (88%) und beider Adnexen (95%) durchgeführt. Patientinnen mit Zustand nach Hysterektomie oder Adnektomie wurden vom beobachteten Gesamtkollektiv subtrahiert. In der OBE-Gruppe konnte eine signifikant häufigere Durchführung der Hysterektomie beobachtet werden (kein-OBE 73% vs. OBE 98%, $p < 0,001$).

95% aller analysierten Operationen beinhalteten auch eine Omentektomie: Diese wurde bei allen OBE Patientinnen (n=160) beobachtet. Bei insgesamt 5 Patientinnen mit Omentektomie wurde nur eine Teilresektion des Omentum vorgenommen, welches aber keine signifikanten Auswirkungen auf den Vergleich der Gruppen hatte.

Die systematische Lymphonodektomie fand bei 34% aller beobachteten Operationen statt – hier konnte ein signifikanter Trend (p=0,04) in der OBE Gruppe dargestellt werden (kein-OBE 27% vs. OBE 39%).

Die Raten einer Deperitonealisierung im Becken, den Kolonrinnen und dem Diaphragma waren signifikant erhöht in dem OBE Kollektiv (p<0,001). Insbesondere die nicht im Oberbauch gelegenen Kolonrinnen (kein-OBE 22% vs. OBE 79%) und das Beckenperitoneum (kein-OBE 65% vs. OBE 96%) wurde deutlich seltener in der kein-OBE Gruppe entfernt. Eine Resektion von nur einer Kolonrinne (links 3/261, rechts 4/261) wurde aus der Beobachtung ausgeschlossen.

Außerdem wurden durchgeführte Darmresektionen (in 70% aller Eingriffe) aufgeschlüsselt nach Entfernung von Rektosigmoid, Kolonanteilen, Colon transversum, Ileozökaregion und Ileum: Signifikant häufiger fanden Darmresektionen in der OBE Gruppe statt (kein-OBE 51% vs. OBE 81%, p<0,001), welches insbesondere auf die signifikant erhöhte Eingriffsrate im Kolon (kein-OBE 0% vs. OBE 18%, p<0,001) und Rektosigmoid (kein-OBE 36% vs. OBE 52%, p<0,001) zurückzuführen ist. Bei einer Patientin in der OBE Gruppe war der Status eines Darmeingriffes unbekannt.

Tabelle 4. Spezielle operative Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der Population ohne OBE (n=101) und mit OBE (n=160) mit entsprechenden p-Werten nach chi Quadrat

Variable	Gesamt (n=261)	kein-OBE (n=101)	OBE (n=160)	p-Wert
	Gesamt (100%)	101/260 (39%)	160/260 (61%)	
gyn. Organe				
Hysterektomie	181/205 (88%)	57/78 (73%)	124/127 (98%)	<0,001
bds. Adnektomie	232/243 (95%)	82/93 (88%)	150/150 (100%)	
Omentektomie				
Om. majus	247/261 (95%)	87/101 (86%)	160/160 (100%)	
Lymphonodektomie				
systematische LNE	90/261 (34%)	27/101 (27%)	63/160 (39%)	0,04
Deperitonealisierung				
Becken	219/261 (84%)	65/101 (65%)	154/160 (96%)	<0,001
Kolonrinnen bds.	146/254 (57%)	22/98 (22%)	124/156 (79%)	<0,001
Zwerchfell	144/261 (55%)	0/101 (0%)	144/160 (90%)	<0,001

Darmresektionen	181/260 (70%)	52/101 (51%)	129/159 (81%)	<0,001
Rektosigmoid	119/260 (45%)	36/101 (36%)	83/159 (52%)	0,009
Kolon	28/260 (11%)	0/101 (0%)	28/159 (18%)	<0,001
C. transversum	27/260 (10%)	0/101 (0%)	27/159 (17%)	<0,001
Ileozökal	12/260 (5%)	5/101 (5%)	7/159 (4%)	0,83
Ileum	9/260 (3%)	3/101 (3%)	6/159 (4%)	0,73

Die Tabelle 5 beobachtet die systemischen medikamentösen Therapien beider Gruppen unterteilt in:

1. Chemotherapeutische Versorgung
2. Gabe von Bevacizumab

In der Gesamtpopulation wurde in 98% der Fälle eine chemotherapeutische Versorgung begonnen. Es muss allerdings erwähnt werden, dass auch die Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (n=30) und Patientinnen mit einem *Re-Staging* (n=8) (vgl. Tabelle 3) in diese Tabelle miteingeschlossen wurden. Außerdem wurde das Kollektiv nicht weiter nach Dosierung der Chemotherapie untergliedert. Zudem konnten nicht immer durch Kontrolle der Verlaufsdocuments verifiziert werden, ob die von den Leitlinien empfohlenen Zyklen Chemotherapie oder die Länge der Erhaltungstherapie eingehalten wurden.

Es ließ sich beobachten, dass die Kombinationschemotherapie Carboplatin und Paclitaxel bevorzugt (90%) in der Therapie des AEOC gewählt wurde. Die OBE-Gruppe erhielt diese Therapie signifikant häufiger als die kein-OBE Gruppe (OBE 97% vs. kein-OBE 82%, $p < 0,001$). Dagegen wurde die monotherapeutische Versorgung mit Carboplatin häufiger im kein-OBE Kollektiv eingesetzt (OBE 2% vs. kein-OBE 13%, $p < 0,001$). Auch die parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie eingesetzte Gabe von Bevacizumab für insgesamt 12 bzw. 15 Monate wurde bei 66% (n=171) des Gesamtkollektivs erfasst. Hier ergab sich eine signifikante Häufung von Bevacizumab Erhaltungstherapien in der OBE Gruppe (OBE 72% vs. kein-OBE 59%, $p = 0,03$).

Tabelle 5. medikamentöse Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der Population ohne OBE (n=101) und mit OBE (n=160) mit entsprechenden p-Werten nach chi Quadrat (Carbo. = Carboplatin, Pacli. = Paclitaxel, Doxo. = Doxorubicin)

Variable	Gesamt (n=261)	kein-OBE (n=101)	OBE (n=160)	p-Wert
	Gesamt (100%)	101/260 (39%)	160/260 (61%)	
Chemotherapie				
keine	5/261 (2%)	4/101 (4%)	1/160 (1%)	0,06
Carboplatin mono	16/261 (6%)	13/101 (13%)	3/160 (2%)	<0,001
Carbo. + Pacli.	236/261(90%)	83/101 (82%)	153/160 (97%)	<0,001
Carbo. + Doxo.	2/261 (1%)	1/101 (1%)	1/160 (1%)	0,7
unbekannt	2/261 (1%)	0/101 (0%)	2/160 (1%)	
Bevacizumab				
Ja	171/261 (66%)	58/101 (59%)	113/160 (72%)	0,03
Nein	73/261 (28%)	38/101 (39%)	35/160 (22%)	0,006
unbekannt	17/261 (7%)	5/101 (5%)	12/160 (7%)	

4.2 Prognosen allgemein

Im Hinblick auf den verkürzten *follow-up* Zeitraum wurden die FIGO Stadien (IIIA-IVB) in zwei Gruppen (FIGO III und FIGO IV) aufgeteilt, um valide Ergebnisse hinsichtlich der Prognose erhalten zu können. Das mediane PFS betrug in FIGO III 24 Monate (KI 95% 21,8-26,2) und in FIGO IV 16 Monate (KI 95% 12,3-19,6) und war damit signifikant länger durch ein FIGO III Stadium ($p=0,004$). Damit war die *hazard ratio* für eine Progression oder den Tod bei FIGO IV auf 1,7 (KI 95% 1,2-2,5 ($p=0,006$)) erhöht (Tabelle 6). Das mediane OS der beiden Gruppen war ebenfalls signifikant unterschiedlich: FIGO III hatte ein medianes Überleben von 59 Monaten (KI 95% 53,4-64,7) und war damit länger als im Stadium FIGO IV mit 30 Monaten (KI 95% n.e.) ($p=0,005$). Auch hier war damit für Patientinnen mit FIGO IV eine höhere *hazard ratio* mit 2,15 (KI 95% 1,2-3,7 ($p=0,006$)) berechenbar (Tabelle 7).

Auch im Vergleich der Prognosen bei unterschiedlichen Resektionsraten zeigen sich eindeutige Ergebnisse: Das mediane PFS betrug in der R0-Gruppe 26 Monate (KI 95% 22,7-29,3), bei Patientinnen mit R1-Resektion 17 Monate (KI 95% 13,9-20,0) und bei einem Tumorrest >1cm das mediane PFS bei 15 Monaten (KI 95% 12,9-17,1). Die Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Gruppen waren hochsignifikant ($p<0,001$). Durch eine makroskopisch vollständige Resektion wurde das Risiko eines Rezidivs oder Todes in dem beobachteten Zeitraum um 63% gesenkt (HR 0,37 (KI 95% 0,3-0,5 ($p<0,001$))) im Vergleich zu den anderen beiden Resektionsstatus. Ebenso ist im Hinblick auf das mediane OS das Risiko zu versterben für das *follow-up* um 75% niedriger bei einer R0-

Resektion (HR 0,25 (KI 95% 0,1-0,4 (p<0,001))) als bei einem anderen Resektionsstatus. Weil in der R0-Gruppe zu wenig Ereignisse auftraten, konnte ein finales medianes OS nicht berechnet werden (>65 Monate). Das mediane OS war allerdings signifikant länger (p<0,001) als der Resektionsstatus R1 und R2: Die Subgruppenanalyse bei R1 zeigte eine signifikante Verlängerung des medianen OS im Vergleich zu R2 (R1: 63 Monate (KI 95% 32,7-93,3) vs. R2: 21 Monate (KI 95% 15,9-26,1), p=0,001). Auch in FIGO IIIC isoliert analysiert ergab sich ein Vorteil durch eine R0-Resektion im medianen OS (R0: 59 Monate vs. R1: n.e. vs. R2: 26 Monate (R1+R2: 35 Monate) (p<0,001)). Auch das mediane PFS in der FIGO IIIC Subgruppenanalyse war günstig beeinflusst durch eine komplette Tumoresektion: So lag das mediane PFS bei R0-Resektion bei 24 Monaten (KI 95% 22,4-25,6) und bei unvollständiger Tumoresektion (R1,R2) bei 18 Monaten (KI 95% 14,9-21,0) (p=0,004). In FIGO IV ließ sich bezüglich dieser Analyse kein medianes OS bei R0 Resektion erheben.

Für die Histologie und deren Prognose konnte keine Statistik erhoben werden, da bei der LGSC (0/15) und der endometrioiden Tumorhistologie (0/5) keine Ereignisse im Sinne eines Todes im gesamten Beobachtungszeitraum auftraten. Trotzdem konnte für das HGSC isoliert ein medianes PFS von 21 Monaten (KI 95% 18,6-23,4 (p=0,004)) und ein medianes OS von 59 Monaten (KI 95% 38,8-79,2 (p=0,12)) mit einer jeweils erhöhten HR im Vergleich zu den drei anderen Tumorhistologien errechnet werden.

Ob eine Operation gemäß der S3-Leitlinie der DGGG durchgeführt wurde, hatte erhebliche Auswirkungen auf die Prognose: Das mediane PFS war signifikant (p=0,014) länger bei LLGO (23 Monate (95% KI 20,6-25,4)) als bei der nicht LLGO Gruppe mit 16 Monaten (95% KI 9,5-22,5). Ein Vergleich im medianen OS der LLGO (Median n.e.) mit den nicht LLGO Patientinnen (26 Monate (95% KI 11,4-40,6)) ergibt sich eine hoch signifikante Differenz (p<0,001). Durch eine LLGO reduzierte sich das Risiko an dem Ovarialkarzinom im Beobachtungszeitraum zu versterben um fast 70% (HR 0,31 (KI 95% 0,18-0,53 (p<0,001))) im Vergleich zu nicht LLGO Patientinnen. Ein isolierter Blick auf die nicht LLGO Patientinnen zeigt, dass das mediane OS von R1-Resektionen (n=4) vs. R2-Resektionen (n=24) bei 63 Monaten (95% KI 0-157) vs. 22 Monaten (95% KI 9-34) liegt (p=0,04). Auch das mediane PFS war durch eine R1-Resektion mit 28 Monaten vs. 16 Monaten bei R2-Status verlängert (p=0,3). Bei 3 Patientinnen (3/21) wurde trotz ausgedehntem Befund in der nicht-LLGO Gruppe (vgl. Tab. 3) eine R1 Resektion erreicht, während die anderen 18 Patientinnen eine R2 Situation als Operationsergebnis hatten.

Tabelle 6. Prognostische Merkmale (Anzahl=n) von FIGO Status, Resektionsstatus, Histologie, leitliniengerechter Operation (LLGO) und Oberbaucheingriffe (OBE) hinsichtlich des medianen progressionsfreien survival (PFS) in Monaten mit log rank test (p-Wert) und Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (KI 95%) inklusive hazard ratio (HR)

Variable	n	Medianes PFS (Mon.)	SD	KI 95%	p-Wert	HR	KI 95%	p-Wert
FIGO								
III	159	24	1,11	21,81-26,18	0,004			
IV	62	16	1,82	12,34-19,57		1,7	1,17-2,48	0,006
Resektion								
R0	132	26	1,68	22,69-29,31	<0,001	0,37	0,27-0,52	<0,001
R1	57	17	1,55	13,95-20,05		2,09	1,46-3,01	<0,001
R2	48	15	1,07	12,91-17,09		1,94	1,31-2,91	0,001
Histologie								
HGSC	200	21	1,22	18,6-23,4	0,004	1,79	1,02-3,18	0,044
LGSC	16							
Muzinös	5							
Endometrioid	4							
LLGO								
ja	211	23	1,228	20,6-25,4	0,014	0,571	0,36-0,91	0,018
nein	27	16	3,335	9,5-22,5				
OBE								
ja	149	21	1,24	18,6-23,4	0,073	1,37	0,96-1,96	0,081
nein	90	26	3,96	18,2-33,8				

Tabelle 7. Prognostische Merkmale (Anzahl=N) von FIGO Status, Resektionsstatus, Histologie, leitliniengerechter Operation (LLGO), Oberbaucheingriffe (OBE) hinsichtlich des medianen *overall survival* (OS) in Monaten mit *log rank test* (p-Wert) und Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (KI 95%) inklusive *hazard ratio* (HR)

Variable	n	Mediane OS (Mon.)	SD	KI 95%	p-Wert	HR	KI 95%	p-Wert
FIGO								
III	150	59	2,86	53,39-64,61	0,005			
IV	61	30	-	-		2,15	1,24-3,73	0,006
Resektion								
R0	125	-	-	-	<0,001	0,256	0,15-0,43	<0,001
R1	55	63	15,45	32,71-93,28		1,18	0,68-2,04	0,56
R2	47	21	2,59	15,92-26,08		4,72	2,89-7,72	<0,001
Histologie								
HGSC	190	59	10,31	38,81-79,19	0,12	2,02	0,81-5,02	0,13
LGSC	15							
Muzinös	4							
Endometrioid	5							
LLGO								
ja	199	-	-	-	<0,001	0,312	0,18-0,53	<0,001
nein	28	26	7,446	11,4-40,6				
OBE								
ja	140	59	-	-	0,029	0,6	0,37-0,98	0,041
nein	88	45	6,07	33,1-56,9				

4.3 OBE und Komponenten in der Prognose

Wie schon in der Tabelle 7 zu den prognostischen Einflussgrößen aufgezeigt, korrelierte der OBE mit einem signifikant längeren medianen OS in der Gesamtpopulation: Das mediane OS in der OBE-Gruppe lag bei 59 Monaten (KI 95% n.e.) im Kontrast zur kein-OBE Gruppe von 45 Monaten (KI 95% 33,1-56,9) ($p=0,041$). Dieser *Benefit* wurde mit Abbildung 1 graphisch dargestellt über einen Beobachtungszeitraum von 60 Monaten. Damit wurde durch einen OBE das Risiko, in beobachteten Zeitraum zu versterben, um 40% signifikant reduziert (HR 0,60 (KI 95% 0,4-0,9 ($p=0,04$))). Das mediane PFS war verlängert in der kein-OBE Gruppe (kein-OBE: 26 Monate (KI 95% 18,2-33,8) vs. OBE: 21 Monate (KI 95% 18,6-23,6) ($p=0,073$) im Vergleich zur OBE Gruppe (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Somit hatten Patientinnen mit einem OBE eine 37% erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv oder den Tod im *follow-up* zu erleiden (HR 1,37 (KI 95% 0,9-1,9 ($p=0,081$))). Eine isolierte Subgruppenanalyse der FIGO IIIC Gruppe

(n=138) widerlegte den Trend des kürzeren medianen PFS (medianes PFS kein-OBE: 19 Monate (KI 95% 10,1-27,8) vs. OBE 23 Monate (KI 95% 20,9-25,1), p=0,76) und auch das HR war reduziert (HR 1,08 (KI 95% 0,6-1,8) p=0,752). Auch das Sterberisiko in dieser Subgruppe (FIGO IIIC) war um 61% durch einen OBE reduziert im Beobachtungszeitraum und damit deutlich niedriger als in der Gesamtpopulation (HR 0,39 (KI 95% 0,2-0,8) p=0,008). Im Hinblick auf die Subgruppenanalysen in den anderen FIGO Gruppen konnte nur FIGO IIIC signifikant im medianen OS von einem OBE profitieren.

Auch eine isolierte Subgruppenauswertung der nur primär operierten Patientinnen (n=220) veränderte nicht die Signifikanz (p=0,036) des verbesserten Überlebens in der OBE Gruppe (Median 59 vs. 45 Monate). Die Ergebnisse des medianen PFS blieben auch beständig (p=0,074).

