

# **Vorhersage des operativen Outcomes bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom anhand der präoperativen CT-Diagnostik**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Marie Antonia Buchen**

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea
2. Gutachter: PD Dr. med. Martin Wolfgang von Websky

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.02.2024

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. med. Andree Faridi

*Für meine Eltern*



## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1	Epidemiologie	9
1.2	Pathogenese	10
1.3	Risikofaktoren	11
1.4	Klassifikation	13
1.5	Klinik	16
1.5.1	Symptomatik	16
1.5.2	Screening und Diagnostik	17
1.6	Ausbreitung	18
1.7	Therapie	18
1.8	Komplikationen und Rezidiv	20
1.9	Fragestellung	21
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>23</b>
2.1	Patientinnenkollektiv	23
2.2	Datenerhebung	23
2.3.	Datenanalyse	26
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	Deskriptive Auswertung	27
3.1.1	Patientinnenkollektiv	27
3.1.2	Histopathologie	31
3.1.3	Operation	36
3.1.4	Radiologische Parameter	40
3.2	Statistische Auswertung	40
3.2.1	Binäre logistische Regressionsanalyse	40
3.2.2	Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse	46
3.2.3	Tumorfreiheit	50
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Vergleich verschiedener Bildgebungsmodalitäten	51

4.2	Laparoskopie	53
4.3	Computertomographie	55
4.3.1	Prädiktive Parameter	55
4.3.2	Mesenteriale Lymphknoten	59
4.3.3	Pelvine und paraaortale Lymphknoten	62
4.3.4	Aszites	63
4.4	Zytoreduktion	64
4.4.1	Neoadjuvante Chemotherapie	64
4.4.2	Rate an vollständiger operativer Zytoreduktion	66
4.4.3	Lokalisationen des Residualtumors	68
4.4.4	Rolle des PCI zur Quantifizierung der Tumormasse	69
4.5	Weitere objektive prädiktive Marker für eine zytoreduktive Operation	71
4.5.1	CA-125	72
4.5.2	Alter	74
4.5.3	BMI	75
4.5.4	Histopathologie	76
4.5.5	Biologische Tumoreigenschaften	76
4.6	Limitationen und Ausblick	77
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>96</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADH1B	Alkoholdehydrogenase 1B
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer
BRIP-1	BRCA1 Interacting Protein 1
CA-125	Cancer-Antigen 125
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FABP4	Fatty Acid-Binding-Protein 4
FFP	Fresh Frozen Plasma
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GOG	Gynecologic Oncology Group
HE-4	Humanes Epididymis Protein 4
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PCI	Peritoneal Cancer Index
PET	Positronenemissionstomographie
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung
TIL	Tumor-infiltrierende Lymphozyten
UKB	Universitätsklinikum Bonn
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Mammakarzinom die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung und nach dem Endometriumkarzinom das zweithäufigste Genitalmalignom der Frau. Es macht 3,1 % aller bösartigen Neubildungen bei Frauen und 5,2 % aller Sterbefälle an onkologischen Erkrankungen aus (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Damit steht es an achter Stelle in der Häufigkeitsverteilung von Krebserkrankungen bei Frauen. Weltweit machte das Ovarialkarzinom 2020 1,6 % aller Krebsleiden aus und 2,1 % aller Todesfälle durch maligne Erkrankungen entfielen auf das Ovarialkarzinom (Sung et al., 2021). Im Jahr 2018 betrug die Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland 7300 Fälle (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Eine von 76 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom. Das Robert Koch-Institut geht für das Jahr 2022 von 6800 neu an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen in Deutschland aus. Insgesamt zeigt sich seit den 2000er-Jahren ein Rückgang der absoluten Zahl an Neuerkrankungen. Auch die Sterberate sinkt, denn 2017 lag die Anzahl an Sterbefällen bei 5373 Frauen und 2019 bei 5291 Frauen.

2017 und 2018 lag das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Bis zum 85. Lebensjahr steigt das Risiko zu erkranken kontinuierlich an. Nur 5-10 % aller Ovarialkarzinome treten bereits vor dem 45. Lebensjahr auf. Hierbei handelt es sich meist um Keimzelltumoren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Trotz verschiedener Therapiemöglichkeiten hat das Ovarialkarzinom vor allem aufgrund der meist späten Entdeckung in einem fortgeschrittenen Tumorstadium eine schlechte Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug zwischen 2017 und 2018 42 % und die relative 10-Jahres-Überlebensrate 33 % (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Ein Grund für die späte Diagnosestellung ist das Fehlen anerkannter Screeningmethoden und spezifischer Symptome. So liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in über 70 % der

Fälle bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium, d.h. ein FIGO-Stadium von III oder IV, vor (Stewart et al., 2019).