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Überlebenskurve des overall-survival (OS) von AEOC Patientinnen mit einem OBE vs. kein-OBE

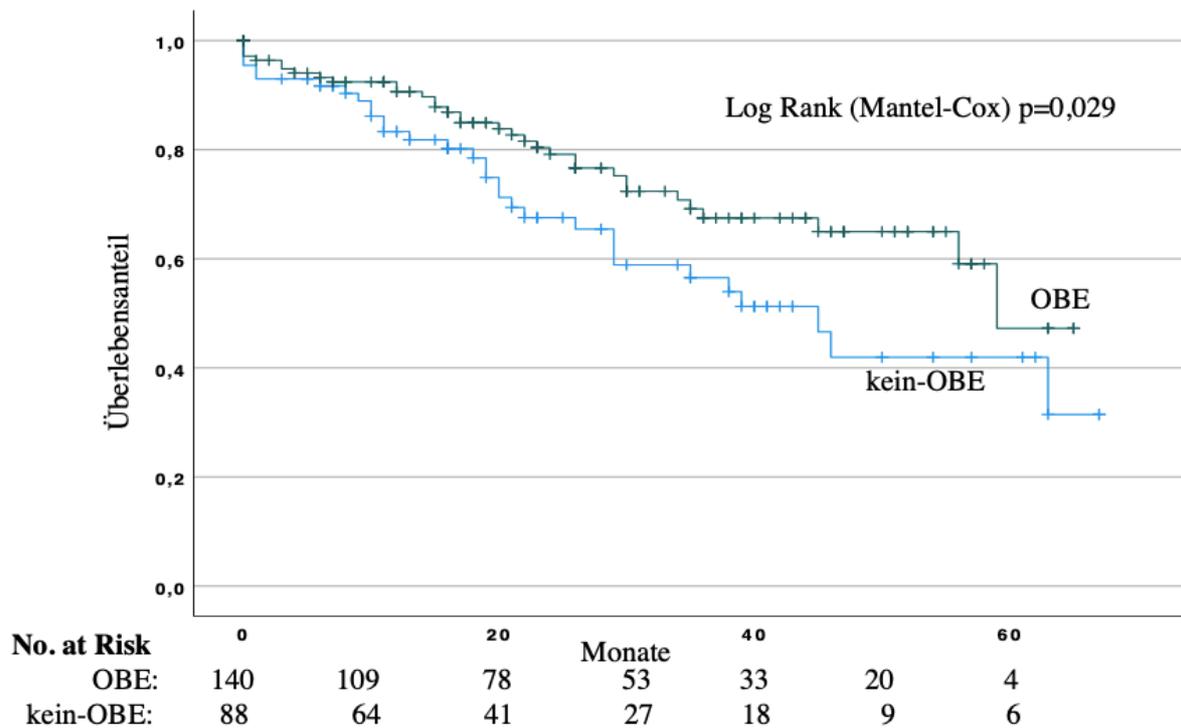
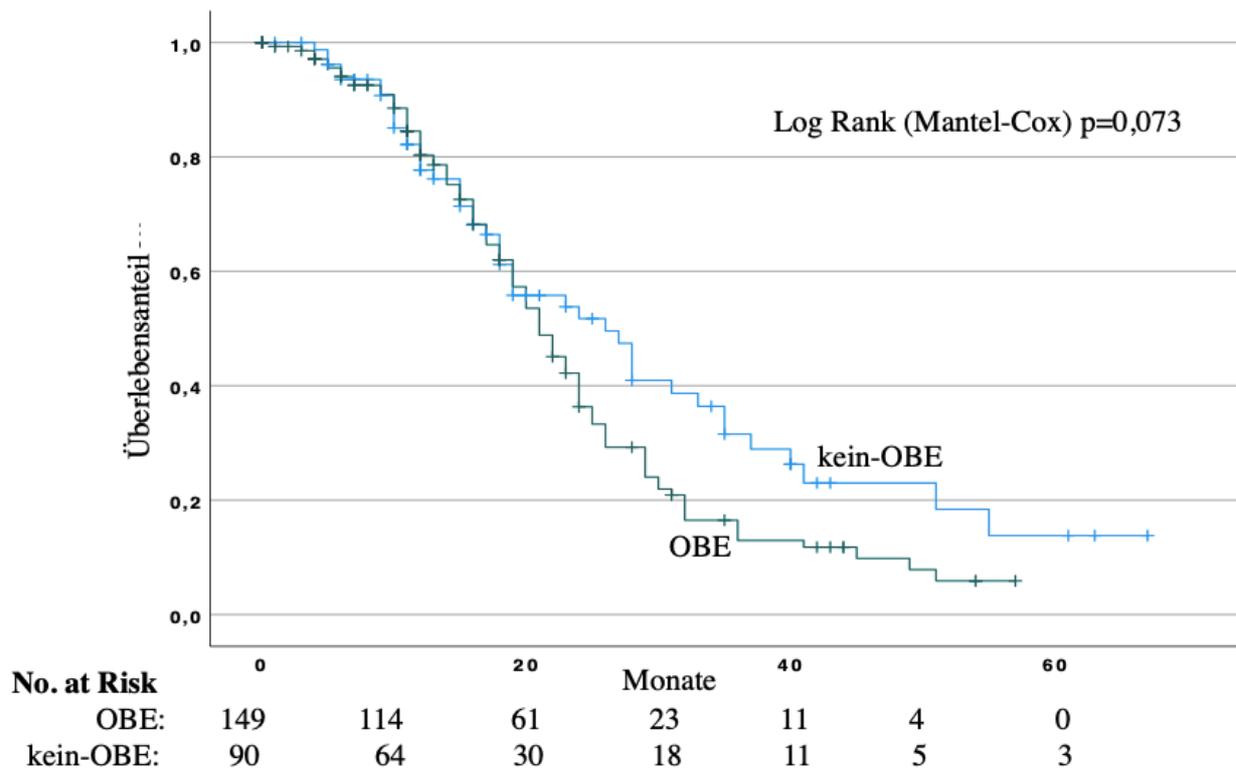


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Überlebenskurve des progressionsfreien *survival* (PFS) von AEOC Patientinnen mit einem OBE vs. kein-OBE



Bezogen auf die Subgruppe der leitliniengerecht operierten Patientinnen, also unter Ausschluss der nicht-LLGO Patientinnen von der Gesamtpopulation, konnte folgendes bezüglich der Prognose festgestellt werden: Das mediane OS zwischen den beiden Gruppen zeigte in dieser Analyse keine signifikanten Unterschiede ($p=0,834$) und das mediane PFS war in der OBE-Gruppe sogar kürzer mit 21 Monaten vs. 33 Monaten in der kein-OBE Gruppe ($p=0,003$). Auch ein isolierter Blick auf das mediane OS bei nur R0 oder R1 operierten Patientinnen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der OBE und kein-OBE Gruppe ($p=0,457$ oder $p=0,192$).

Bei einem gegensätzlichen Vergleich mit den Prognosedaten des OBE aus Tabelle 6 und 7 wurde aus der Gruppe der nicht-LLGO Patientinnen die Frauen mit „ausgedehntem Befall“ in der kein-OBE Population ($n=17$) isoliert betrachtet: Es konnte ein deutlich reduziertes medianes OS festgestellt werden mit einem medianen OS von 26 Monaten (KI 95% 13,3-28,6) und einem medianen PFS von 18 Monaten (KI 95% 11,2-24,9), welches bei einem OBE bei 59 Monaten (medianes OS) und 21 Monaten (medianes PFS) lag (vgl. Tab. 6,7).

Es fanden 4,2% operative Interventionen an der Gallenblase (11/261), 8% an der Leber (21/261), 4,2% an der Milz (11/261: 7/11 Splenektomie, 2/11 Milzpol, 2/11 Teilresektion Milz), 3,4% am Magen (9/261: 5/9 Magenrückwand, 1/9 Magenvorderwand, 2/9 atypische Magenresektion, 1/9 distale Gastrektomie), 1,5% am Pankreas (4/261: 3/4 Pankreasschwanz, 1/4 Pankreaskopf), 13,8% an Teilen des Omentum minus (36/261), 1,1% am muskulären Anteil Diaphragma (3/261) statt. In 10,3% der Fälle erfolgte eine Intervention am Colon transversum (27/261), in 55,2% der Fälle eine Deperitonealisierung des Zwerchfells (144/261) bei dem beobachteten Kollektiv zwischen 2014 und 2019. In der Schlussfolgerung fanden innerhalb der 160 OBE 144 Eingriffe (90%) am Diaphragma statt: Von dieser Gruppe konnten 143 Patientinnen nach dem postoperativen R-Status unterteilt werden: Eine Komplettresektion (R0) gelang in 60,1% (86/143), eine R1-Resektion in 28,7% (41/143) und eine R2-Resektion in 11,2% (16/143) der Fälle.

In der univariaten Analyse einzelner Komponenten des OBE war die Deperitonealisierung des Diaphragmas die einzige Intervention mit einem signifikant verlängertem medianen OS ($p=0,026$). Die in der Gesamtzahl 256 evaluierten einzelnen Eingriffe im Oberbauch zeigten im Blick auf das mediane OS einen Trend zu einem kürzeren medianen Überleben in jeder anderen OBE-Intervention (Tabelle 8).

Mit Fokus auf das PFS verkürzen einzelne Komponenten sogar das mediane PFS signifikant, wie Interventionen am Omentum minus ($p=0,011$) oder am Pankreas ($p=0,011$). Andere Eingriffe wie an der Leber und Milz zeigten ein nicht signifikantes verbessertes medianes PFS um jeweils fünf und drei Monate (Tabelle 9). Auch die das mediane OS verbessernde Deperitonealisierung des Zwerchfells hat keinen Einfluss auf das mediane PFS (keine Deperit. Diaphr.: 23 Monate vs. Deperit.: 22 Monate ($p=0,35$)), beobachtet man aber die Zeiten wieder isoliert in der Subgruppe FIGO IIIC, so verlängert sich hingegen durch einen Eingriff am Zwerchfell der Zeitraum bis zum Erstrezidiv der Patientinnen (keine Deperit. Diaphr.: 19 Monate vs. Deperit.: 24 Monate ($p=0,464$)). Auch bei alleiniger Analyse der Milzinterventionen bei ausschließlich Patientinnen mit FIGO IIIC Stadium ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede im medianen OS (keine: 59 Mon. vs. Milzintervention: 56 Mon. ($p=0,52$)).

Insgesamt gingen viele dieser Eingriffe nicht mit einem verbesserten Resektionsstatus einher (Tabelle 10): Dieses ist bei Eingriffen am Colon transversum ($p=0,012$) oder dem Omentum minus ($p=0,001$) signifikant erkennbar. Operationen am Colon transversum ($p=0,397$) oder dem Omentum minus ($p=0,649$) korrelierten nicht mit einem höheren FIGO Status (III vs. IV). Beobachtet man den R-Status in der Zwerchfeldeperitonealisierung-Gruppe vs. keiner Intervention, so ergab sich ein R0 von 60,1% (86/143) vs. 50,4% (58/115), R1 von 28,7% (41/143) vs. 16,5% (19/115) und R2 von 11,2% (16/143) vs. 33% (38/115), was hochsignifikant war ($p<0,001$).

Tabelle 8. Prognostische Merkmale einzelner Komponenten des Oberbaucheingriffes (OB) bei der gesamten Studienpopulation (n=261) hinsichtlich des *overall survival* (OS) in Monaten mit *log rank test* (p-Wert) inklusive hazard ratio des Versterbens (HR); Deperitonealisierung des Diaphragma (Deperit. Diaphr.), Colon transversum (c. transversum), Omentum minus (Om. minus)

OB-Eingriffe	(n=261)	Medianes OS	SD	p-Wert	hazard ratio	p-Wert
Deperit. Diaphr.	N 45% (117)	45	6,007	0,023	0,576	0,026
	J 55% (144)	59	-			
Diaphragma	N 99% (258)	59	8,227	0,933	0,991	0,993
	J 1% (3)	-	-			
Leber	N 92% (240)	59	8,664	0,551	0,759	0,554
	J 8% (21)	56	-			
Milz	N 96% (250)	63	-	0,067	2,484	0,079
	J 4% (11)	29	15,969			
Gallenblase	N 96% (250)	59	8,251	0,157	1,907	0,167
	J 4% (11)	30	13,525			
Pankreas	N 98% (257)	59	8,17	0,74	1,392	0,743
	J 2% (4)	29	-			
Magen	N 97% (252)	59	8,189	0,821	1,176	0,822
	J 3% (9)	-	-			
C. transversum	N 90% (234)	63	5,272	0,078	1,815	0,085
	J 10% (27)	30	6,508			
Om. minus	N 86% (225)	63	5,261	0,133	1,64	0,14
	J 14% (36)	29	2,084			

Tabelle 9. Prognostische Merkmale einzelner Komponenten des Oberbaucheingriffes (OB) bei der gesamten Studienpopulation (n=261) hinsichtlich des medianen *progressionsfreien survival* (PFS) in Monaten *log rank test* (p-Wert) inklusive hazard ratio des Versterbens oder Rezidivs (HR); Deperitonealisierung des Diaphragma (Deperit. Diaphr.), Colon transversum (c. transversum), Omentum minus (Om. minus)

OB-Eingriffe	(n=261)	Medianes PFS	SD	p-Wert	hazard ratio	p-Wert
Deperit. Diaphr.	N 45% (117)	23	3,584	0,314	1,174	0,352
	J 55% (144)	22	1,298			
Diaphragma	N 99% (258)	22	1,275	0,291	0,37	0,322
	J 1% (3)	24	-			
Leber	N 92% (240)	21	1,138	0,408	0,79	0,42
	J 8% (21)	26	1,119			
Milz	N 96% (250)	22	1,185	0,276	1,421	0,289
	J 4% (11)	25	3,59			
Gallenblase	N 96% (250)	22	1,245	0,666	0,674	0,05
	J 4% (11)	24	7,356			
Pankreas	N 98% (257)	22	1,164	0,011	3,955	0,02
	J 2% (4)	13	5,715			
Magen	N 97% (252)	22	1,209	0,48	0,491	0,036
	J 3% (9)	19	1,065			
C. transversum	N 90% (234)	23	1,293	0,075	1,553	0,084
	J 10% (27)	19	1,07			
Om. minus	N 86% (225)	23	1,296	0,011	1,765	0,015
	J 14% (36)	18	0,763			

Tabelle 10. Merkmale einzelner Komponenten des Oberbaucheingriffes (OB) bei der gesamten Studienpopulation (n=261) hinsichtlich des kompletten Resektionsstatus (R0-Status) mit Test nach chi Quadrat; Deperitonealisierung des Diaphragma (Deperit. Diaphr.), Colon transversum (c. transversum), Omentum minus (Om. minus)

OB-Eingriffe	(n=261)	R0-Status	p-Wert
Deperit. Diaphr.	N 45% (117)	50,40%	<0,001
	J 55% (144)	60,10%	
Diaphragma	N 99% (258)	55,30%	0,301
	J 1% (3)	100%	
Leber	N 92% (240)	54%	0,321
	J 8% (21)	71%	
Milz	N 96% (250)	55,90%	0,444
	J 4% (11)	55%	
Gallenblase	N 96% (250)	55,50%	0,614
	J 4% (11)	63,60%	
Pankreas	N 98% (257)	55,90%	0,969
	J 2% (4)	50,00%	
Magen	N 97% (252)	56,60%	0,38
	J 3% (9)	33,30%	
C. transversum	N 90% (234)	58,20%	0,012
	J 10% (27)	34,60%	
Om. minus	N 86% (225)	58,10%	0,001
	J 14% (36)	41,70%	

Die Ergebnisse der UKE-Studie bezüglich der prozentualen Verteilung von Eingriffen im Oberbauch wurden in Tabelle 11 aufgeschlüsselt und mit Verteilungen aus anderen Studien verglichen: Interessanterweise bildet die Deperitonealisierung des Diaphragmas auch in den Studien von Chi et al. (2009), Eisenkop et al. (2003) und Harter et al. (2019) den Hauptpfeiler des OBE (Chi et al., 2009, Eisenkop et al., 2003, Harter et al., 2019). Auffällig ist, dass die Anteile von einzelnen Eingriffen innerhalb der OBE stark zwischen den Studien variieren: So wurden in einer Studie bei 47% (120/256) aller OBEs u.a. eine Splenektomie durchgeführt (Kang et al., 2011), während in der UKE Studie in 3% (7/261) der Fälle bei einem OBE eine Splenektomie durchgeführt wurde. Mögliche Begründungen für die unterschiedliche Verteilungen werden in der Diskussion (Kapitel 5.2) weiter erörtert.

Tabelle 11. Vergleich der Eingriffsraten im Oberbauch mit modifizierten UKE Daten (1) Gesamtkollektiv (FIGO III-IV) mit adjuvanter und neoadjuvanter Therapie (2) FIGO IIIC-IV (3) nur FIGO IIIC (4) nur primäre Operation (5) Splenektomie +/- Pankreasschwanzresektion (6) gekoppelt mit Resektion der Porta hepatis (7) FIGO IIB-IV, makroskopisch tumorfreie Resektion, klinisch und radiologisch unauffällige Lymphknoten, nur ECOG 0-1, keine neoadjuvante Therapie (8) partielle Pankreatektomie (Peritonektomie Diaphragma = Peritonektomie Diaphr., Resektion Colon transversum = Resektion C. transv., Oberbaucheingriff = OBE, Pankreasschwanzresektion= Pankreasschwanzresekt.) (Chi et al., 2009, Eisenkop et al., 2003, Kang et al., 2011, Harter et al., 2019)

Studie	UKE 2021	Chi 2009 ²	Eisenkop 2003 ³	Kang 2011	Harter 2019 ⁷
	(n=261) ¹	(n=210) ⁴	(n=408) ⁴	(n=256)	(n=647)
OBE Interventionen					
Peritonektomie Diaphr.	55% (144)	35% (73)	38% (155)	35% (89)	57% (369)
Leberteileresektion	8% (21)	6% (13)	XX	7% (17)	8% (55)
Splenektomie	3% (7)	12% (26)	7% (30) ⁵	47% (120)	18% (118)
Cholezystektomie	4% (11)	5% (10)	XX	5% (13) ⁶	XX
Pankreasschwanzresekt.	1% (3)	4% (9)	XX	5% (13)	2% (14) ⁸
partielle Gastrektomie	3% (9)	XX	XX	1% (2)	XX
Resektion C. transv.	10% (27)	XX	3,4% (14)	XX	XX

In Tabelle 12 wird der prozentuale Anteil des erzielten R0-Status dargestellt, wenn entsprechende Intervention im Oberbauch Anteil an der OBE hatte. Das mediane OS gibt dabei das mediane Überleben entsprechender Gruppe in Monaten an. Für den prozentualen Anteil der R0-Quote, sowie das mediane OS wurden nun vergleichbare Studien in die Tabelle eingebettet (Cliby et al., 2004, Tsolakidis et al., 2010, Dowdy et al., 2008, Bacalbasa et al., 2015b, Magtibay et al., 2006, Eisenkop et al., 2006, Kehoe et al., 2009, Bristow et al., 2008). Einzelne Werte anderer Studien wurden der Übersicht halber in eine *range* zusammengefasst. Parallelitäten und Differenzen zwischen der UKE Studie und den Vergleichsstudien werden in der Diskussion (Kapitel 5.2) weiter besprochen.

Tabelle 12. Vergleich der Interventionen im Oberbauch hinsichtlich R0-Rate und medianem OS mit UKE Daten und vergleichenden anderen Studien und zugehörigen abweichenden Einschlüssen: (a) Cliby 2004 (FIGO III-IV), (b) Tsolakidis 2010 (FIGO IIIB-IV), (c) Dowdy 2008 (primäre und sekundäre Operation mit FIGO IIIC-IV), (d) Bacalbasa 2015 (neoadjuvante Patientinnen inkludiert, FIGO IIIC-IV), (e) Magtibay 2006 (FIGO I-IV), (f) Eisenkop 2006 (nur FIGO IIIC), (g) Kehoe 2009 (FIGO IIIC-IV), (h) Bristow 2008 (FIGO IIIC-IV) *nur Splenektomien inbegriffen, ** nur Pankreasschwanzresektionen inbegriffen (Monate = Mon., Peritonektomie Diaphragma = Peritonektomie Diaphr., Resektion Colon transversum = Resektion C. transv., Oberbaucheingriff = OBE) (Cliby et al., 2004, Tsolakidis et al., 2010, Dowdy et al., 2008, Bacalbasa et al., 2015b, Magtibay et al., 2006, Eisenkop et al., 2006, Kehoe et al., 2009, Bristow et al., 2008)

	R0-Status (%)		Medianes OS (Mon.)	
	UKE	Vergleich	UKE	Vergleich
OBE Interventionen				
Peritonektomie Diaphr.	60,1	43,0-86,0 ^{a,b,c}	59,0	42,0-59,0 ^{b,c}
Leberteileresektion	71,0	80,0 ^d	56,0	15,6 ^d
Milzreingriff	55,0	9,0 ^{e*}	29,0	21,6-56,4 ^{e,f*}
Pankreasresektion	50,0	53,0 ^{g**}	29,0	XX
Resektion C. transv.	34,6	33,0 ^h	30,0	68.3 ^h

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

Eine Stärke dieser Arbeit ist die Größe des analysierten Patientinnenkollektivs von insgesamt n=261 Patientinnen. Es existieren bis heute wenige Studien mit vergleichbar großer Population eines spezialisierten Zentrums im Hinblick auf operative Eingriffe im Oberbauch. Zudem zeichnet sich die Studie durch ein homogenes Gesamtkollektiv aus, doch insbesondere durch hohe Anzahl der Patientinnen im FIGO IIIC Stadium (n=138) findet sich eine sehr homogene Subgruppe (vgl. Tab. 2), mit der sich auch prognostische Aussagen tätigen lassen konnten. Außerdem sind viele der in Vergleich gezogenen Studien deutlich älter, sodass, vor dem Hintergrund der verbesserten operativen Techniken und des perioperativen Managements, eine erneute Prüfung von OBE bei AEOC hinsichtlich der Prognose notwendig erscheint. Nicht viele Studien haben ihre Studiengruppe mit der Definition von R0 als optimales Resektionsergebnis beobachtet, welches heute allerdings Standard sein sollte, da dies im Hinblick auf die Operation der mit Abstand wichtigste prognostische Faktor ist (Chang et al., 2013, du Bois et al., 2009b, Eisenkop and Spirtos, 2001). Außerdem hatten einige Studien methodisch die retrospektiv zu untersuchenden Kohorten zeitlich getrennt untersucht, sodass Ergebnisse ältere Daten in die Gruppe der kein-OBE flossen (Eisenhauer et al., 2006, Chi et al., 2009). Eine weitere Leistung dieser Arbeit ist die breite Aufschlüsselung der operativen Eingriffe in einzelne Bestandteile (vgl. Tab. 4), sodass ein transparenteres Bild des Gesamtkollektivs entsteht und neue mögliche Zusammenhänge erkannt werden können. Zudem beobachtet diese Analyse Patientinnen aus der Regelversorgung ohne durch Ausschlusskriterien wie Komorbiditäten die Studienergebnisse und damit die Prognose zu verzerren (du Bois et al., 2009a). Dies schränkt zwar die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ein, müsste aber die Prognose realitätsgetruer aus dem Krankenhausalltag wiedergeben.

Ein limitierender Faktor der vorgelegten Arbeit ist die monozentrische und retrospektiv erfolgte Datenanalyse. Außerdem schränkt die Heterogenität der kein-OBE Gruppe die statistische Aussagekraft dieser Arbeit ein, welches detailliert in der Diskussion der Ergebnisse erläutert wird (Kapitel 5.2). Aufgrund des retrospektiven Ansatzes und des kürzeren *follow-up* Zeitraumes konnte das Fehlen von Werten zu den einzelnen Variablen bezüglich der Prognose nicht verhindert und ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Bei 14% der Patientinnen (37/261) lag kein *follow-up* vor, sodass zwar die Aussagekraft des medianen OS und PFS geringer war, aber aufgrund des dokumentierten Resektionsstaus kein Ausschluss aus der Studie stattfand. Zudem erschwert die unterschiedliche Gruppengröße (kein-OBE mit 39% (101/261) vs. OBE mit 61% (160/261)) die Übersichtlichkeit der Ergebnisse und die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Außerdem ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien insofern limitiert, als dass die hier festgelegte Definition des Oberbaucheingriffes trotz ausgiebiger Literaturrecherche in keiner anderen Studie gefunden werden konnte. Die erhobenen Endpunkte (Resektionsstatus, medianes PFS und OS) hingegen decken sich mit der Mehrheit der Studien. Daraus ergibt sich allerdings der Vorteil, dass in dieser Studie durch Analyse der einzelnen Parameter hinsichtlich der Prognose eine Aussage über die Gründe für die prognostischen Änderungen getroffen werden kann.

Des Weiteren wurde in der Methodik die Kategorie der nicht-LLGO definiert, in welche behandelte Patientinnen ohne Entfernung der Adnexen oder des Uterus fielen. Im Umkehrschluss wäre damit eine LLGO jede andere Operation, welche mindestens eine Hysterektomie oder Adnektomie beinhaltet. Da aber *per definitionem* der FIGO III Status einen Nachweis einer Tumoraussaat außerhalb des kleinen Beckens oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen beschreibt, kann eine alleinige Entfernung der Adnexen oder des Uterus bei einem AEOC nicht als leitliniengerecht angesehen werden (Prat and Oncology, 2014).

Dementsprechend gehören noch weitere operative Interventionen in die Versorgung eines AEOC, um von einer LLGO sprechen zu können. Allerdings gibt die aktuelle S3-Leitlinie keine genaue Auflistung aller Interventionen, um von einer LLGO auszugehen, sondern die konsensbasierte Empfehlung, dass das Ziel einer Operation die vollständige Tumorresektion sei (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021). Beispielsweise könne bei einem Befall von Darmabschnitten dessen Entfernung erforderlich sein, was im Umkehrschluss bedeutet, dass bei jeder Patientin eine individuelle Bewertung der Operation notwendig sei für die Definition einer LLGO. Außerdem hätte man für diese Studie eine Aufschlüsselung der tumorbefallenen Organe ausarbeiten müssen, welches technisch nicht möglich war und zu den größeren Schwächen dieser Arbeit gehört (siehe Kapitel 5.2). Die unscharfe Definition der LLGO ist aber nicht weiter wichtig, weil der Fokus der Diskussion auf den nicht-LLGO liegt, welche im folgenden Kapitel einen Erklärungsansatz bieten sollen, warum die kein-OBE Gruppe eine entscheidend schlechtere Prognose hatte.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In den letzten Jahren haben Fortschritte in operativen Techniken und in der medikamentösen Therapie, insbesondere im Rahmen der Implementierung der VEGF- und PARP-Inhibitoren, erfolgreich zu einer verbesserten Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom beigetragen (Ray-Coquard et al., 2019, Oza et al., 2015b). Trotzdem stellt die Operation nach wie vor den wesentlichen therapeutischen Bestandteil dar: Das Ziel einer Operation eines AEOC sollte die Entfernung aller makroskopischen Tumorreste sein (Bristow et al., 2002, du Bois et al., 2009a, Burges and Schmalfeldt, 2011). Ein Vergleich mit anderen Studien ist zum einen limitierend, da in der UKE Studie auch Patientinnen (n=41) eingeschlossen waren, die vor der Operation eine Chemotherapie erhalten hatten. Zum anderen haben viele Studien unterschiedliche Einschlusskriterien, wie den FIGO

Status oder sekundäre Operationen, welche in Subgruppenanalysen nicht mehr auseinanderdividiert wurden (Chi et al., 2009, Eisenkop et al., 2003). Auch Patientinnen mit primären Peritonealkarzinomen wurden oftmals eingeschlossen, welches in der UKE-Studie nicht durchgeführt wurde.

Die allgemeinen Charakteristika bezüglich histologischer Verteilung, *Grading* und *Staging* nach der FIGO Klassifikation unterschieden sich nur in geringen Ausmaß voneinander, worauf hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Ein besonders wichtiger ermittelter Faktor dieser Arbeit war die Rate an Komplettresektion, welche im Verlauf dieser Diskussion noch mehrmals aufgegriffen wird. In einer Analyse von Daten der Qualitätssicherung Ovar (QS-OVAR), einem Netzwerk von freiwillig teilnehmenden Kliniken in Deutschland, konnte eine durchschnittliche R0-Rate von 50,7%, eine R1-Rate von 28,8% und eine R2 Rate von 20,5 im Jahr 2016 ermittelt werden (Bois et al., 2020a). Im Vergleich konnte die UKE-Studie bessere Resektionsraten vorweisen (R0: 55%, R1: 23%, R2: 21%). Die Ergebnisse lassen sich besonders gut Vergleichen, da beide Analysen Daten aus der Versorgung erfassen und nicht aus Studienkollektiven kommen, wie beispielsweise bei der CHORUS (aus Großbritannien) oder SOLO-1-Studie (überwiegend aus den USA), die R0-Raten von 17% und 47% ermittelt haben (Kehoe et al., 2015, Moore et al., 2018). Wahrscheinlich wäre im gesamtdeutschen Vergleich ein noch größerer Unterschied erkennbar, da nur freiwillig teilnehmenden Zentren mit einer anzunehmenden höheren Expertise ihre Daten bereitgestellt haben.

In der Auswertung der präoperativen Charakteristika war auffällig, dass besonders das FIGO IIIC Stadium signifikant häufiger mit einem OBE behandelt wurde (kein-OBE 41% vs. OBE 61% ($p=0,002$)) als alle anderen Stadien. In den Stadien IIIA und IIIB ergab sich hingegen ein Trend zu kein-OBEs. Diese Daten sind allerdings wenig überraschend, wenn man im Vergleich mit Tabelle 1 (Kapitel 2.4.2) die Definitionen der jeweiligen FIGO Klassifikationen betrachtet: Ab FIGO IIIC finden sich intraoperativ makroskopisch (>2cm) extrapelvine Beteiligungen außerhalb des kleinen Beckens. Diese Beteiligungen zeigen sich meistens im Rahmen einer Ausbreitung am Peritoneum des Zwerchfells, welche bei Interventionen gemäß der Methodik dieser Arbeit als OBE definiert wurde. Dies deckt sich auch mit der Tatsache, dass bei Aufschlüsselung aller OBE-Interventionen die Mehrzahl (87,5% (144/160)) einen operativen Eingriff am Zwerchfellperitoneum beinhalteten. Die Beobachtung, dass mit steigendem FIGO *Score* die Anzahl radikaler Operationen (u.a. OBEs) zunimmt, konnte bereits festgestellt werden (Horowitz et al., 2015).

Signifikante Tendenzen für eine höhere Eingriffsrate am Oberbauch zeigten sich ebenso bei den Histologien: So wurde bei einem HGSC signifikant häufiger ($p=0,004$) ein OBE durchgeführt als bei anderen histologischen Befunden, während bei der Tumorphistologie LGSC vorwiegend mit kein-OBE behandelt wurden. Auch diese Beobachtungen lassen sich mit dem in Kapitel 2.2.1. erläuterten Karzinogenesemodell erklären: Während das LGSC dem Typ I nach Shih Ie und Kurmann (2010) zuzuordnen ist, gehört das HGSC zu der Typ II Gruppe. Typ I zeigt in der Klinik sich oft auf das Ovar begrenzt und in früheren weniger peritoneal ausgebreiteten Stadien als der Typ II. Der häufigere Typ II (mit dem HGSC) hingegen präsentiert durch sein aggressives *per continuatam* Wachstum orientierend an peritonealen Strukturen sich intraoperative öfter durch Beteiligung des Zwerchfells, womit auch hier ein OBE gerechtfertigt wäre (Kurman and Shih Ie, 2010). Aufgrund der geringen Fallzahlen und unterschiedlichen Tumorbiologie der anderen histologischen Subtypen wurde von Aussagen diesbezüglich Abstand genommen.

Da besonders die Metastasierung entlang des Zwerchfells Grund für den häufig auftretenden malignen Aszites ist, kann auch das erhöhte Risiko eines OBE bei Aszitesmengen über 500mL erklärt werden. Aszitesmengen über 500mL fanden sich in 59% (154/261) des Gesamtkollektivs. In einer anderen Studie (FIGO IIB-IV) lag dieser Wert bei 50% (du Bois et al., 2009a). Auch die Assoziationen zwischen Oberbauchbefall des AEOC und Aszitesvolumen ($p<0,001$) konnten in einer weiteren Analyse festgestellt werden (Zivanovic et al., 2008) wie auch in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen OBE und >500mL Aszites entdeckt wurde ($p=0,001$). Die schlechtere Prognose durch eine Aszitesmenge über 500mL, wie sie in der du Bois Studie (2009) analysiert wurde, bzgl. medianen OS mit einer HR von 1,36 und medianes PFS mit einer HR von 1,28 (du Bois et al., 2009a), konnte auch in der UKE Studie nachvollzogen werden (medianes OS: HR 1,45 und medianes PFS: HR 1,26).

In der Analyse der Daten ließ sich zudem ein Zusammenhang zwischen dem FIGO Status der AEOC Patientinnen und der R0-Rate beobachten: Während bei Patientinnen mit FIGO III die R0-Quote bei 61% (108/177) lag, zeigte sich in der FIGO IV Gruppe eine signifikant geringere Quote von 39% (25/64). Da aus der UKE Studie auch abhängig vom Resektionsstatus unterschiedliche Prognosen für das mediane PFS und OS für die Gesamtpopulation abgeleitet werden konnten (medianes PFS R0: 26 Mon. vs. R1: 17 Mon. vs. R2: 15 Mon. und medianes OS R0: >65 Mon. vs. R1: 63 Mon. vs. R2: 21 Mon.), liegt die Schlussfolgerung nahe, dass das FIGO Stadium bei Erstdiagnose auch prognoseentscheidend ist, indem das Stadium die Wahrscheinlichkeit des Resektionsstatus beeinflusst. Diese Beobachtung lässt sich auch vereinbaren mit zahlreichen Studien (Chang et al., 2013, Wimberger et al., 2007): So beobachtete man ein 10-Jahres-Überleben bei FIGO III in 21% und bei FIGO IV in 5% der Fälle (Jelovac and Armstrong, 2011). Auch in der explorativen Analyse von 3 prospektiven randomisierten Studien (AGO-Ovar 3, 5, 7) konnte zwischen den Gruppen: FIGO IIIC-

IV und FIGO IIB-IIIB eine höhere *hazard ratio* im medianen PFS (HR 1,46 (KI 95% 1,3-1,6)) und mediane OS (HR 1,45 (KI 95% 1,2-1,6)) festgestellt werden (du Bois et al., 2009a). In der UKE Studie wurde im Unterschied die HR des FIGO IV Stadiums im Vergleich zu FIGO III Stadien beurteilt, welche aber zu ähnlichen Ergebnissen kam: Die HR für das mediane PFS lag bei 1,7 (KI 95% 1,2-2,5) und für das mediane OS bei 2,15 (KI 95% 1,2-3,7) (siehe Tab. 6 und 7).

Von besonderer Bedeutung für die Prognose ist der Resektionsstatus der Patientinnen mit AEOC: Die Studie von Chi et al. (2009) konnte zeigen, dass unter Einschluss der OBE eine bessere zytoreduktive Operation erfolgen konnte (Chi et al., 2009). Es wurden über 350 Patientinnen (FIGO IIIC-IV) in zwei zeitlich getrennten Gruppen untersucht. Chi et al. (2009) konnte durch die Einführung des radikaleren *Debulking* (1996-99 0% vs. 2000-04 38%) einen signifikanten Anstieg der R0-Resektionsrate von 11% (19/168) auf 27% (57/210) erkennen ($p < 0,001$). Auch die UKE Studie lässt in der Gesamtpopulation eine R0-Rate von 55% (144/261), welche leicht gehäuft in der OBE Gruppe (57% 91/144) zu finden war ($p = 0,49$). Zwar konnten im Gesamtkollektiv bei alleiniger Analyse der R0-Verteilung zwischen OBE und kein-OBE Gruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, doch verfolgt man nun die Zahlen der R1 und R2-Resektionen, so lässt sich ein signifikanter *Shift* der Verteilungen durch einen OBE von R2 auf R1 feststellen (vgl. Tab. 3): Die Rate an R2-Resektionen war bedeutend häufiger in der nicht OBE-Gruppe ($p < 0,001$). Dies liegt aber unter anderem daran, dass viele nicht-LLGO (OBE: 3% (5/160) vs. kein-OBE: 25% (25/101) ($p < 0,001$)) in der kein-OBE Kohorte zu finden waren. Man könnte also schlussfolgern, dass durch einen OBE Patientinnen, die sonst postoperativ einen R2-Status gehabt hätten, dank eines OBE nun mit einem R1-Status eine deutlich bessere Prognose haben werden.

Dazu muss man hinzufügen, dass generelle Vergleiche zwischen den beiden vordefinierten Gruppen schwierig sind: Dies liegt zum einen daran, dass die OBE Gruppe mit 61% (160/261) größer war als die kein-OBE Gruppe, was die Ablesbarkeit entsprechender Tabellen (Tab. 2,3,4) erschwerte. Zum anderen ist die kein-OBE Gruppe sehr heterogen: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus teilweise inoperablen Patientinnen, die aufgrund eines intraoperativ ausgedehnten Befundes (und möglicherweise weiteren Faktoren wie Komorbiditäten, Patientenwunsch etc.) nicht im Oberbauch operiert werden konnten und dementsprechend eine schlechtere Prognose hatten. Dieses Element lässt sich besonders in Tabelle 3 erkennen: Die nicht-LLGO Patientinnen waren größtenteils in diesem Raster aufgrund von inoperablen Befunden mit 72% (21/29) und 81% von den inoperablen Patientinnen (17/21) waren signifikant häufiger in der kein-OBE Gruppe vertreten. Diese Gruppe konnte nicht im Oberbauch operiert werden.

Ein anderer, weitaus größerer Anteil der kein-OBE Gruppe, sind Frauen mit einem AEOC, die wegen der geringeren Tumorausdehnung nicht im Oberbauch operiert werden müssen. Diese Patientinnen sind folglich prognostisch besser aufgestellt. An mehreren Punkten dieser Arbeit ist diese Entwicklung

zu beobachten: Beispielsweise haben AEOC Patientinnen (Tab. 10), die keine Entfernung des Zwerchfellperitoneums bekommen haben, mit 50,4% einen vergleichbaren R0-Status wie Frauen mit Intervention – bedeutet in der Schlussfolgerung, dass bei diesem Kollektiv kein Befall des Zwerchfellperitoneums vorgelegen haben kann oder der postoperative Residualtumor falsch eingeschätzt wurde. Diese Heterogenität sorgt für eine statistische Verzerrung und ihr folgt eine kritische Hinterfragen der Ergebnisse. Auch bei niedrigeren Tumorstadien (FIGO IIIA, IIIB), beim *G1-Grading*, sowie dem LGSC ließen sich signifikante Häufungen in der kein-OBE Gruppe feststellen. Wie in der Einleitung bereits angesprochen, sind all diese Faktoren prognostisch günstig (du Bois et al., 2009a, Plaxe, 2008) für den Krankheitsverlauf, da eine komplette Resektion realistischer ist. Diese verbesserte Prognose erschwert aber dementsprechend den Vergleich der kein-OBE Gruppe mit der OBE Gruppe.