## 1.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese des Ovarialkarzinoms ist nicht abschließend geklärt. Es gibt verschiedene Hypothesen für Ursprungsort und Entstehung des Ovarialkarzinoms. Die „Incessant ovulation hypothesis“ aus dem Jahr 1971 besagt, dass durch die Ovulation die Ovaroberfläche geschädigt wird, was zu vielen Reparatur- und Umbauvorgängen am Ovar führt. Dadurch wird die epitheliale Oberfläche des Ovars beansprucht und es treten Fehler während der Replikation auf (Fathalla, 1971). Eine hohe Anzahl an Ovulationen lässt sich demnach als Risikofaktor erklären. Multiparität und die Einnahme von Ovulationshemmern senken dahingegen das Risiko.

Des Weiteren wird vermutet, dass es durch hohe Gonadotropinspiegel zu einer epithelialen Stimulation des Ovars kommt. Diese kann direkt oder indirekt durch erhöhte Östrogenspiegel zu einer malignen Transformation führen (Cramer und Welch, 1983). Insbesondere während der Menopause erreichen die Gonadotropinspiegel ihr Maximum. Dies korreliert mit dem Altersgipfel der Ovarialkarzinompatientinnen.

Die Hormonhypothese legt nahe, dass Androgen und Progesteron gegensätzliche Wirkungen auf die Ovarien haben. Hohe Androgenspiegel, welche das Ovaroberflächenepithel stimulieren, werden als Risikofaktoren angesehen. Hohes Progesteron hingegen hat einen protektiven Effekt (Risch, 1998).

Während jeder Ovulation kommt es zu inflammatorischen Vorgängen am Ovar. Diese sind verbunden mit einer Leukozyteninvasion, Vasodilatation und Freisetzung von NO und inflammatorischen Zytokinen. In Folge kommt es zu einem Gewebeumbau und zu DNA-Schäden, die eine Karzinomentstehung begünstigen könnten (Bonello et al., 1996).

Seröse Karzinome des Ovars haben viele Gemeinsamkeiten und ähnliche biochemische Marker wie das tubare Epithel. Grund dafür ist der gemeinsame embryonale Ursprung des Oberflächenepithels des Ovars und des Müllerschen Epithels der Tube (Fathalla, 2013). Eine anerkannte Hypothese zum Ursprungsort der serösen Ovarialkarzinome geht

davon aus, dass diese ihren Ursprung im Fimbrientrichter haben. Tumorzellen des serösen intraepithelialen Karzinoms sondern sich vom Fimbrientrichter ab, werden in die Ovarien verschleppt und siedeln sich dort an (Kurman und Shih, 2010). Diese Hypothese führt zu der Überlegung, eine prophylaktische Salpingektomie als Möglichkeit zur Reduktion von Inzidenz und Mortalität des Ovarialkarzinoms durchzuführen (Zheng und Fadare, 2012).

Das endometrioides und klarzellige Ovarialkarzinom sind mit Endometriose assoziiert. Da Endometriose u.a. durch retrograde Menstruation entsteht, kann davon ausgegangen werden, dass das Endometrium Ursprungsgewebe dieser Ovarialkarzinomentitäten ist (Kurman und Shih, 2010).

Auch Tumoren anderer Organe können sich metastatisch in den Ovarien absiedeln. Dazu gehören insbesondere Karzinome des Gastrointestinaltraktes, wie das Kolorektal- oder Magenkarzinom, diese Absiedlungen sind auch bekannt als Krukenberg-Tumor. Auch Tumoren der Mamma, Appendix, Lunge oder der Gallenblase können Ursprungstumoren einer Ovarialkarzinommetastase sein. Damit machen Metastasen ca. 10 % aller ovariellen Malignome aus (Fujiwara et al., 1995).

### 1.3 Risikofaktoren

Obwohl die Ätiologie des Ovarialkarzinoms weitestgehend ungeklärt ist, sind einige Risikofaktoren bekannt. Ca. 10 % der Ovarialkarzinome sind genetisch bedingt. In den meisten Fällen liegt eine Mutation im BRCA1- oder 2-Gen vor (Ramus und Gayther, 2009). Eine BRCA1-Mutation ist für 80 % und eine BRCA2-Mutation für 15 % der hereditären Ovarialkarzinome verantwortlich. Das Risiko bis zum 70. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken liegt bei einer BRCA1-Mutation bei 40-50 %, bei einer BRCA2-Mutation bei 10-20 %. Weitere seltenere Risikogene des familiären Brust- und Eierstockkrebssyndroms sind das BRIP1- und das RAD51C-Gen (Boyd, 2003).