Für dieses methodische Problem gibt es keine zufriedenstellende Lösung: Eine isolierte Betrachtung der LLGO Patientinnen würde dafür sorgen, dass notwendige OBEs verglichen werden mit kein-OBE, bei denen ein Eingriff im Oberbauch meistens nicht nötig war. Eine isolierter Vergleich der OBEs mit kein-OBEs, die aufgrund eines ausgedehnten Befundes nicht möglich waren, wäre am sinnvollsten, weil hier von einem Oberbauchbefall ohne Intervention ausgegangen werden kann. Allerdings können hier auch andere prognosemindernde Faktoren, wie Alter und Komorbiditäten, eine Verzerrung möglich machen und andererseits ist diese Gruppe (n=17) sehr klein, um statistische Aussagen treffen zu können. Da dieses Verfahren trotzdem dem idealen Vergleich am nächsten kommt, wurde im Rahmen der Ergebnisse teilweise diese Subgruppe mit den OBE verglichen. Wie erwartet war sowohl das mediane OS als auch PFS in dieser Subgruppe deutlich vermindert mit 26 und 18 Monaten im Abgleich zur OBE Gruppe mit 59 und 21 Monaten. Eine andere Möglichkeit des besseren Vergleiches war eine isolierte Auswertung der FIGO IIIC Gruppe, welche insbesondere für prognostische Aussagen dieser Arbeit im Verlauf durchgeführt wurde. In der FIGO IIIC Kohorte konnte, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv OBE, ein nicht signifikanter Vorteil im medianen PFS durch einen OBE beobachtet werden (kein-OBE: 19 Mon. vs. OBE: 23 Mon.) und auch das Sterberisiko HR lag in der FIGO IIIC Gruppe durch einen OBE noch niedriger (Gesamt OBE: 0,6 vs. FIGO IIIC OBE: 0,39). Da sich die Verhältnisse in isolierter Betrachtung der FIGO IIIC Gruppe ändern und in der kein-OBE Gruppe signifikant häufiger prognostisch günstige Stadien (FIGO IIIA, IIIB) beobachtet wurden sowie die Tatsache, dass prognostisch schlechter aufgestellte FIGO IV Patientinnen tendenziell häufiger einen OBE erhielten, könnte dies ein Grund für die unterschiedliche PFS Prognose in der Gesamtkohorte OBE sein. Weil aber das PFS in der Nachsorge nicht standardisiert erfasst werden kann, ist die prognostische Aussagekraft dieses Parameters, im Vergleich zum OS, deutlich vermindert. Zudem lag in der isolierten FIGO IIIC Analyse die R0-Rate deutlich höher durch einen OBE (OBE 59% vs. kein-OBE 40%) und die prognostisch schlechte R2-Rate deutlich niedriger (OBE 10% vs. kein-OBE 45%). Besonders die FIGO IIIC Gruppe scheint von

einem Oberbaucheingriff bei Befall prognostisch zu profitieren, insbesondere durch den dadurch ermöglichten signifikanten *Shift* zu weniger R2-Raten.

Der ideale Lösungsansatz zur Evaluation des *Benefit* eines OBE wäre eine vorherige Evaluation der befallenen Strukturen, um auf Basis dieser Daten die Raten an operativen Eingriffen zu ermitteln und prognostische Aussagen tätigen zu können. Eine ähnliche Strategie verfolgte Horowitz et al. (2015), indem er präoperativ die Patientinnen anhand eines eigens entworfenen *Disease Score* in Gruppen einteilte. Allerdings geht aus diesem Score auch keine genaue Angabe der Lokalisation hervor, sondern nur ein Punktwert, der auf subjektiven Punktevergaben für spezielle *Procedere* vergeben wurde (Bsp.: Rektosigmoidektomie mit Re-Anastomose = drei Punkte). Außerdem bezogen sich die *Scores* nicht nur auf Eingriffe am Oberbauch (Horowitz et al., 2015).

In dieser Studie würde sich dies als schwierig gestalten, da insbesondere bei Operationsabbrüchen mit einer unpräzisen Dokumentation bzw. Inspektion zu rechnen wäre: Beispielsweise würde keine komplette Mobilisierung der Leber stattfinden bei einem schon als inoperabel diagnostizierten AEOC (auch in Anbetracht möglicher vermeidbarer Komplikationen siehe Kapitel 2.5.4.2), sodass ein Befall des Zwerchfellperitoneums nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann (Kehoe et al., 2009). Da ein CT nur eine eingeschränkte Aussagekraft insbesondere für kleine Tumorabsiedlungen hat (Kapitel 2.3.2), wäre eine Ableitung aus radiologischen Befunden auch nicht sicher möglich gewesen (Jayson et al., 2014).

Eine andere Methode haben Chi et al. (2009) gewählt: Durch ein zeitlich versetzten Vergleich von Operationsergebnissen und Prognosen konnte hier eine korrektere Lösung gefunden werden (Chi et al., 2009). Allerdings sind auch hier mögliche Effekte eines verbesserten perioperativen Managements und einer optimierten medikamentösen Therapie im zweiten beobachteten Zeitraum als Störfaktoren vollständig auszuschließen. Für die UKE-Studie wäre diese Methode allerdings nicht möglich, da schon zu den früheren Zeitpunkten der Beobachtungsperiode regelmäßig OBE angewendet wurden und durch die aktuelle Implementierung der PARP- und VEGF-Inhibitoren die Verzerrungen weitaus größer wären (Ledermann et al., 2012, Perren et al., 2011).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die bereits allgemein bekannten Faktoren der Prognose, welche in der Einleitung bereits erläutert wurden.

Bezüglich des FIGO Stadiums waren sowohl das mediane PFS (FIGO III 24 Mon. vs. FIGO IV 16 Mon.) als auch das mediane OS (FIGO III 59 Mon. vs. FIGO IV 30 Mon.) verbessert in einer FIGO III Situation, was in den Kontext bereits bestehender Veröffentlichungen passt: So zeigte die UKE Studie, dass Patientinnen mit FIGO Stadium IV vs. III Patientinnen ein signifikant erhöhtes Progressionsrisiko haben (HR 1,7 (95% KI 1,2-2,5)). Zwar inkludierten die Autoren um du Bois et al. (2009a) auch weniger fortgeschrittenere FIGO Stadien, doch die Ergebnisse zeigten ähnliche Tendenzen: medianes PFS FIGO IIIC-IV vs. FIGO IIB-IIIB (HR 1,46 (KI 95% 1,3-1,6)) (du Bois et al., 2009a).

Das Sterberisiko in der Patientinnenkohorte mit FIGO Stadium IV war im Vergleich zu FIGO Stadium III auch signifikant erhöht (HR 2,15 (KI 95% 1,2-3,7)). In einer anderen Analyse zeigte die *hazard ratio* bezüglich des medianen OS ähnliche Werte (HR IV vs. IIIC 2,48 (KI 95% 1,5-4,1)) (Eisenhauer et al., 2006). Auch du Bois konnte ähnliche Resultate im medianen OS FIGO IIIC-IV vs. FIGO IIB-IIIB vorweisen (HR 1,45 (KI 95% 1,2-1,6)) (du Bois et al., 2009a).

Zudem konnte die verbesserte Prognose bei vollständiger Resektion sowie einer R1-Resektion im Vergleich zu einer R2-Resektion in der UKE Studie nachgewiesen werden. So ermittelten du Bois et al. (2009a) bei Patientinnen mit FIGO Stadium IIIC (n=1779) durch eine vollständige Tumorresektion im Vergleich zu Tumorresiduen eine Verbesserung des medianen OS nach von 34 auf 81 Monate, welches vergleichbar war mit der UKE Studie (n=138) von 35 Monate (R1+R2) auf 59 Monate. Ein Vergleich der Prognoseverbesserung im FIGO IV Stadium konnte nicht durchgeführt werden, da das Beobachtungsintervall zu kurz war und nicht genügend Ereignisse eingetreten sind, um ein medianes OS angeben zu können. Bei du Bois et al. (2009a) konnte in FIGO IV eine Verbesserung des medianen OS von 25 auf 55 Monate beobachtet werden (du Bois et al., 2009a). Auch beobachtete die Studie von du Bois (2009a) eine Verbesserung des medianen PFS in der FIGO IIIC Gruppe durch eine vollständige Tumorresektion mit 14,5 Monaten vs. 35,0 Monaten (R1+R2) – diese Resultate decken sich auch mit der UKE-Studie (R1+R2: 18 Monate vs. R0: 24 Monate).

Auch die Prognose der Patientinnen (FIGO III, IV) der GOG 182 Studie (n=2655) wurde mit der UKE Studie verglichen: Während bei Horowitz et al. (2015) das mediane PFS bei R0 bei 29 Monaten vs. R1 bei 15 Monaten lag, so war es in der UKE Studie bei 26 vs. 17 Monaten. Beim medianen OS ermittelte die GOG Studie bei R0-Resektionen 77 Monate vs. R1-Resektionen 41 Monate und die UKE Studie >65 Monate (n.e.) vs. 63 Monate (Horowitz et al., 2015). Der Vergleich mit den beiden Studien von du Bois et al. (2009a) und Horowitz et al. (2015) ist insofern allerdings limitierend, da die in Studien eingeschlossenen Patientinnen weniger Komorbiditäten (bspw. du Bois (2009a): ECOG \leq 2, Karnofsky \geq 60%, GFR > 60 mL/min etc.) hatten. Da die UKE-Studie Patientinnendaten aus der Regelversorgung ausgewertet hat und Komorbiditäten kein Ausschlusskriterium waren ist folglich die Prognose tendenziell schlechter und schwer vergleichbar, obwohl damit die UKE Ergebnisse ein realistischeres Bild der Prognose beim AEOC darstellen müssten.

Auch die Analyse der QS-OVAR Datenbank (n=2522) aus Deutschland ermittelte das mediane PFS von Patientinnen im FIGO III/IV Stadium abhängig vom Resektionsstatus und errechnete ein signifikant verbessertes medianes PFS (p=0,001) bei einer R0-Resektion von 26,4 Monaten vs. R1-Resektion von 15,6 Monaten vs. R2-Resektion von 10,8 Monaten (Bois et al., 2020a). Die bereits erwähnten medianen PFS Prognosedaten der UKE-Studie sind zeigen vergleichbare Tendenzen (mediane PFS R0: 26 Mon., R1: 17 Mon., R2: 15 Mon. (p<0,001)). Diese Studie hingegen eignet sich

besser zum Vergleich, da die Ergebnisse der QS-OVAR auch von Patientinnendaten aus der Regelversorgung stammen wie bei der UKE-Studie. Da keine OS Daten in der Studie von du Bois et al. (2020a) vorlagen, konnten diese nicht abgeglichen werden mit der UKE-Studie.

Eine interessante Entdeckung ist, dass bei isolierter Analyse der nicht-LLGO (R1 n=4, R2 n=24) Patientinnen in der R1 Situation sowohl beim medianen OS (R1: 63 Mon. vs. R2: 22 Mon.), als auch medianen PFS (R1: 28 Mon. vs. R2: 16 Mon.) signifikant ($p=0,04$) längere Zeiträume bis zur Krankheitsprogression oder zum Versterben erreicht wurden. Daraus lässt sich ableiten, dass trotz ausgedehnter Befunde (72% der nicht LLGO (21/29)), die eine Entfernung von Uterus oder Adnexen unmöglich machen, eine maximal mögliche Resektion im Sinne der Prognoseverbesserung für OS und PFS anzustreben ist. Auch wenn die Gruppe statistisch zu klein ist, ist ein Trend erkennbar, der eine verstärkte Bereitschaft zu maximalen Tumorreduktion rechtfertigen könnte.

Bei der speziellen Analyse des OBE hinsichtlich der Prognose konnte ein signifikant verlängertes medianes OS (siehe Abb. 1) in der Gesamtpopulation festgestellt werden. Auch wenn das mediane OS der OBE Kohorte zum Abschluss der statistischen Analyse noch nicht berechnet werden konnte, zeigte sich ein signifikant reduziertes Risiko durch einen OBE (HR 0,60 (KI 95% 0,4-0,9 ($p=0,04$))) im *follow-up* zu versterben. Die Studie von Chi et al. (2009) kam zu einem ähnlichen Ergebnis: In der Gruppe 2 (38% der Eingriffe mit OBE) gab es im Vergleich zur ersten Gruppe, in der kein OBE durchgeführt wurde, ein reduziertes Risiko im *follow-up* zu versterben (HR 0,76 (KI 95% 0,6-0,9 ($p<0,03$))) (Chi et al., 2009). Diese Ergebnisse lassen sich allerdings nur vorsichtig vergleichen, da die Studie einerseits zwei zeitlich getrennte Perioden vergleicht und zum anderen die Gruppe 2 bzgl. reiner OBEs nicht so homogen wie die OBE-Gruppe der UKE Studie aufgestellt ist.

Während hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens in der UKE Studie keine signifikanten Ergebnisse erzielt wurden, konnte Chi et al. (2009) in den Jahrgängen mit gehäuften OBEs ein signifikant verbessertes medianes PFS (HR 0.75 (95% KI 0.60–0.95 ($p= 0,01$))) dokumentieren (Chi et al., 2009). Allerdings muss hier zum wiederholten Mal einschränkend erwähnt werden, dass Chi et al. zwei Gesamtpopulationen zeitlich versetzt verglich, während die UKE Studie mit OBE vs. kein-OBE zwei homogenere Gruppen gegenüberstellt und zum anderen, dass in der Chi et al. Analyse die Anzahl der Patientinnen mit FIGO Stadium IV 15% (57/378) betrug, während die UKE Studie insbesondere die Subgruppe FIGO IIIC beobachtete.

Auch das in der Gesamtpopulation bereits erniedrigte Sterberisiko durch einen OBE war in der FIGO IIIC Subpopulation noch niedriger und um insgesamt 60% reduziert. Der Vorteil an dieser Subgruppenanalyse neben der Größe der Kohorte ist, dass ein annähernd ähnliches Tumorausbreitungsstadium vorhanden ist, welches auch in der Mehrzahl der Fälle eine Intervention im Oberbauch notwendig macht (siehe Tab. 2). Dadurch dass sich das Sterberisiko um 60% durch

einen OBE reduziert (HR 0,39 (KI 95% 0,2-0,8)) und auch das mediane PFS in der OBE-Gruppe verlängert ist, kann besonders dieses Patientenkollektiv von einem OBE profitieren.

Auch die Methode aus der Gruppe der nicht-LLGO Patientinnen, die Frauen mit „ausgedehntem Befall“ in der kein-OBE Population (n=17) mit der Gesamt OBE-Gruppe (n=160) zu vergleichen (vgl. Tab. 3), wurde vorgenommen. Bei „ausgedehntem Befund“ konnte eine deutlich schlechtere Prognose abgeleitet werden: Sowohl das mediane OS 26 Monate vs. 59 Monate in der OBE Gruppe als auch das mediane PFS 18 Monate vs. 21 Monate in der OBE-Gruppe waren reduziert. Da keine Daten über den tatsächlichen Oberbauchbefall des beobachteten Gesamtkollektivs vorlagen, wurde alternativ die Gruppe „ausgedehnter Befall“ aus dem kein-OBE Kollektiv als wahrscheinlich oberbauchbefallen gewertet. Dieses Ergebnis ist allerdings sehr begrenzt interpretierbar, da dies kein objektivierbarer Parameter für einen tatsächlichen Oberbauchbefall ist und auch Komorbiditäten in dieser Subgruppe („ausgedehnter Befall“ in kein-OBE) als Entscheidungskriterium für eine nicht-LLGO möglich sind. Zwar weist diese Arbeit bereits erwähnte methodische Defizite auf, doch sowohl die isolierte Betrachtung der Patientinnen mit FIGO Stadium IIIC als auch der Vergleich mit der Gruppe mit „ausgedehntem Befall“ deuten darauf hin, dass ein OBE bei gegebener Indikation angebracht und prognoseverbessernd ist.

Da allerdings eine isolierte Analyse des medianen OS in der R0 bzw. R1-Gruppe die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OBE und kein-OBE Kohorte revidierte ($p=0,46$ bzw. $p=0,19$), deutet dies darauf hin, dass die Oberbauchchirurgie ein abhängiger Parameter ist und in einer multivariaten Analyse dem Resektionsstatus untergeordnet wäre. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Entdeckungen der retrospektiven Kohortenstudie von Aletti et al. (2006): Zwar gab es eine signifikante Verbesserung der 5-JÜR bei radikaler Operation eines FIGO IIIC (44% vs. 17% ($p<0,001$)), aber in der Subgruppe der <1 cm Resektionen konnte kein zusätzlicher Vorteil einer radikaleren Operation nachgewiesen werden ($p=0,8$) (Aletti et al., 2006b). Patientinnen, die einen OBE benötigen und dabei ein gleiches Resektionsergebnis haben wie Patientinnen ohne OBE, welcher in der Mehrzahl der Fälle auch nicht benötigt wurde, haben somit eine ähnliche Prognose hinsichtlich des medianen OS (Eisenhauer et al., 2006). Daher sollte das ausgesprochene Ziel eines jeden radikalen *Debulking* bei makroskopisch sichtbarem Befall des Oberbauches sein, einen OBE durchzuführen, um über diesen Eingriff ein R0-Resektion zu erreichen. Den in diesen Fällen kann nur über einen OBE eine komplette Resektion erreicht werden.

Das Besondere an der UKE-Studie war, dass auch neoadjuvant behandelte Patientinnen (n=41) in das Gesamtkollektiv eingeschlossen wurden. In Tabelle 3 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung kein-OBE vs. OBE zwischen adjuvant und neoadjuvant therapierten Patientinnen. Das bedeutet, dass durch eine neoadjuvante Therapie die Notwendigkeit eines OBE nicht reduziert werden

konnte. In der isolierten Überlebensanalyse der primär operierten Patientinnen insgesamt (n=220) hinsichtlich OBE vs. kein-OBE veränderte sich weder das verbesserte Überleben in der OBE-Gruppe noch das mediane PFS in der Signifikanz. Das bedeutet, dass der prognostisch positive Effekt eines OBE auch bei dem adjuvant therapierten Kollektiv vorhanden ist. Auch in einer retrospektiven amerikanischen Studie (n=5417) mit AEOC (FIGO III-IV) fanden in 8% der Fälle Interventionen mit einem OBE statt. Zwischen der Gruppe, die neoadjuvant behandelt wurde, und der Gruppe primär operierten Patientinnen zeichneten sich keine Trends ab (Dottino et al., 2020). Eine andere Studie, welche neoadjuvant operierte Patientinnen mit AEOC (III-IV) einschloss, zeigte eine vergleichbare Rate an OBE mit 60% (70/116) (Kang et al., 2011). In der UKE Studie lag die Rate an OBEs bei 61% (160/261). Daraus lässt sich ableiten, dass die Entscheidung eines OBE weder von der Therapieart abhängt (siehe Tab. 3) noch, dass prognostische Änderungen in Korrelation mit dem OBE durch einen separierten Blick auf die primäre Operation zu erwarten sind.

Die Systemtherapie in beiden Gruppen wurde in Tabelle 5 dargestellt. Es zeigte sich ein signifikant häufigerer Einsatz der in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Kombinationschemotherapie Carboplatin und Paclitaxel in der OBE-Gruppe (OBE 97% vs. kein-OBE 82%) (Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, Version 5.0- April 2021). Auch die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab wurde signifikant vermehrt in der OBE-Gruppe eingesetzt (OBE 72% vs. kein-OBE 59%). Da in der kein-OBE Gruppe vermehrt komorbide und vorbelastetere Patientinnen enthalten sind (vgl. Tabelle 3), könnte dies ein Grund sein für die seltenere Wahl der Kombinationschemotherapie und den Vorzug der nebenwirkungsärmeren Monotherapie mit Carboplatin (OBE 2% vs. kein-OBE 13%) (Vasey et al., 2004). Andererseits hat die Monotherapie eine schlechtere Prognose hinsichtlich des medianen PFS und OS (du Bois et al., 1999), welches auch ein Faktor für die unterschiedlichen Prognosen der OBE und kein-OBE Gruppe sein könnte (vgl. Tabelle 7). Ähnliches gilt auch für die Erhaltungstherapie mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab: Nebenwirkungen wie Hypertension durch das Medikament (Perren et al., 2011, Burger et al., 2011) könnten ursächlich für die niedrigere Rate an behandelten Patientinnen in der kein-OBE Gruppe sein. Auch hier kann die verminderte Applikation des Inhibitors in der kein-OBE Gruppe zu einer prognostischen Verzerrung führen, da Bevacizumab im Vergleich zur Placebo Erhaltungstherapie das mediane PFS verbessert (Burger et al., 2011, Perren et al., 2011).

Im Weiteren wurden die einzelnen Komponenten des Oberbaucheingriffes aufgeschlüsselt. Hier zeigte sich, dass die Entfernung des Diaphragmaperitoneums die einzige Intervention mit einem signifikant verlängertem medianen OS (Tab. 8) war und auch eine signifikante Verbesserung des Resektionsstatus hinsichtlich einer Komplettresektion zur Folge hatte (Tab. 10). Diese Prognosedaten sind besonders aussagekräftig, da dieser Eingriff eine hohe Fallzahl (n=144) hat und damit in 90% aller OBE durchgeführt wurde (vgl. Tab. 4). Das mediane PFS bei Patientinnen, bei denen eine Deperitonealisierung des Diaphragma durchgeführt wurde, zeigte keine signifikanten Veränderungen

(Tab. 9). Die verbesserten prognostischen Überlebensdaten des OBE basieren daher hauptsächlich auf dieser Intervention. Andere einzelne Interventionen sind von der Prognose vorsichtig zu bewerten, da die Kollektive klein sind. Eine statistische Aussagekraft dieser Daten ist nicht gegeben, da es allerdings hier primär um die Aufschlüsselung der Häufigkeiten der einzelnen Interventionen und deren individuelle Prognoseanalyse ging und diese Arbeit einen explorativen Charakter hat, sollten diese Werte trotz limitierter Aussagekraft nicht vorenthalten werden.

Die Eingriffsraten einzelner Oberbauchinterventionen in der UKE-Studie im Vergleich mit anderen Studien wurden in Tabelle 11 aufgelistet: Neben vergleichbaren Quoten bei der Leber-, Gallenblasen-, Pankreas-, Magen- und Darmchirurgie sind einige Varianzen zwischen einzelnen operativen Interventionen zu erkennen. Ein Grund könnte sein, dass Entfernungen vom Peritoneum des Diaphragma in den anderen Beobachtungszeiträumen (Chi: 2001-2004, Eisenkop: 1990-2002, Kang 2001-2010, Harter 2008-2012) möglicherweise restriktiver durchgeführt wurden aufgrund schlechterer operativer Techniken oder höherem Risikobewusstsein wegen eines schwächeren postoperativen Management. Die LION Studie von Harter et. al (2019) zeigte sehr vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Eingriffsraten (Harter et al., 2019). Da in der UKE Studie das Gesamtkollektiv heterogen mit teilweise systematischer LNE behandelt wurde, wurden die Daten (LNE Gruppe und nicht-LNE Gruppe) der LION Studie zusammengerechnet. Es zeigten sich ähnliche Resektionsraten insbesondere bei der Resektion des Zwerchfells (UKE 55% vs. LION 57%), Leberteileresektionen (UKE 8% vs. LION 8%) und Pankreasteilresektionen (UKE 2% vs. LION 2%). Einschränkend ist hier zu sagen, dass die Einschlusskriterien der LION Studie (FIGO IIB-IV, ECOG < 2, Alter 18-75 Jahre, R0 Resektion, keine neoadjuvante Therapie, klinisch und radiologisch negative Lymphknoten) sich vom UKE Kollektiv unterscheiden. Da aber nur makroskopisch tumorfrei operierte Patientinnen eingeschlossen wurden, spricht dies für die hohe operative Qualität des UKE. Auch die hohe Darmresektionsrate des UKE von 70% (vgl. Tabelle 4) im Abgleich zur LION Studie (52%) untermauert dies (Harter et al., 2019).

In der Literatur liegt der relative Anteil der Absiedlungen am Diaphragma zwischen 40-78% beim AEOC und erklärt die hohe Rate an diaphragmatischen Interventionen von 55% (144/261) in der UKE Studie (Cliby et al., 2004, Aletti et al., 2006b). Auch länderspezifische chirurgische Praktiken könnten eine Rolle bei einigen Oberbaucheingriffen, wie der Splenektomie, gespielt haben (Chi, Eisenkop: USA, Kang: Südkorea, Harter: Europa). Auch in der LION Studie liegt die Splenektomie Rate deutlich höher als in der UKE Studie (LION 18% vs. UKE 3%). Der auffällige Unterschied könnte sich wieder durch die strengen Einschlusskriterien der LION Studie erklären lassen oder durch eine am UKE durchgeführte schichtgerechte Präparation des Omentum bis zum Milzhilus, welche eine Splenektomie redundant machen könnte. Zudem sind auch interdisziplinäre Aspekte in jedem Zentrum sowie persönliche Erfahrung der Operateur:innen zu beachten. Da auch die Einschlusskriterien stark variierten, sind direkte Vergleiche nur unter Vorsicht vorzunehmen.

Auch die einzelnen Interventionen, die im Rahmen eines OBE stattgefunden haben, wurden aufgelistet nach der zugehörigen R0-Resektionsrate und dem medianen OS im Vergleich mit anderen Studien (Tab. 12). Da wenige Studien das mediane PFS hinsichtlich einzelner Komponenten in der Oberbauchchirurgie beurteilt hatten, wurde dieses nicht vergleichend ausgewertet. Außerdem waren die Zahlen einiger einzelner OBE Interventionen niedrig, was eine Vergleichbarkeit schwierig machte. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass heutzutage die Definition einer sogenannten „optimalen Zytoreduktion“ mit einer R0-Resektion gleichzusetzen ist, während andere Studien unter diesem Oberbegriff hingegen R0- und R1-Resektionen zusammenfassten (Kehoe et al., 2009).

In einer Studie konnte eine R0-Resektion durch Interventionen am Zwerchfell bei Patientinnen mit FIGO Stadium III/IV in 80% der Fälle erreicht werden (Cliby et al., 2004), während die UKE Studie eine R0-Rate von 60% aufwies. Allerdings lag in dieser Studie von Cliby et al. (2004) das mediane OS im *follow-up* nur bei 50 Monaten lag, während die UKE Studie in der Interventionsgruppe „Deperitonealisierung Diaphragma“ mit 59 Monaten (vgl. Tab. 8,11) ein längeres medianes OS hatte. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen der R0-Rate und dem medianen OS könnte der Einschluss von Rezidivoperationen (35/41, 85%) in die retrospektive Beobachtungsstudie von Cliby et al. (2004) sein - die UKE Studie hat keine Operationen bei Rezidiv eingeschlossen (vgl. Tab. 3).

In einer anderen retrospektiven Studie wurden Patientinnen, die primär (66%, 37/56) oder im rezidiviertem Ovarialkarzinom (34%, 19/56) behandelt wurden, hinsichtlich einer Deperitonealisierung am Diaphragma zwischen 1988 und 2004 analysiert. Eine „optimale Zytoreduktion“ (=R0+R1) konnte in 95% der Fälle erreicht werden, die UKE Studie kam auf 60,1% R0-Resektion (vgl. Tab. 10) und 28,7% R1-Resektionen. Die Kohorte mit der primären Zytoreduktion hatte ein medianes Überleben von 59 Monaten (Dowdy et al., 2008) – bei der UKE Studie lag das mediane OS ebenfalls bei 59 Monaten (vgl. Tab. 12).

Einer weitere retrospektive Studie untersuchte (FIGO IIIB-IV, n=89) ebenfalls den Einfluss von Interventionen am Zwerchfell und analysierte Koagulation (Gruppe 1, 22% (20/89)), reine Peritonektomie (Gruppe 2, 35% (31/89)), eine Kombination aus beiden Techniken (Gruppe 3, 35% (31/89)) und eine zusätzliche Muskelresektion (*full thickness* Resektion) inklusive Pleuraresektion (Gruppe 4, 8% (7/89)) miteinander. Im Durchschnitt konnte bei 86% (R-Status von Gruppe 2,3) eine komplette Tumorsektion (54/62) erreicht werden. Das mediane OS lag zwischen 42 und 50 Monaten (Tsolakidis et al., 2010). Auch hier war die subjektiv gemessene R0-Quote vergleichsweise zur UKE Studie (zu) hoch, doch beim Vergleich der objektiveren Parameter des medianen OS (UKE Studie medianes OS bei Deperit. Zwerchfell: 59 Mon.) kann der Unterschied im Resektionsergebnis relativiert werden. Beweisend für diese Aussage wäre allerdings nur ein Ausschluss von Unterschiedlichkeiten im postoperativen Management und in der medikamentösen Versorgung im weiteren Krankheitsverlauf. Zwar wurde die operative Technik der Interventionen am Zwerchfell nicht

für die UKE-Studie dokumentiert, doch die sorgfältige schichtgerechte Deperitonealisierung wird der *full thickness* Resektion vorgezogen. Tsolakidis et al (2010) zeigten, dass sich die Techniken der Zwerchfellintervention nicht signifikant auf den R0-Status auswirkten (Gruppe 1: 90%, Gruppe 2: 86%, Gruppe 3: 86% und Gruppe 4: 100%). Aufgrund der geringen Fallzahl konnte für Gruppe 4 allerdings keine Überlebensprognose abgegeben werden. Wenn sich die Möglichkeit einer Komplettresektion durch eine schichtgerechte Deperitonealisierung bietet, sollte diese bevorzugt werden in Anbetracht vermehrter Komplikationen einer invasiveren Technik (vgl. Kapitel 2.5.4.2).

Bei den insgesamt in 8% der Fälle (21/261) durchgeführten Interventionen an der Leber konnte in der UKE Studie ein R0-Status in 71% der Fälle erzielt werden – das mediane OS lag bei 56 Monaten. In einer kleinen monozentrisch retrospektiven Studie (FIGO IIIC-IV) wurde im Rahmen des primäres *Debulking* Leberanteile entfernt (n=10). In 80% der Fälle (8/10) konnte eine R0-Resektion erzielt werden mit einem medianen OS von 15,6 Monaten (vgl. Tab. 12) (Bacalbasa et al., 2015b). Da die Gruppe mit nur 10 Patientinnen sehr klein ist, wurde von Interpretationen der Unterschiede Abstand genommen.

Bei 4% des Gesamtkollektivs (11/261) wurde im Bereich der Milz am UKE operiert (6% (8/138) bei FIGO IIIC), in 55% gelang eine vollständige Tumorsektion. Eine Splenektomie wurde nur bei 7 Patientinnen vom Gesamtkollektiv (7/261) beschrieben. Eisenkop et al. (2006) beobachteten eine Eingriffsrate von 13,8% (49/356) für eine Splenektomie bei Patientinnen mit FIGO Stadium IIIC und stellten keine signifikanten Unterschiede im medianen OS zwischen Eingriff an der Milz und keinem Eingriff fest (keine Intervention: 76,8 Mon. vs. Splenektomie: 56,4 Mon.) (Eisenkop et al., 2006). Bei alleiniger Analyse der FIGO IIIC Gruppe ergaben sich in der UKE Studie auch keine signifikanten Ergebnisse (keine: 59 Mon. vs. Milzintervention: 56 Mon. (p=0,52)). Bei Splenektomien (n=66) im primären *Debulking* (FIGO I-IV) konnte in 9% (6/66) eine komplette Resektion erzielt werden. Das mediane OS betrug nach dem Eingriff 21,6 Monaten (Magtibay et al., 2006). Auch in der UKE Studie wurde nach Milzeingriffen in der Gesamtpopulation ein medianes OS von 29 Monaten beobachtet (vgl. Tab. 12). Zwar lassen sich Assoziationen zu anderen Studien herstellen, doch aufgrund der viel zu kleinen Gruppe (n=11), welche zudem nur in 7 Fällen eine komplette Splenektomie erhielt, sollten keine konkreten Schlussfolgerungen aus dieser Analyse gezogen werden. Die deutlich niedrigere Resektionsrate von Magtibay et al. (2006) ist schwer zu erklären: Einerseits lag der Beobachtungszeitraum zwischen 1983 und 2003, auf der anderen Seite waren auch nicht-AEOC in die Beobachtung eingeschlossen.

Interessanterweise ergab sich in den größten Subgruppen neben der Zwerchfellintervention nämlich am Colon transversum (n=27) und am Omentum minus (n=36) ein signifikant schlechteres R0 in beiden Gruppen (Tab. 10) sowie ein signifikant schlechteres medianes OS und PFS bei Intervention am Omentum minus und einen nicht-signifikanten verschlechterten Trend bei Interventionen am

Colon transversum (Tab. 8,9). Zu dem Omentum minus ließen sich keine passenden Studien finden, doch eine vergleichbare Studie (FIGO IIIC-IV, n=33) ergab eine R0-Rate bei Colon transversum Interventionen von 33% bei primärer Operation, welche vergleichbar mit der UKE Rate von 34,6% ist. Allerdings lag das mediane OS der UKE-Gruppe bei 30 Monaten, während die andere Studie nach Colon transversum Resektion ein medianes OS von 68,3 Monaten beobachtete (vgl. Tab. 12) (Bristow et al., 2008). Es wurden nur Patientinnen mit einer Colon transversum Intervention in die Studie retrospektiv eingeschlossen, ohne die Prognose mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen.

Trotz der bei Oberbauchbefall prognostischen Vorteile einer OBE sollten immer postoperative Komplikationen im Nutzen-Risiko Verhältnis bei Operationsentscheidungen bedacht werden (Benedetti Panici et al., 2015, Fanfani et al., 2010, Kehoe et al., 2009, Cliby et al., 2004, Dowdy et al., 2008). Eine präoperative Voruntersuchung ist daher notwendig, um die Machbarkeit eines möglichen OBE einzustufen: Hierzu zählen auch die Evaluation von Risikofaktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Übergewicht, und Ernährungszustand (Horowitz et al., 2015). Dieses gilt sowohl im Hinblick auf den medizinischen Zustand und die Bedürfnisse auf Patientinnenseite für einen solchen invasiven Eingriff als auch für die versorgenden Chirurgen, die die Fähigkeiten und Erfahrung für einen solchen Eingriff vorweisen müssen.

In der Gesamtpopulation der UKE Studie lag die postoperative Mortalität (30 Tage Mortalität) bei der OBE-Gruppe vs. kein-OBE Gruppe bei 1% (1/160) und 2% (2/101) ohne einen statistisch signifikanten Einfluss. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich durch einen OBE die Mortalität nicht erhöht hat und vergleichsweise zu anderen Studien niedrig war: In der LION Studie (n=647) wurde 60 Tage nach Operation eine signifikant höhere Mortalitätsrate von 3,1% in der LNE Gruppe im Kontrast zu 0,9% in der nicht LNE Gruppe beobachtet (Harter et al., 2019). Auch die Medline Analyse (n=2367) anderer monozentrischer Studien zeigte mit 2,5% eine höhere 30 Tage Mortalitätsrate (Gerestein et al., 2009).

Insgesamt aber sollten Komplikationen nicht der alleinige Grund sein, um von solchen komplexen Operationen Abstand zu nehmen. Die Mortalität dieser radikalen Operation rechtfertigt nicht, auf diesen Eingriff zu verzichten (Benedetti Panici et al., 2015).

5.3 Limitationen

Neben den Komplikationen einer OBE ist diese Studie auch nicht auf den Einfluss der operierenden Person und das Zentrums eingegangen, welcher einen bedeutenden Aspekt in Resektionsstatus und Prognose darstellen kann.

2009 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Aletti et al. eine weitere Publikation: Es wurden (n=144) Patientinnen mit AEOC (FIGO IIIC) und peritonealer Karzinomatose, die zwischen 1994 und 1998 in der Mayo Klinik in Minnesota operiert wurden, retrospektiv untersucht. In der multivarianten Analyse waren Resektionsstatus ($p < 0,001$) und die Durchführung einer radikalen Operation ($p = 0,047$) unabhängige Faktoren für das OS. In einer weiteren Analyse untersuchte man die Prognose der Patientinnen gruppiert nach den operierenden Personen: Bei Operateur:innen, die radikaler operierten, lag die 5-JÜR bei 44% im Vergleich zu denen, die weniger radikal operierten mit 17% ($p < 0,001$) (Aletti et al., 2006a). Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass im Beobachtungszeitraum der UKE Studie im Wesentlichen drei Operateur:innen das Ovarialkarzinom im fortgeschrittenem Stadium operierten und dies in ähnlich radikaler Weise taten. Die geringe Anzahl der Chirurg:innen sowie das ähnlich radikale Vorgehen macht das *outcome* vergleichbarer.

Grundsätzlich ist auch zu diskutieren, ob neue Medikamente, die in Studien eine signifikante Verbesserung der Prognose in aktuellen Studien nachgewiesen haben, die Ergebnisse limitieren (Ledermann et al., 2012). Diese Verzerrung ist nicht vollends auszuschließen, da PARP Inhibitoren als Erhaltungstherapie seit Dezember 2014 in der Rezidivsituation eingesetzt wurden und seit 2020 in der Erstlinientherapie zugelassen sind. Eine weitere Limitation ist, dass der BRCA Mutationsstaus nur von wenigen Patientinnen bekannt ist aufgrund von Datenschutzgründen und unzureichender flächendeckender Erfassung. Somit ließen sich keine Aussagen zu Oberbaucheingriffen und Mutationsträgerinnen ableiten.

Auch eine Bereinigung des Kollektivs von Patientinnen, die beispielsweise mit PARP-Inhibitoren behandelt wurden, war nur schwer möglich: Aufgrund des doppelblinden Charakters vieler aktuell am UKE laufender Studien im Rahmen der Datenanalyse dieser Arbeit war keine Zuteilung zu Gaben von Placebo oder PARP-Inhibitoren möglich.

Eine der wesentlichen Limitationen der Aussagekraft dieser Arbeit ist allerdings der Selektionsbias, da Patientinnen mit höherer Komorbidität und ungünstigerem AZ seltener einen OBE erhalten haben (vgl. Tab. 3). Da diese beiden Faktoren einen elementaren Einfluss auf die Prognose der AEOC Patientinnen haben, sind Verzerrungen möglich. Daher sollte eines der Ziele in der Versorgung dieses Kollektivs sein, den perioperativen physischen Gesundheitszustand der Patientinnen zu optimieren, damit ein radikaler operativer Eingriff zum Erreichen der kompletten Zytoreduktion durchführbar ist. Einen wissenschaftlichen Ansatz dafür bietet das ERAS(*Enhanced Recovery After Surgery*)-Protokoll (siehe Kap. 5.4).