Das Risiko einer Frau mit Verwandten ersten Grades mit Ovarialkarzinom im Laufe des Lebens selbst zu erkranken liegt bei 5 %. Damit ist es dreimal so hoch wie in der Normalbevölkerung und zudem noch einmal höher, wenn der/die Verwandte vor dem 50.

Lebensjahr erkrankt ist (Jervis et al., 2014; Stratton et al., 1998). Aufgrund eines Risikos von bis zu 10 % bei Ovarialkarzinompatientinnen ohne spezifische Familienanamnese eine BRCA-Mutation oder andere für diese Erkrankung begünstigende Mutationen zu tragen, werden alle an einem Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen vorab auf spezifische Mutationen untersucht (Amin et al., 2020). Dies führt zu einer spezifischeren individuellen Behandlung, z.B. haben Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Hemmer in der Therapie von BRCA-mutierten Patientinnen einen hohen Stellenwert, da Mutationsträgerinnen ein weitaus besseres Ansprechen auf eine Therapie zeigen (Ray-Coquard et al., 2019). Auch für die Angehörigen kann die genetische Testung relevant sein. Eine Identifikation von nicht erkrankten Mutationsträger:innen kann zur Prävention oder frühzeitigen Erkennung eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms durch engmaschige Untersuchungen beitragen. Die einzige präventive Möglichkeit bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung mit Mutationen besteht in der Salpingoophorektomie (Doubeni et al., 2016). Beim Lynch-Syndrom (HNPCC) liegen Mutationen in DNA-Mismatch-Reparaturgenen vor. Dies erhöht das Risiko vor allem für nicht-seröse Ovarialkarzinome (Rasmussen et al., 2021).

Als Risikofaktor gilt außerdem ein langer hormonell aktiver Zeitraum mit vielen Ovulationen. Dies ist bei früher Menarche, später Menopause, Infertilität oder wenigen Schwangerschaften der Fall. Auch eine Hormonersatztherapie in der Menopause erhöht das Risiko für seröse und endometrioiden Karzinome. Endometriose und fraglich das Syndrom der polyzystischen Ovarien werden ebenfalls als Risikofaktor angesehen. So steigert eine Endometriose aber nur das Risiko an einem endometrioiden oder klarzelligem Karzinom zu erkranken. „Pelvic inflammatory diseases“ wie z.B. eine Salpingitis, Endometritis oder ein Tuboovarialabszess stehen im Verdacht, das Risiko für maligne Ovarialtumoren leicht zu erhöhen. Sie sind aber mit einer deutlichen Risikoerhöhung um 30 % für Borderlinetumoren assoziiert. Ein weiterer anerkannter Risikofaktor ist ein hoher BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Eine geringe chronische Inflammation und ein höheres Level an freiem Östrogen sorgen bei Adipositas für ein erhöhtes Risiko. Bei einer Zunahme des BMI um  $5 \text{ kg/m}^2$  steigt das Risiko für ein Ovarialkarzinom um 5-29 % (Webb und Jordan, 2017). Für den Alkoholkonsum gibt es keinen gesicherten Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialkarzinomen. Tabakkonsum erhöht das Risiko für muzinöse Ovarialkarzinome.

Seit 2016 gilt das Ovarialkarzinom außerdem als meldepflichtige Berufskrankheit bei Asbestexposition (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Nach inhalativer Aufnahme von Asbestfasern werden diese hämatogen und lymphogen in die Brust- und Bauchhöhle transportiert. Durch eine Abwehrreaktion des Körpers kommt es zur Bildung von Asbestkörperchen, die sich auch extrapulmonal, z.B. in den Ovarien, absiedeln können.

Neben den genannten Risikofaktoren sind auch einige protektive Faktoren bekannt. Als gesichert gelten eine Tubenligatur, lange Stillperiode, Multiparität und Ovulationshemmer. Die Hysterektomie wird als fraglicher schützender Faktor beschrieben (Webb und Jordan, 2017).

#### 1.4 Klassifikation

Seit 2014 liegt eine gemeinsame Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms vor (Meinhold-Heerlein et al., 2015). Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über verschiedene Schweregrade und damit über die Größe und Ausbreitung eines Karzinoms. Die Tumorgröße, der Lymphknotenbefall sowie vorhandene Metastasen werden in die Klassifikation einbezogen. Auch die FIGO-Klassifikation beschreibt das Tumorstadium und durch die Einteilung nach der WHO wird der histopathologische Tumortyp angegeben.

Die epithelialen Ovarialtumoren machen 80-90 % aller malignen Ovarialkarzinome aus (Bell, 2005). Unter diesen erfolgt eine Einteilung in seröse (75-80 %), muzinöse (2-3 %), endometrioid (10 %) und klarzellige (5-10 %) Karzinome. Das seröse Ovarialkarzinom kann weiter in eine low-grade (< 5 %) und eine high-grade Form (70 %) unterteilt werden. Ein Übergang eines low-grade Karzinoms in ein high-grade Karzinom ist möglich, jedoch sehr selten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). High-grade seröse Ovarialkarzinome werden meist in einem fortgeschrittenen Tumorstadium entdeckt. Sie sind gekennzeichnet durch eine hohe Proliferationsrate, chromosomale Instabilität sowie Mutationen des Tumorsuppressors p53 (Kossai et al., 2018). Eine BRCA1/2-Mutation kommt bei diesem Subtyp häufig vor und ihr Ursprung wird in der Tuba uterina vermutet (Chene et al., 2014). Vom low-grade serösen Karzinom sind häufiger junge Frauen betroffen und der Verlauf ist weniger progredient als beim high-grade serösen Karzinom

(Kaldawy et al., 2016). Beim muzinösen Ovarialkarzinom findet sich oft eine BRAF- oder KRAS-Mutation. Es wird oft im Frühstadium entdeckt und hat postoperativ eine gute Prognose. Auch der endometrioid Subtyp präsentiert sich oft im Frühstadium. Er weist oft Mutationen in ARID1A auf und tritt in einigen Fällen in Assoziation mit Endometriose auf (Kossaï et al., 2018). Des Weiteren werden seromuzinöse, undifferenzierte Tumoren und Brennertumoren unterschieden, welche jedoch nur einen sehr geringen Anteil ausmachen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Eine weitere dualistische Einteilung unterteilt das epitheliale Ovarialkarzinom in Typ I und II. In die erste Gruppe lassen sich das low-grade seröse, low-grade endometrioid, muzinöse, klarzellige und der Brennertumor einordnen. Diese entstehen oft aus Vorläuferläsionen, den sogenannten Borderlinetumoren. Zur zweiten Gruppe gehören das high-grade seröse, das undifferenzierte Karzinom und das Karzinosarkom (Kossaï et al., 2018; Kurman und Shih, 2010).

Borderlinetumoren sind epithelialen Ursprungs und machen 10-15 % der epithelialen Ovarialkarzinome aus. Sie weisen eine erhöhte Proliferationsrate und nukleäre Atypien, jedoch keine destruktive Stromainvasion auf (Flicek et al., 2021). Somit haben sie eine gute Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 95-97 %, wenn sie im Stadium I entdeckt werden. Dies ist in ca. 75 % der Fälle gegeben. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 39 Jahren (Fischerova et al., 2012).

Neben epithelialen Ovarialkarzinomen gibt es gemischt epithelial-mesenchymale Tumore, zu denen das Adenosarkom und das Karzinosarkom zählen. Des Weiteren gibt es Keimstrang-Stromatumoren des Ovars, Keimzelltumoren und unreife Teratome (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). In das von uns untersuchte Patientinnenkollektiv wurden nur epitheliale Ovarialkarzinome eingeschlossen.

**Tab. 1:** TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor nicht bekannt
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Ein oder beide Ovarien oder Tuben befallen mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	Iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	Präoperative Kapsel-(Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	Maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Ein oder beide Ovarien oder Tuben befallen mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Ein oder beide Ovarien oder Tuben befallen oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Metastasen ≤ 10 mm
N1b	IIIA1ii	Metastasen > 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	IIIC	Makroskopisch extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen außer peritoneale Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in Regionen außerhalb des Abdomens (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer Lymphknotenmetastasen außerhalb des Abdomens)