5.4 Ausblick

Im Hinblick auf die Leitfrage lässt sich schlussfolgern, dass ein Eingriff im Oberbauch beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die R0-Resektionsrate erhöht und damit das Überleben der Patientinnen verbessert. Dieser radikale Eingriff erhöht bei qualitätsgesicherter Durchführung nicht die Mortalität und ist unbedingt durchzuführen, wenn dadurch die R0-Resektion als wichtigstes Ziel der operativen Therapie erreicht werden kann. Ein fortgeschrittenes Stadium, das Vorhandensein von Aszites über 500ml und ein high grade seröser Subtyp sind Faktoren, die einen Oberbaucheingriff im Rahmen des primären *Debulking* wahrscheinlicher machen.

Letztendlich entscheidet der bzw. die Operateur:in aufgrund von Expertise und unter Anwendung evidenzbasierter Medizin intraoperativ unter Berücksichtigung des Befundes und des Nutzen-Risiko-Verhältnis, welche Eingriffe notwendig sind.

Spezialisierte Zentren mit erfahrenen Gynäkologen und Gynäkologinnen sind eine notwendige Voraussetzung für ein optimales operatives Ergebnis durch eine verbesserte perioperative Behandlung und einer Standardisierung operativer Techniken. In einer Analyse von multizentrischen prospektiven Patientinnendaten (FIGO IIB-IV, n=798) der AGO-OVAR wurden verschiedene prognostische Faktoren für das operative *Outcome* geprüft. In Zentren, deren operierendes Personal regelmäßig umfassende *Debulking* Operationen mit Entfernung peritonealer Strukturen und retroperitonealer LNE durchführten, lag sowohl die Rate an kompletten Tumorresektionen (32,8% vs. 22,9% (p=0,007)) als auch das mediane OS der Patientinnen (45 vs. 35 Mon. (p=0,045)) signifikant höher, verglichen mit anderen Zentren. Diese technisch hoch anspruchsvollen Operationen eines AEOC sollten daher an etablierten und zertifizierten Zentren mit gutem perioperativen Management angeboten werden (Wimberger et al., 2007). Für ein erfolgreiches Management des AEOC ist Expertise in verschiedenen Bereichen absolut notwendig. Dies betrifft vor allem die Operation und weitere medikamentöse Behandlung von erfahrenen Gynäkoonkologen und Gynäkoonkologinnen, aber auch die Beurteilungen von Bildgebungen und histologischen Probeentnahmen. Daher ist für das optimale Outcome der Patientinnen ein interdisziplinäres spezialisiertes Team notwendig (Jayson et al., 2014).

Wie die UKE-Studie ermittelte, ist ein Grund für weniger radikale Eingriffe der körperliche Zustand der Patientinnen (vgl. Tab. 3). Relevante Komorbiditäten sind häufig bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zu finden: So ermittelte auch die QS-OVAR bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in 32,4% der Fälle eine therapierelevante Komorbidität (Bois et al., 2020a). Es bleibt zwar unklar, ob es sich dabei um die operative oder systemische Therapie handelt und in welcher Weise diese eingeschränkt wird, doch unabhängig davon sollte die Konsequenz sein Patientinnen besonders in der Prähabilitation zu stärken. Daher wird auch in der gynäkologischen Onkologie vermehrt das ERAS-Protokoll angewendet, durch welches bei Patientinnen vor großen operativen Eingriffen durch Atemtraining, Physiotherapie und Ernährungsberatung eine Verbesserung

des perioperativen Outcomes erreicht werden kann. Ein präoperatives Element ist das *carbohydrate loading* anstelle einer konventionellen Darmvorbereitung inklusive Nüchternphase. Postoperative Ziele sind eine schnelle Mobilisation, eine multimodale Analgesie sowie ein möglichst rascher Kostenaufbau (Nelson et al., 2016). Sowohl die raschere Erholung der Darmtätigkeit als auch die kürzere Liegezeit im Krankenhaus sind Resultate des ERAS-Protokolls. Postoperativen Komplikation und die Rate der Rehospitalisierungen waren bei Anwendung des ERAS Protokolls nicht häufiger (Kalogera et al., 2013). Dieses ganzheitliche perioperative Management könnte ein Schlüssel sein die Patientinnen besser auf einen operativen Eingriff vorzubereiten und auf diese Weise mit einer höheren Rate an radikalen Eingriffen im Oberbauch zu ermöglichen, um somit die Prognose zu optimieren.

5.5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Dissertation unterstreichen die Wichtigkeit einer radikalen Operation als essenzieller therapeutischer Pfeiler in der Behandlung des Ovarialkarzinoms. Das Hauptziel einer erfolgreichen Operation sollte weiterhin die komplette Resektion des Tumors sein, welche bei entsprechendem Befall im Rahmen eines OBE realisiert werden kann. Dieses wurde schon in der Vergangenheit von mehreren Studien belegt (du Bois et al., 2009a, Bristow et al., 2002, Chang et al., 2013). Diese Arbeit konnte zeigen, dass Patientinnen bezüglich des Gesamtüberlebens profitierten, wenn durch einen OBE eine Kompletresektion erreicht werden kann. Die Stärke der Studie liegt in der Größe und Homogenität des Kollektives, der limitierten Zahl von Operateur:innen, kurzer Beobachtungszeitraum mit standardisierter postoperativer Behandlung. Außerdem konnte gezeigt werden, dass in der isolierten Analyse des R0-Status keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben durch einen OBE erreichbar sind: Wenn dieser Status aber durch einen OBE zu realisieren ist, so ist der Einsatz durchaus sinnvoll. Besonders in der Subgruppe FIGO IIIC konnte in dieser Arbeit der prognostische Nutzen eines OBE hinsichtlich eines verlängerten medianen OS nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist hierbei die Entfernung des befallenen Zwerchfellperitoneums als wesentliche Säule des Oberbaucheingriffes, welche im Hinblick auf das mediane OS prognostischen Nutzen verspricht. Weitere direkte Schlussfolgerungen sind aufgrund der eingeschränkten Methodik und vergleichsweise geringen Fallzahl anderer Oberbauchinterventionen vorsichtig zu treffen. Natürlich kann eine aggressive Operation nicht vollständig die Tumorbiologie kompensieren, zumal der Großteil der Publikationen, die eine radikales Vorgehen empfiehlt auf retrospektiven Beobachtungen basiert. Nichtsdestotrotz ist ein aggressives operatives Vorgehen der Schlüssel zur einer verbesserten Prognose des AEOC neben der systemischen Therapie. Trends für einen häufigeren OBE ließen sich in dieser Studie beim Vorliegen eines FIGO IIIC, HGSC und über 500mL Aszites identifizieren.

Die beeinträchtigte Prognose einer inkompletten chirurgischen Resektion des Ovarialkarzinoms unterstreicht erneut die Relevanz der eingangs beschriebenen Fragestellung hinsichtlich der Abwägung

eines OBE im Rahmen des radikalen *Debulking*: Selbst bei einem inoperablen Tumor mit Perspektive einer R1-Resektion scheint eine radikale Operation im Vergleich zu einem Operationsabbruch sinnvoll hinsichtlich der signifikant verbesserten Prognose durch den beobachteten R2 zu R1 *Shift*. Allerdings muss jede operative Entscheidung an die Morbidität und Interessen der Patientin angepasst sein, um das Risiko postoperativer Komplikationen zu minimieren und die Lebensqualität der Patientin nicht allzu stark zu beeinträchtigen.

Zukünftig ist eine große multizentrische Studie notwendig, um den Zusammenhang von Allgemeinzustand der Patientinnen, präoperativer Tumorlast und Oberbaucheingriffen im Allgemeinen und deren einzelne Komponenten mitsamt Prognose weiter zu untersuchen. Hierbei ist besonders eine möglichst objektive Aufschlüsselung befallener Strukturen nach intraoperativer Sichtung essenziell, um validere Aussagen tätigen zu können und eine bessere Vergleichsgruppe zu ermitteln. Neben der einheitlichen Definition eines Oberbaucheingriffes und Resektionsstatus sollte das Ziel nachfolgender Studien auch darin bestehen, den prognostischen Einfluss gekoppelt mit den neuen zielgerichteten Therapien zu beleuchten.

6. Zusammenfassung

6.1. Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Die insgesamt schlechte Prognose des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO III 5-JÜR 39%, FIGO IV 5-JÜR 20%) wird operativ hauptsächlich durch den Resektionsstatus bestimmt. Diese Arbeit untersucht den Einfluss des Oberbaucheingriffes im Rahmen einer radikalen Operation im Hinblick auf den Resektionsstatus und die Prognose (medianes OS, PFS).

Patienten und Methoden: Von insgesamt n=261 Patientinnen, die zwischen 2014 und 2019 aufgrund eines primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO III/IV) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf operativ behandelt wurden, erfolgte eine retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufes nach operativer Therapie aller Patientinnen mit (n=160) und ohne Oberbaucheingriff (n=101).

Ergebnisse: Es zeigte sich mit Blick auf das Gesamtkollektiv durch den OBE im Vergleich ein *Shift* von R2- zu R1-Resektionsraten, keine signifikanten Veränderungen im medianen PFS (21 vs. 26 Mon. (p=0,081)), aber ein signifikant verlängertes mediane OS durch einen OBE (59 vs. 45 Mon. (p=0,041)). Die Deperitonealisierung des Diaphragmas stellte die häufigste (144/160) und prognostisch wichtigste Komponente des OBE dar. Insbesondere die Subgruppe FIGO IIIC profitierte durch einen OBE. Allerdings relativierte die isolierte Analyse des Resektionsstatus den *Benefit* eines OBE.

Schlussfolgerung: Bei makroskopischen Tumorbefall des Oberbauchs sollte ein OBE durchgeführt werden, um eine maximale Tumorresektion erreichen zu können. Ist die individuelle Indikation gegeben, sollte selbst bei der Perspektive einer R1-Resektion eine radikale Operation mit OBE einem Operationsabbruch bevorzugt werden, da sich dieses signifikant auf die Prognose auswirkt.

6.2. Englische Zusammenfassung

Background: The overall unfavorable prognosis of advanced ovarian cancer (5-year survival rate FIGO III 39%, FIGO IV 20%) is from a surgical view mainly dependent on the residual tumor. This thesis examines the impact of upper abdominal interventions (UAI) within the radical surgery regarding the residual tumor and the prognosis (median OS,PFS).

Patients and methods: In total n=261 patients operated at university medical center Hamburg-Eppendorf between 2014 and 2019 due to advanced primary ovarian cancer (FIGO III/IV) were examined in a retrospective study design and split into two groups with UAI (n=160) and without UAI (n=101).

Results: Due to the UAI this thesis observed a shift from R2- to R1-residual tumour burden within the total group, as well as no significant changes in the median PFS (21 vs. 26 mon. (p=0,081)) and a significant extended median OS in the UAI group (59 vs. 45 mon. (p=0,041)). The stripping of the diaphragm resulted in the most frequent (144/160) and prognostic most relevant procedure of the UAI. Especially the subgroup FIGO IIIC appeared to take advantage of UAI. However, an isolated analysis of the residual tumour burden weakened the benefit of the UAI.

Conclusion: The macroscopic infestation of the upper abdomen indicates an UAI to receive a maximal reduction of the residual tumour burden. With given individual indication, even the perspective to obtain a R1-residual tumour burden by radical surgery connected to an UAI should be preferred to an abandonment of the operation, as this impacts as well the prognosis of the patients.

7. Abkürzungsverzeichnis

AEOC	<i>Advanced epithelial ovarian cancer</i>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AZ	Allgemeinzustand
bil.	bilateral
BRCA	<i>BReast CAncer gene</i>
CA-125	<i>cancer antigen 125</i>
CCC	<i>Clear cell carcinoma</i>
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTC	<i>common toxicity criteria</i>
CTCAE	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DSS	<i>disease specific survival</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ERAS	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
et al.	et alii
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
FU	<i>follow-up</i>
ggf.	Gegebenenfalls
GOG	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
HBOC	<i>hereditary breast ovarian cancer syndrome</i>
HKR	Hamburgisches Krebsregister
HNPCC	<i>hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRD	<i>Homologous recombination deficiency</i>
HT	Hormonersatztherapie
ICON	<i>International Collaborative Ovarian Neoplasm</i>
i.v.	intravenös
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Konfidenzintervall
LGSC	<i>low-grade serous carcinoma</i>
LION	<i>Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms</i>
LLGO	Leitliniengerechte Operation

LNE	Lymphonodektomie
MC	<i>mucinous carcinoma</i>
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Mon.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
n.e.	nicht erhoben
OBE	Oberbaucheingriff
OC	orale Kontrazeptiva
OPSI	<i>overwhelming post-splenectomy infection</i>
OR	<i>Odds Ratio</i> , Chancenverhältnis
OS	<i>Overall survival</i> , Gesamtüberleben
PAOLA	Platin, Avastin, OLApapirib in <i>first-line</i>
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
Pat.	Patientin/innen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	<i>Progression free survival</i> , Progressionsfreies Überleben
PRIMA	<i>Primary Rituximab and MAintenance</i>
RCT	<i>Randomised controlled Trial</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	<i>relative risk</i> , Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SEER	<i>surveillance epidemiology and end results</i>
SGO	<i>society of Gynecologic Oncology</i>
STIC	<i>serous tubal intraepithelial carcinoma</i>
TNM	Tumor (T), Nodes (N) und Metastasen (M)
TRUST	<i>Trial on Radical Upfront Surgical Therapy</i>
u.a.	unter anderem
UAI	<i>upper abdominal interventions</i>
UICC	<i>Union for international Cancer Control</i>
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
vs.	<i>versus</i>
WT	<i>Wildtyp</i>

8. Literaturverzeichnis

- ADAMI, H. O., LAMBE, M., PERSSON, I., EKBOM, A., ADAMI, H. O., HSIEH, C. C., TRICHOPOULOS, D., EKBOM, A., LAMBE, M., LEON, D. & JANSON, P. O. 1994. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *The Lancet*, 344, 1250-1254.
- AGHAJANIAN, C., BLANK, S. V., GOFF, B. A., JUDSON, P. L., TENERIELLO, M. G., HUSAIN, A., SOVAK, M. A., YI, J. & NYCUM, L. R. 2012. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology*, 30, 2039.
- ALETTI, G. D., DOWDY, S. C., GOSTOUT, B. S., JONES, M. B., STANHOPE, C. R., WILSON, T. O., PODRATZ, K. C. & CLIBY, W. A. 2006a. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 107, 77-85.
- ALETTI, G. D., DOWDY, S. C., PODRATZ, K. C. & CLIBY, W. A. 2006b. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 100, 283-287.
- ALSOP, K., FEREDAY, S., MELDRUM, C., DEFAZIO, A., EMMANUEL, C., GEORGE, J., DOBROVIC, A., BIRRER, M. J., WEBB, P. M., STEWART, C., FRIEDLANDER, M., FOX, S., BOWTELL, D. & MITCHELL, G. 2012. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 30, 2654-63.
- ANGIOLI, R., PLOTTI, F., ALOISI, A., CAPRIGLIONE, S., TERRANOVA, C., RICCIARDI, R., MONTERA, R., ZULLO, M. A., RASI, V. & BENEDETTI-PANICI, P. 2013. Does extensive upper abdomen surgery during primary cytoreduction impact on long-term quality of life? *International Journal of Gynecologic Cancer*, 23.
- ANTONIOU, A., PHAROAH, P. D. P., NAROD, S., RISCH, H. A., EYFJORD, J. E., HOPPER, J. L., LOMAN, N., OLSSON, H., JOHANSSON, O., BORG, Å., PASINI, B., RADICE, P., MANOUKIAN, S., ECCLES, D. M., TANG, N., OLAH, E., ANTON-CULVER, H., WARNER, E., LUBINSKI, J., GRONWALD, J., GORSKI, B., TULINIUS, H., THORLACIUS, S., EEROLA, H., NEVANLINNA, H., SYRJÄKOSKI, K., KALLIONIEMI, O. P., THOMPSON, D., EVANS, C., PETO, J., LALLOO, F., EVANS, D. G. & EASTON, D. F. 2003. 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. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 1117-1130.
- BACALBASA, N., BAILESCU, I., DIMA, S., BRASOVEANU, V. & POPESCU, I. 2015a. Pancreatic Resection as Part of Cytoreductive Surgery in Advanced-stage and Recurrent Epithelial Ovarian Cancer--A Single-center Experience. *Anticancer Res*, 35, 4125-9.
- BACALBASA, N., DIMA, S., BRASOVEANU, V., DAVID, L., BAILESCU, I., PURNICHESCU-PURTAN, R. & POPESCU, I. 2015b. Liver resection for ovarian cancer liver metastases as part of cytoreductive surgery is safe and may bring survival benefit. *World Journal of Surgical Oncology*, 13, 235.
- BANKHEAD, C. R., KEHOE, S. T. & AUSTOKER, J. 2005. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG*, 112, 857-65.
- BENEDETTI PANICI, P., DI DONATO, V., FISCHETTI, M., CASORELLI, A., PERNIOLA, G., MUSELLA, A., MARCHETTI, C., PALAIA, I., BERLOCO, P. & MUZZI, L. 2015. Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer: Analysis and management of complications in upper abdominal surgery. *Gynecologic Oncology*, 137, 406-411.