## 1.5 Klinik

### 1.5.1 Symptomatik

Das Ovarialkarzinom präsentiert sich klinisch in den meisten Fällen unspezifisch. Daher wird es in 75-80 % der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Symptome können z.B. Völlegefühl, Blähungen, abdominelle Bauchumfangszunahme und Schmerzen oder eine Zunahme der Miktionsfrequenz sein (Lisio et al., 2019). Gynäkologische Symptome wie Zyklus- oder Blutungsanomalien sowie postmenopausale Blutungen können ebenfalls auftreten, finden sich jedoch deutlich seltener als die unspezifischen gastrointestinalen Symptome. Eine Studie aus dem Jahr 2000 zeigte, dass 95 % der Patientinnen im Zeitraum von 3-6 Monaten vor Diagnosestellung Symptome aufwiesen. Am häufigsten waren dies gastrointestinale Beschwerden, abdominelle Schmerzen oder Miktionsprobleme. In 1 % der Fälle konnte eine tiefe Venenthrombose als vorzeitiges Symptom festgestellt werden (Goff, 2012).

Auf Grundlage einer Fall-Kontroll-Studie wurde ein Symptomindex bestehend aus sechs Parametern etabliert, der die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ovarialkarzinoms vorhersagen soll. Die Parameter sind Schmerzen im Becken, Bauchschmerzen, Bauchumfangszunahme, Blutung, schnelles Sättigungsgefühl und erschwerte Nahrungsaufnahme. Tritt eines der Symptome an mehr als zwölf Tagen im Monat für weniger als ein Jahr auf, muss ein mögliches Ovarialkarzinom weiter abgeklärt werden, denn es besteht eine Wahrscheinlichkeit von 56,7 % für ein Ovarialkarzinom in einem frühen Stadium und von 79,5 % für ein fortgeschrittenes Stadium. Die Spezifität beträgt 90 % für Patientinnen über 50 Jahre und 86,7 % für Patientinnen unter 50 Jahre. Die Sensitivität dagegen ist gering, da einige Patientinnen asymptomatisch sind oder sich mit anderen Symptomen präsentieren (Goff et al., 2007).

Das Ovarialkarzinom ist der häufigste Ursprungstumor für malignen Aszites (Parsons et al., 1996). Aszites ist eine von vielen Manifestationen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und daher mit einer schlechten Prognose assoziiert. Klinisch auffällig wird er in den meisten Fällen durch eine Bauchumfangsvermehrung, Übelkeit und Erbrechen sowie abdominelle Schmerzen. Auch Müdigkeit und Kurzatmigkeit können als Symptome eines malignen Aszites auftreten. Verschiedene paraneoplastische Syndrome

wie eine subakute zerebelläre Degeneration, seborrhoische Keratose oder Thrombophlebitis (Trousseau-Syndrom) können durch ein Ovarialkarzinom verursacht sein. Im fortgeschrittenen Tumorstadium können durch verdrängendes Tumorwachstum eine Darmobstruktion, Atembeschwerden oder eine Obstruktion der Ureteren auftreten (Doubeni et al., 2016).

### 1.5.2 Screening und Diagnostik

Ein etabliertes Screening ist für eine Früherkennung des Ovarialkarzinoms nicht vorhanden. Durch den Einsatz des Tumormarkers CA-125 und von transvaginalen Ultraschall als Screeningmaßnahmen konnte keine Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden (Menon et al., 2021). Es wird befürchtet, dass ein Screening durch falsch positive Fälle mehr Frauen schaden würde, als dass diese von einer früheren Erkennung profitieren (Goff, 2012). Bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom sollen eine gynäkologische Untersuchung und eine transvaginale Sonographie durchgeführt werden. Die Sensitivität bzw. Spezifität benigne von malignen Läsionen durch transvaginale Sonographie zu unterscheiden liegt bei 86-94 bzw. 94-96 % (Doubeni et al., 2016). Zum primären Staging von Ovarialkarzinompatientinnen kommen CT, MRT oder PET zum Einsatz, da diese der Sonographie hinsichtlich der Beurteilung der Tumorausdehnung überlegen sind. Empfehlungen zur Abfolge des Einsatzes dieser diagnostischen Maßnahmen gibt es bislang nicht. Es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass eine dieser Untersuchungen den anderen hinsichtlich des späteren Outcomes der Patientinnen deutlich überlegen ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Es gibt zwei wichtige Laborwerte, den Tumormarker CA-125 und das Glykoprotein HE-4. CA-125 ist insgesamt in ca. 80 % der epithelialen Ovarialkarzinome erhöht, in frühen Stadien jedoch nur bei ca. 50 % und kann auch bei benignen ovariellen Erkrankungen einen