- BERAL, V., DOLL, R., HERMON, C., PETO, R. & REEVES, G. 2008. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 371, 303-14.
- BERAL, V., GAITSKELL, K., HERMON, C., MOSER, K., REEVES, G. & PETO, R. 2015. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*, 385, 1835-42.
- BEREK, J. S. & BAST JR, R. C. 2003. Epithelial ovarian cancer. *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition*. BC Decker.
- BOIS, A., HARTEP, P., PFISTERER, J., HILPERT, F., SEHOULI, J., LAMPARTER, C. & KERKMANN, M. 2020a. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *61*, 182-188.
- BOIS, A. D., SEHOULI, J., VERGOTE, I., FERRON, G., REUSS, A., MEIER, W., GREGGI, S., JENSEN, P. T., SELLE, F., GUYON, F., POMEL, C., LECURU, F., ZANG, R., AVALL-LUNDQVIST, E., KIM, J.-W., PONCE, J., RASPAGLIESI, F., GHAEM-MAGHAMI, S., REINTHALLER, A. & HARTEP, P. 2020b. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 6000-6000.
- BOLTON, K. L., CHENEVIX-TRENCH, G., GOH, C., SADETZKI, S., RAMUS, S. J., KARLAN, B. Y., LAMBRECHTS, D., DESPIERRE, E., BARROWDALE, D., MCGUFFOG, L., HEALEY, S., EASTON, D. F., SINILNIKOVA, O., BENÍTEZ, J., GARCÍA, M. J., NEUHAUSEN, S., GAIL, M. H., HARTGE, P., PEOCK, S., FROST, D., EVANS, D. G., EELES, R., GODWIN, A. K., DALY, M. B., KWONG, A., MA, E. S., LÁZARO, C., BLANCO, I., MONTAGNA, M., D'ANDREA, E., NICOLETTO, M. O., JOHNATTY, S. E., KJÆR, S. K., JENSEN, A., HØGDALL, E., GOODE, E. L., FRIDLEY, B. L., LOUD, J. T., GREENE, M. H., MAI, P. L., CHETRIT, A., LUBIN, F., HIRSH-YECHEZKEL, G., GLENDON, G., ANDRULIS, I. L., TOLAND, A. E., SENTER, L., GORE, M. E., GOURLEY, C., MICHIE, C. O., SONG, H., TYRER, J., WHITTEMORE, A. S., MCGUIRE, V., SIEH, W., KRISTOFFERSSON, U., OLSSON, H., BORG, Å., LEVINE, D. A., STEELE, L., BEATTIE, M. S., CHAN, S., NUSSBAUM, R. L., MOYSICH, K. B., GROSS, J., CASS, I., WALSH, C., LI, A. J., LEUCHTER, R., GORDON, O., GARCIA-CLOSAS, M., GAYTHER, S. A., CHANOCK, S. J., ANTONIOU, A. C. & PHAROAH, P. D. 2012. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*, 307, 382-90.
- BRIERLEY, J. D., GOSPODAROWICZ, M. K. & WITTEKIND, C. 2017. *TNM classification of malignant tumours*, John Wiley & Sons.
- BRINTON, L. A., LAMB, E. J., MOGHISSI, K. S., SCOCCIA, B., ALTHUIS, M. D., MABIE, J. E. & WESTHOFF, C. L. 2004. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertility and Sterility*, 82, 405-414.
- BRISTOW, R. E., PEIRETTI, M., ZANAGNOLO, V., SALANI, R., GIUNTOLI, R. L., 2ND & MAGGIONI, A. 2008. Transverse colectomy in ovarian cancer surgical cytoreduction: operative technique and clinical outcome. *Gynecol Oncol*, 109, 364-9.
- BRISTOW, R. E., TOMACRUZ, R. S., ARMSTRONG, D. K., TRIMBLE, E. L. & MONTZ, F. J. 2002. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 20, 1248-59.
- 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., BOENTE, M., BIRRER, M. J. & LIANG, S. X. 2011. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365, 2473-83.

- BURGES, A. & SCHMALFELDT, B. 2011. Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 108, 635-41.
- BUYS, S. S., PARTRIDGE, E., BLACK, A., JOHNSON, C. C., LAMERATO, L., ISAACS, C., REDING, D. J., GREENLEE, R. T., YOKOCHI, L. A., KESSEL, B., CRAWFORD, E. D., CHURCH, T. R., ANDRIOLE, G. L., WEISSFELD, J. L., FOUAD, M. N., CHIA, D., O'BRIEN, B., RAGARD, L. R., CLAPP, J. D., RATHMELL, J. M., RILEY, T. L., HARTGE, P., PINSKY, P. F., ZHU, C. S., IZMIRLIAN, G., KRAMER, B. S., MILLER, A. B., XU, J. L., PROROK, P. C., GOHAGAN, J. K. & BERG, C. D. 2011. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*, 305, 2295-303.
- CHAN, J. K., URBAN, R., HU, J. M., SHIN, J. Y., HUSAIN, A., TENG, N. N., BEREK, J. S., OSANN, K. & KAPP, D. S. 2007. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. *British Journal of Cancer*, 96, 1817-1822.
- CHANG, S. J., HODEIB, M., CHANG, J. & BRISTOW, R. E. 2013. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 130, 493-8.
- CHI, D. S., EISENHAUER, E. L., ZIVANOVIC, O., SONODA, Y., ABU-RUSTUM, N. R., LEVINE, D. A., GUILLE, M. W., BRISTOW, R. E., AGHAJANIAN, C. & BARAKAT, R. R. 2009. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecologic Oncology*, 114, 26-31.
- CHI, D. S., FRANKLIN, C. C., LEVINE, D. A., AKSELROD, F., SABBATINI, P., JARNAGIN, W. R., DEMATTEO, R., POYNOR, E. A., ABU-RUSTUM, N. R. & BARAKAT, R. R. 2004. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecologic Oncology*, 94, 650-654.
- CLIBY, W., DOWDY, S., FEITOZA, S. S., GOSTOUT, B. S. & PODRATZ, K. C. 2004. Diaphragm resection for ovarian cancer: technique and short-term complications. *Gynecologic oncology*, 94, 655-660.
- COLEMAN, R. L., OZA, A. M., LORUSSO, D., AGHAJANIAN, C., OAKNIN, A., DEAN, A., COLOMBO, N., WEBERPALS, J. I., CLAMP, A., SCAMBIA, G., LEARY, A., HOLLOWAY, R. W., GANCEDO, M. A., FONG, P. C., GOH, J. C., O'MALLEY, D. M., ARMSTRONG, D. K., GARCIA-DONAS, J., SWISHER, E. M., FLOQUET, A., KONECNY, G. E., MCNEISH, I. A., SCOTT, C. L., CAMERON, T., MALONEY, L., ISAACSON, J., GOBLE, S., GRACE, C., HARDING, T. C., RAPONI, M., SUN, J., LIN, K. K., GIORDANO, H. & LEDERMANN, J. A. 2017. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 390, 1949-1961.
- DOTTINO, J. A., HE, W., SUN, C. C., ZHAO, H., FU, S., RAUH-HAIN, J. A., SUIDAN, R. S., LU, K. H., GIORDANO, S. H. & MEYER, L. A. 2020. National trends in bowel and upper abdominal procedures in ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer*, 30, 1195-1202.
- DOWDY, S. C., LOEWEN, R. T., ALETTI, G., FEITOZA, S. S. & CLIBY, W. 2008. Assessment of outcomes and morbidity following diaphragmatic peritonectomy for women with ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 109, 303-307.
- DU BOIS, A., LÜCK, H. J., MEIER, W., ADAMS, H. P., MÖBUS, V., COSTA, S., BAUKNECHT, T., RICHTER, B., WARM, M., SCHRÖDER, W., OLBRICHT, S., NITZ, U., JACKISCH, C., EMONS, G., WAGNER, U., KUHN, W. & PFISTERER, J. 2003. A randomized clinical trial

- of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1320-9.
- DU BOIS, A., NEIJT, J. P. & THIGPEN, J. T. 1999. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol*, 10 Suppl 1, 35-41.
- DU BOIS, A., REUSS, A., HARTER, P., PUJADE-LAURAIN, E., RAY-COQUARD, I. & PFISTERER, J. 2010. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *Journal of clinical oncology*, 28, 1733-1739.
- DU BOIS, A., REUSS, A., PUJADE-LAURAIN, E., HARTER, P., RAY-COQUARD, I. & PFISTERER, J. 2009a. 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*, 115, 1234-44.
- DU BOIS, A., ROCHON, J., PFISTERER, J. & HOSKINS, W. J. 2009b. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 112, 422-36.
- EISENHAEUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D. & VERWEIJ, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
- EISENHAEUER, E. L., ABU-RUSTUM, N. R., SONODA, Y., LEVINE, D. A., POYNOR, E. A., AGHAJANIAN, C., JARNAGIN, W. R., DEMATTEO, R. P., D'ANGELICA, M. I., BARAKAT, R. R. & CHI, D. S. 2006. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 103, 1083-1090.
- EISENKOP, S. M. & SPIRTOS, N. M. 2001. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol*, 82, 489-97.
- EISENKOP, S. M., SPIRTOS, N. M., FRIEDMAN, R. L., LIN, W. C., PISANI, A. L. & PERTICUCCI, S. 2003. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*, 90, 390-6.
- EISENKOP, S. M., SPIRTOS, N. M. & LIN, W.-C. M. 2006. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 100, 344-348.
- ERDMANN, F., SPIX, C., KATALINIC, A., CHRIST, M., FOLKERTS, J., HANSMANN, J., KRANZHÖFER, K., KUNZ, B., MANEGOLD, K., PENZKOFER, A., TREML, K., VOLLMER, G., WEG-REMERS, S., BARNES, B., BUTTMANN-SCHWEIGER, N., DAHM, S., FIEBIG, J., FRANKE, M., GURUNG-SCHÖNFELD, I., HABERLAND, J., IMHOFF, M., KRAYWINKEL, K., STARKER, A., VON BERENBERG-GOSSLER, P. & WIENECKE, A. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut.
- FANFANI, F., FAGOTTI, A., GALLOTTA, V., ERCOLI, A., PACELLI, F., COSTANTINI, B., VIZZIELLI, G., MARGARITI, P. A., GARGANESE, G. & SCAMBIA, G. 2010. Upper abdominal surgery in advanced and recurrent ovarian cancer: role of diaphragmatic surgery. *Gynecol Oncol*, 116, 497-501.

- FATHALLA, M. F. 1971. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 2, 163.
- GERESTEIN, C. G., DAMHUIS, R. A., BURGER, C. W. & KOOL, G. S. 2009. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 114, 523-7.
- GERSHENSON, D. M., SUN, C. C., LU, K. H., COLEMAN, R. L., SOOD, A. K., MALPICA, A., DEEVERS, M. T., SILVA, E. G. & BODURKA, D. C. 2006. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*, 108, 361-8.
- GOFF, B. A., MANDEL, L. S., MELANCON, C. H. & MUNTZ, H. G. 2004. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *Jama*, 291, 2705-12.
- GONZÁLEZ-MARTÍN, A., POTHURI, B., VERGOTE, I., DEPONT CHRISTENSEN, R., GRAYBILL, W., MIRZA, M. R., MCCORMICK, C., LORUSSO, D., HOSKINS, P., FREYER, G., BAUMANN, K., JARDON, K., REDONDO, A., MOORE, R. G., VULSTEKE, C., O'CEARBHAILL, R. E., LUND, B., BACKES, F., BARRETINA-GINESTA, P., HAGGERTY, A. F., RUBIO-PÉREZ, M. J., SHAHIN, M. S., MANGILI, G., BRADLEY, W. H., BRUCHIM, I., SUN, K., MALINOWSKA, I. A., LI, Y., GUPTA, D. & MONK, B. J. 2019. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 381, 2391-2402.
- GRABOWSKI, J. P., HARTER, P., HEITZ, F., PUJADE-LAURINE, E., REUSS, A., KRISTENSEN, G., RAY-COQUARD, I., HEITZ, J., TRAUT, A., PFISTERER, J. & DU BOIS, A. 2016. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecologic Oncology*, 140, 457-462.
- HARTER, P., GNAUERT, K., HILS, R., LEHMANN, T., FISSELER-ECKHOFF, A., TRAUT, A. & DU BOIS, A. 2007. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 17.
- HARTER, P., HAUKE, J., HEITZ, F., REUSS, A., KOMMOSS, S., MARME, F., HEIMBACH, A., PRIESKE, K., RICHTERS, L., BURGESS, A., NEIDHARDT, G., DE GREGORIO, N., EL-BALAT, A., HILPERT, F., MEIER, W., KIMMIG, R., KAST, K., SEHOULI, J., BAUMANN, K., JACKISCH, C., PARK-SIMON, T. W., HANKER, L., KROBER, S., PFISTERER, J., GEVENSLEBEN, H., SCHNELZER, A., DIETRICH, D., NEUNHOFFER, T., KROCKENBERGER, M., BRUCKER, S. Y., NURNBERG, P., THIELE, H., ALTMULLER, J., LAMLA, J., ELSER, G., DU BOIS, A., HAHNEN, E. & SCHMUTZLER, R. 2017. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*, 12, e0186043.
- HARTER, P., SEHOULI, J., LORUSSO, D., REUSS, A., VERGOTE, I., MARTH, C., KIM, J. W., RASPAGLIESI, F., LAMPE, B., ALETTI, G., MEIER, W., CIBULA, D., MUSTEA, A., MAHNER, S., RUNNEBAUM, I. B., SCHMALFELDT, B., BURGESS, A., KIMMIG, R., SCAMBIA, G., GREGGI, S., HILPERT, F., HASENBURG, A., HILLEMANN, P., GIORDA, G., VON LEFFERN, I., SCHADE-BRITTINGER, C., WAGNER, U. & DU BOIS, A. 2019. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*, 380, 822-832.
- HESS, V., A'HERN, R., NASIRI, N., KING, D. M., BLAKE, P. R., BARTON, D. P., SHEPHERD, J. H., IND, T., BRIDGES, J. & HARRINGTON, K. 2004. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *Journal of clinical oncology*, 22, 1040-1044.
- HOROWITZ, N. S., MILLER, A., RUNGRUANG, B., RICHARD, S. D., RODRIGUEZ, N., BOOKMAN, M. A., HAMILTON, C. A., KRIVAK, T. C. & MAXWELL, G. L. 2015. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*, 33, 937-43.

- ICON 2002. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*, 360, 505-15.
- JACOBS, I. J., MENON, U., RYAN, A., GENTRY-MAHARAJ, A., BURNELL, M., KALSI, J. K., AMSO, N. N., APOSTOLIDOU, S., BENJAMIN, E., CRUICKSHANK, D., CRUMP, D. N., DAVIES, S. K., DAWNAY, A., DOBBS, S., FLETCHER, G., FORD, J., GODFREY, K., GUNU, R., HABIB, M., HALLETT, R., HEROD, J., JENKINS, H., KARPINSKY, C., LEESON, S., LEWIS, S. J., LISTON, W. R., LOPES, A., MOULD, T., MURDOCH, J., ORAM, D., RABIDEAU, D. J., REYNOLDS, K., SCOTT, I., SEIF, M. W., SHARMA, A., SINGH, N., TAYLOR, J., WARBURTON, F., WIDSCHWENDTER, M., WILLIAMSON, K., WOOLAS, R., FALLOWFIELD, L., MCGUIRE, A. J., CAMPBELL, S., PARMAR, M. & SKATES, S. J. 2016. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 387, 945-956.
- JAYSON, G. C., KOHN, E. C., KITCHENER, H. C. & LEDERMANN, J. A. 2014. Ovarian cancer. *The Lancet*, 384, 1376-1388.
- JELOVAC, D. & ARMSTRONG, D. K. 2011. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*, 61, 183-203.
- JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E. & FORMAN, D. 2011. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61, 69-90.
- KALDAWY, A., SEGEV, Y., LAVIE, O., AUSLENDER, R., SOPIK, V. & NAROD, S. A. 2016. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecologic Oncology*, 143, 433-438.
- KALOGERA, E., BAKKUM-GAMEZ, J. N., JANKOWSKI, C. J., TRABUCO, E., LOVELY, J. K., DHANORKER, S., GRUBBS, P. L., WEAVER, A. L., HAAS, L. R. & BORAH, B. J. 2013. Enhanced recovery in gynecologic surgery. *Obstetrics and gynecology*, 122, 319.
- KANG, S., JONG, Y. H., HWANG, J. H., LIM, M. C., SEO, S. S., YOO, C. W. & PARK, S. Y. 2011. Is neo-adjuvant chemotherapy a "waiver" of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann Surg Oncol*, 18, 3824-7.
- KEHOE, S., HOOK, J., NANKIVELL, M., JAYSON, G. C., KITCHENER, H., LOPES, T., LUESLEY, D., PERREN, T., BANNOO, S., MASCARENHAS, M., DOBBS, S., ESSAPEN, S., TWIGG, J., HEROD, J., MCCLUGGAGE, G., PARMAR, M. & SWART, A. M. 2015. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 386, 249-57.
- KEHOE, S. M., EISENHAUER, E. L., ABU-RUSTUM, N. R., SONODA, Y., D'ANGELICA, M., JARNAGIN, W. R., BARAKAT, R. R. & CHI, D. S. 2009. Incidence and management of pancreatic leaks after splenectomy with distal pancreatectomy performed during primary cytoreductive surgery for advanced ovarian, peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecologic Oncology*, 112, 496-500.
- KEHOE, S. M., EISENHAUER, E. L. & CHI, D. S. 2008. Upper abdominal surgical procedures: liver mobilization and diaphragm peritonectomy/resection, splenectomy, and distal pancreatectomy. *Gynecologic oncology*, 111, S51-S55.
- KÖBEL, M., KALLOGER, S. E., BOYD, N., MCKINNEY, S., MEHL, E., PALMER, C., LEUNG, S., BOWEN, N. J., IONESCU, D. N., RAJPUT, A., PRENTICE, L. M., MILLER, D., SANTOS, J., SWENERTON, K., GILKS, C. B. & HUNTSMAN, D. 2008. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med*, 5, e232.
- KÖBEL, M., KALLOGER, S. E., HUNTSMAN, D. G., SANTOS, J. L., SWENERTON, K. D., SEIDMAN, J. D., GILKS, C. B. & ON BEHALF OF THE CHERYL BROWN OVARIAN CANCER OUTCOMES UNIT OF THE BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY, V. B. 2010.

- Differences in Tumor Type in Low-stage Versus High-stage Ovarian Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 29, 203-211.
- KOTSOPOULOS, J., ROSEN, B., FAN, I., MOODY, J., MCLAUGHLIN, J. R., RISCH, H., MAY, T., SUN, P. & NAROD, S. A. 2016. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol*, 140, 42-7.
- KUHN, W., FLORACK, G., RODER, J., SCHMALFELDT, B., PACHE, L., RUST, G., ULM, K., SPÄTHE, K., JÄNICKE, F., RÜDIGER SIEWERT, J. & GRAEFF, H. 1998. The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and FIGO IV. *International Journal of Gynecological Cancer*, 8, 56-63.
- KURMAN, R. J. & SHIH IE, M. 2010. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 34, 433-43.
- LEDERMANN, J., HARTER, P., GOURLEY, C., FRIEDLANDER, M., VERGOTE, I., RUSTIN, G., SCOTT, C., MEIER, W., SHAPIRA-FROMMER, R., SAFRA, T., MATEI, D., MACPHERSON, E., WATKINS, C., CARMICHAEL, J. & MATULONIS, U. 2012. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 366, 1382-92.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DGK, D., AWMF) Version 5.0- April 2021. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Langversion). *AWMF-Registernummer: 032/035OL*.
- MADSEN, C., BAANDRUP, L., DEHLENDORFF, C. & KJAER, S. K. 2015. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94, 86-94.
- MAGTIBAY, P. M., ADAMS, P. B., SILVERMAN, M. B., CHA, S. S. & PODRATZ, K. C. 2006. Splenectomy as part of cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 102, 369-374.
- MALLEN, A., SOONG, T. R., TOWNSEND, M. K., WENHAM, R. M., CRUM, C. P. & TWOROGER, S. S. 2018. Surgical prevention strategies in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 151, 166-175.
- MAVADDAT, N., PEOCK, S., FROST, D., ELLIS, S., PLATTE, R., FINEBERG, E., EVANS, D. G., IZATT, L., EELES, R. A., ADLARD, J., DAVIDSON, R., ECCLES, D., COLE, T., COOK, J., BREWER, C., TISCHKOWITZ, M., DOUGLAS, F., HODGSON, S., WALKER, L., PORTEOUS, M. E., MORRISON, P. J., SIDE, L. E., KENNEDY, M. J., HOUGHTON, C., DONALDSON, A., ROGERS, M. T., DORKINS, H., MIEDZYBRODZKA, Z., GREGORY, H., EASON, J., BARWELL, J., MCCANN, E., MURRAY, A., ANTONIOU, A. C. & EASTON, D. F. 2013. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*, 105, 812-22.
- MCCLUGGAGE, W. G., JUDGE, M. J., CLARKE, B. A., DAVIDSON, B., GILKS, C. B., HOLLEMA, H., LEDERMANN, J. A., MATIAS-GUIU, X., MIKAMI, Y., STEWART, C. J., VANG, R., HIRSCHOWITZ, L. & INTERNATIONAL COLLABORATION ON CANCER, R. 2015. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*, 28, 1101-22.
- MCGUIRE, W. P., HOSKINS, W. J., BRADY, M. F., KUCERA, P. R., PARTRIDGE, E. E., LOOK, K. Y., CLARKE-PEARSON, D. L. & DAVIDSON, M. 1996. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 334, 1-6.
- MEDEIROS, F., MUTO, M. G., LEE, Y., ELVIN, J. A., CALLAHAN, M. J., FELTMATE, C., GARBER, J. E., CRAMER, D. W. & CRUM, C. P. 2006. The tubal fimbria is a preferred site for early

- adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*, 30, 230-6.
- MIRZA, M. R., MONK, B. J., HERRSTEDT, J., OZA, A. M., MAHNER, S., REDONDO, A., FABBRO, M., LEDERMANN, J. A., LORUSSO, D., VERGOTE, I., BEN-BARUCH, N. E., MARTH, C., MAĐRY, R., CHRISTENSEN, R. D., BEREK, J. S., DØRUM, A., TINKER, A. V., DU BOIS, A., GONZÁLEZ-MARTÍN, A., FOLLANA, P., BENIGNO, B., ROSENBERG, P., GILBERT, L., RIMEL, B. J., BUSCEMA, J., BALSER, J. P., AGARWAL, S. & MATULONIS, U. A. 2016. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375, 2154-2164.
- MOORE, K., COLOMBO, N., SCAMBIA, G., KIM, B. G., OAKNIN, A., FRIEDLANDER, M., LISYANSKAYA, A., FLOQUET, A., LEARY, A., SONKE, G. S., GOURLEY, C., BANERJEE, S., OZA, A., GONZÁLEZ-MARTÍN, A., AGHAJANIAN, C., BRADLEY, W., MATHEWS, C., LIU, J., LOWE, E. S., BLOOMFIELD, R. & DISILVESTRO, P. 2018. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 379, 2495-2505.
- MORICE, P., JOULIE, F., CAMATTE, S., ATALLAH, D., ROUZIER, R., PAUTIER, P., POMEL, C., LHOMMÉ, C., DUVILLARD, P. & CASTAIGNE, D. 2003. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *Journal of the American College of Surgeons*, 197, 198-205.
- MOSS, E. L., HOLLINGWORTH, J. & REYNOLDS, T. M. 2005. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol*, 58, 308-12.
- NAM, E. J., YUN, M. J., OH, Y. T., KIM, J. W., KIM, J. H., KIM, S., JUNG, Y. W., KIM, S. W. & KIM, Y. T. 2010. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*, 116, 389-94.
- NELSON, G., ALTMAN, A. D., NICK, A., MEYER, L. A., RAMIREZ, P. T., ACHTARI, C., ANTROBUS, J., HUANG, J., SCOTT, M., WIJK, L., ACHESON, N., LJUNGQVIST, O. & DOWDY, S. C. 2016. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2014; Part II. *Gynecologic Oncology*, 140, 323-332.
- O'CONNOR, M. J. 2015. Targeting the DNA damage response in cancer. *Molecular cell*, 60, 547-560.
- OLSEN, C. M., GREEN, A. C., WHITEMAN, D. C., SADEGHI, S., KOLAHDOOZ, F. & WEBB, P. M. 2007. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 43, 690-709.
- OZA, A. M., CIBULA, D., BENZAQUEN, A. O., POOLE, C., MATHIJSSSEN, R. H., SONKE, G. S., COLOMBO, N., ŠPAČEK, J., VUYLSTEKE, P., HIRTE, H., MAHNER, S., PLANTE, M., SCHMALFELDT, B., MACKAY, H., ROWBOTTOM, J., LOWE, E. S., DOUGHERTY, B., BARRETT, J. C. & FRIEDLANDER, M. 2015a. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 16, 87-97.
- OZA, A. M., COOK, A. D., PFISTERER, J., EMBLETON, A., LEDERMANN, J. A., PUJADE-LAURAIN, E., KRISTENSEN, G., CAREY, M. S., BEALE, P., CERVANTES, A., PARK-SIMON, T. W., RUSTIN, G., JOLY, F., MIRZA, M. R., PLANTE, M., QUINN, M., POVEDA, A., JAYSON, G. C., STARK, D., SWART, A. M., FARRELLY, L., KAPLAN, R., PARMAR, M. K. & PERREN, T. J. 2015b. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 16, 928-36.

- PERREN, T. J., SWART, A. M., PFISTERER, J., LEDERMANN, J. A., PUJADE-LAURAINÉ, E., KRISTENSEN, G., CAREY, M. S., BEALE, P., CERVANTES, A., KURZEDER, C., DU BOIS, A., SEHOULI, J., KIMMIG, R., STÄHLE, A., COLLINSON, F., ESSAPEN, S., GOURLEY, C., LORTHOLARY, A., SELLE, F., MIRZA, M. R., LEMINEN, A., PLANTE, M., STARK, D., QIAN, W., PARMAR, M. K. & OZA, A. M. 2011. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365, 2484-96.
- PLAXE, S. C. 2008. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198, 459. e1-459. e9.
- PRAT, J. & ONCOLOGY, F. C. O. G. 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 124, 1-5.
- PUJADE-LAURAINÉ, E., HILPERT, F., WEBER, B., REUSS, A., POVEDA, A., KRISTENSEN, G., SORIO, R., VERGOTE, I., WITTEVEEN, P., BAMIAS, A., PEREIRA, D., WIMBERGER, P., OAKNIN, A., MIRZA, M. R., FOLLANA, P., BOLLAG, D. & RAY-COQUARD, I. 2014. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32, 1302-8.
- RAY-COQUARD, I., PAUTIER, P., PIGNATA, S., PÉROL, D., GONZÁLEZ-MARTÍN, A., BERGER, R., FUJIWARA, K., VERGOTE, I., COLOMBO, N., MÄENPÄÄ, J., SELLE, F., SEHOULI, J., LORUSSO, D., GUERRA ALÍA, E. M., REINTHALLER, A., NAGAO, S., LEFEUVRE-PLESSE, C., CANZLER, U., SCAMBIA, G., LORTHOLARY, A., MARMÉ, F., COMBE, P., DE GREGORIO, N., RODRIGUES, M., BUDERATH, P., DUBOT, C., BURGESS, A., YOU, B., PUJADE-LAURAINÉ, E. & HARTEP, P. 2019. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381, 2416-2428.
- REBBECK, T. R., LYNCH, H. T., NEUHAUSEN, S. L., NAROD, S. A., VAN'T VEER, L., GARBER, J. E., EVANS, G., ISAACS, C., DALY, M. B., MATLOFF, E., OLOPADE, O. I. & WEBER, B. L. 2002. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 346, 1616-22.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 10. Ausgabe. 2015. *Krebs in Deutschland Eierstöcke 3.21 Eierstöcke* [Online]. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html [Accessed].
- ROSENBLATT, K. A., THOMAS, D. B., THE WHO COLLABORATIVE STUDY OF, N. & STEROID, C. 1993. Lactation and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Epidemiology*, 22, 192-197.
- RUSTIN, G. J., VAN DER BURG, M. E., GRIFFIN, C. L., GUTHRIE, D., LAMONT, A., JAYSON, G. C., KRISTENSEN, G., MEDIOLA, C., COENS, C., QIAN, W., PARMAR, M. K., SWART, A. M., MRC, O. V. & INVESTIGATORS, E. 2010. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*, 376, 1155-63.
- SEIDMAN, J. D., HORKAYNE-SZAKALY, I., HAIBA, M., BOICE, C. R., KURMAN, R. J. & RONNETT, B. M. 2004. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol*, 23, 41-4.
- SHIH, I.-M. & KURMAN, R. J. 2004. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology*, 164, 1511-1518.
- STEWART, C., RALYEA, C. & LOCKWOOD, S. 2019. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*, 35, 151-156.

- STOREY, D. J., RUSH, R., STEWART, M., RYE, T., AL-NAFUSSI, A., WILLIAMS, A. R., SMYTH, J. F. & GABRA, H. 2008. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer*, 112, 2211-2220.
- SUGIYAMA, T., KAMURA, T., KIGAWA, J., TERAOKA, N., KIKUCHI, Y., KITA, T., SUZUKI, M., SATO, I. & TAGUCHI, K. 2000. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88, 2584-2589.
- TAN, D. S. P., AGARWAL, R. & KAYE, S. B. 2006. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *The Lancet Oncology*, 7, 925-934.
- TROTTI, A., BYHARDT, R., STETZ, J., GWEDE, C., CORN, B., FU, K., GUNDERSON, L., MCCORMICK, B., MORRISINTEGRAL, M., RICH, T., SHIPLEY, W. & CURRAN, W. 2000. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47, 13-47.
- TROTTI, A., COLEVAS, A. D., SETSER, A., RUSCH, V., JAQUES, D., BUDACH, V., LANGER, C., MURPHY, B., CUMBERLIN, R., COLEMAN, C. N. & RUBIN, P. 2003. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 13, 176-81.
- TSOLAKIDIS, D., AMANT, F., VAN GORP, T., LEUNEN, K., NEVEN, P. & VERGOTE, I. 2010. Diaphragmatic surgery during primary debulking in 89 patients with stage IIIB-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 116, 489-96.
- VAN DER BURG, M. E., VAN LENT, M., BUYSE, M., KOBERSKA, A., COLOMBO, N., FAVALLI, G., LACAVE, A. J., NARDI, M., RENARD, J. & PECORELLI, S. 1995. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*, 332, 629-34.
- VASEY, P. A., JAYSON, G. C., GORDON, A., GABRA, H., COLEMAN, R., ATKINSON, R., PARKIN, D., PAUL, J., HAY, A. & KAYE, S. B. 2004. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 96, 1682-91.
- VERGOTE, I., TROPÉ, C. G., AMANT, F., KRISTENSEN, G. B., EHLEN, T., JOHNSON, N., VERHEIJEN, R. H., VAN DER BURG, M. E., LACAVE, A. J., PANICI, P. B., KENTER, G. G., CASADO, A., MENDIOLA, C., COENS, C., VERLEYE, L., STUART, G. C., PECORELLI, S. & REED, N. S. 2010. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 363, 943-53.
- WALKER, J. L., POWELL, C. B., CHEN, L. M., CARTER, J., BAE JUMP, V. L., PARKER, L. P., BOROWSKY, M. E. & GIBB, R. K. 2015. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*, 121, 2108-2120.
- WALSH, T., CASADEI, S., LEE, M. K., PENNILL, C. C., NORD, A. S., THORNTON, A. M., ROEB, W., AGNEW, K. J., STRAY, S. M., WICKRAMANAYAKE, A., NORQUIST, B., PENNINGTON, K. P., GARCIA, R. L., KING, M. C. & SWISHER, E. M. 2011. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 18032-7.
- WENTZENSEN, N., POOLE, E. M., TRABERT, B., WHITE, E., ARSLAN, A. A., PATEL, A. V., SETIAWAN, V. W., VISVANATHAN, K., WEIDERPASS, E., ADAMI, H. O., BLACK, A., BERNSTEIN, L., BRINTON, L. A., BURING, J., BUTLER, L. M., CHAMOSA, S., CLENDENEN, T. V., DOSSUS, L., FORTNER, R., GAPSTUR, S. M., GAUDET, M. M., GRAM, I. T.,

- HARTGE, P., HOFFMAN-BOLTON, J., IDAHL, A., JONES, M., KAAKS, R., KIRSH, V., KOH, W. P., LACEY, J. V., JR., LEE, I. M., LUNDIN, E., MERRITT, M. A., ONLAND-MORET, N. C., PETERS, U., POYNTER, J. N., RINALDI, S., ROBIEN, K., ROHAN, T., SANDLER, D. P., SCHAIRER, C., SCHOUTEN, L. J., SJÖHOLM, L. K., SIERI, S., SWERDLOW, A., TJONNELAND, A., TRAVIS, R., TRICHOPOULOU, A., VAN DEN BRANDT, P. A., WILKENS, L., WOLK, A., YANG, H. P., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A. & TWOROGGER, S. S. 2016. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*, 34, 2888-98.
- WIMBERGER, P., LEHMANN, N., KIMMIG, R., BURGESS, A., MEIER, W. & DU BOIS, A. 2007. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*, 106, 69-74.
- ZIVANOVIC, O., EISENHAEUER, E. L., ZHOU, Q., IASONOS, A., SABBATINI, P., SONODA, Y., ABURUSTUM, N. R., BARAKAT, R. R. & CHI, D. S. 2008. The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to the greater omentum on surgical outcome for stage IIIC epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology*, 108, 287-292.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Modifizierte Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms und primären Peritonealkarzinoms: FIGO-Klassifikation und TNM-Klassifikation der UICC Version 8
Tabelle 2	Präoperative Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der kein-OBE (n=101) und OBE (n=160)
Tabelle 3	Allgemeine operative Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der kein-OBE (n=101) und OBE (n=160)
Tabelle 4	Spezielle operative Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der kein-OBE (n=101) und OBE (n=160)
Tabelle 5	Medikamentöse Merkmale der gesamten Studienpopulation (n=261), der kein-OBE (n=101) und OBE (n=160)
Tabelle 6	Prognostische Merkmale von FIGO Status, Resektionsstatus, Histologie, leitliniengerechter Operation (LLGO), Art der Lymphonodektomie (LNE) und Oberbaucheingriffe (OBE) hinsichtlich des medianen <i>progressionsfreien survival</i> (PFS) in Monaten mit <i>log rank test</i>
Tabelle 7	Prognostische Merkmale von FIGO Status, Resektionsstatus, Histologie, leitliniengerechter Operation (LLGO), Art der Lymphonodektomie (LNE) und Oberbaucheingriffe (OBE) hinsichtlich des medianen <i>overall survival</i> (OS) in Monaten mit <i>log rank test</i>
Tabelle 8	Prognostische Merkmale einzelner Komponenten des Oberbaucheingriffes (OB) bei der gesamten Studienpopulation (n=261) hinsichtlich des <i>overall survival</i> (OS) in Monaten mit <i>log rank test</i>
Tabelle 9	Prognostische Merkmale einzelner Komponenten des Oberbaucheingriffes (OB) bei der gesamten Studienpopulation (n=261) hinsichtlich des medianen <i>progressionsfreien survival</i> (PFS) in Monaten <i>log rank test</i>
Tabelle 10	Merkmale einzelner Komponenten des Oberbaucheingriffes (OB) bei der gesamten Studienpopulation (n=261) hinsichtlich des kompletten Resektionsstatus (R0-Status) mit Test nach chi Quadrat
Tabelle 11	Vergleich der Eingriffsraten im Oberbauch mit modifizierten UKE Daten (1) Gesamtkollektiv (FIGO III-IV) mit adjuvanter und neoadjuvanter Therapie (2) FIGO IIIC-IV (3) nur FIGO IIIC (4) nur primäre Operation (5) Splenektomie +/- Pankreasschwanzresektion (6) gekoppelt mit Resektion der Porta hepatis (Chi et al., 2009, Eisenkop et al., 2003, Kang et al., 2011)
Tabelle 12	Vergleich der Interventionen im Oberbauch hinsichtlich R0-Rate und medianem OS mit UKE Daten und vergleichenden anderen Studien und

zugehörigen abweichenden Einschlüssen: (a) Cliby 2004 (FIGO III-IV), (b) Tsolakidis 2010 (FIGO IIIB-IV), (c) Dowdy 2008 (primäre und sekundäre Operation mit FIGO IIIC-IV), (d) Bacalbasa 2015 (neoadjuvante Patientinnen inkludiert, FIGO IIC-IV), (e) Magtibay 2006 (FIGO I-IV), (f) Eisenkop 2006 (nur FIGO IIIC), (g) Kehoe 2009 (FIGO IIIC-IV), (h) Bristow 2008 (FIGO IIIC-IV) *nur Splenektomien inbegriffen, ** nur Pankreasschwanzresektionen inbegriffen (Cliby et al., 2004, Tsolakidis et al., 2010, Dowdy et al., 2008, Bacalbasa et al., 2015b, Magtibay et al., 2006, Eisenkop et al., 2006, Kehoe et al., 2009, Bristow et al., 2008)

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve des *overall-survival* (OS) von AEOC Patientinnen mit einem OBE vs. kein-OBE

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve des progressionsfreien *survival* (PFS) von AEOC Patientinnen mit einem OBE vs. kein-OBE

11. Anhang

Fragebogen im Rahmen einer retrospektiven Studie zum Thema OvarialCa

Sehr geehrte*r Fachärztin/Facharzt,

mein Name ist Maximilian Pietschmann und ich bin aktuell als Doktorand unter Prof. Dr. med. Barbara Schmalefeldt (Klinikdirektorin UKE Gynäkologie) tätig. Aktuell erarbeiten wir ein umfangreiches Follow-up der am UKE operierten Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Daher habe ich an Sie einige Fragen und würde Sie bitten den ausgefüllten Fragebogen an folgende **Email** zu senden:

maximilian.pietschmann@stud.uke.uni-hamburg.de **ODER** ein **Fax** an Nr: 040 7410 57779 mit der Notiz: „Doktorand“

Name+TelNr für eventuelle Rückfragen:

Name + Geburtsdatum der **Patientin**:

Patientin wurde **letztmals** von mir am**behandelt**.

letzter Tumorstatus (*bitte unterstreichen*): tumorfrei, unbekannt, Rezidiv, Metastasen, Zweittumor

Hat die Patientin ein **OvarialCa Rezidiv** erlitten?

falls **JA**: Datum d. Diagnose
Operation? (Datum, R0/R1/R2, Art der OP)
Chemotherapie (Schema/Zyklen/Zeitraum/Ansprechen)
neues TNM Staging?
LK Befall? Wo?
Metastasen? Wo?
sonstige Anmerkungen:

Hat die Patientin ein OvarialCa **Zweitrezidiv** erlitten?

falls **JA**: Datum d. Diagnose
Operation?
Chemotherapie (Medikament/Zyklusanzahl)
neues TNM Staging?
LK Befall? Wo?
Metastasen? Wo?
sonstige Anmerkungen:

weitere Informationen:

Was war das Datum des letzten CTX Zyklus?

Haben sich Zweittumore entwickelt?

Gibt es eine aktuelle Therapie?

Ist die Patientin **am Leben**?

falls **NEIN**: Todesdatum:
Todesursache:

12. Danksagungen

Ich danke Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt für die Realisation dieser Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und für die ausführliche Begutachtung meiner Dissertation.

Frau Dr. Anna Jaeger danke ich für die ausdauernde und umfangreiche Unterstützung als Betreuerin dieser Arbeit und als verlässliche Stütze beim Lösen jeglicher Probleme.

Zuletzt danke ich meiner Familie & meiner Freundin für die Korrektur und emotionale Unterstützung in schwierigen Phasen dieser Arbeit.

13. Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

14. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: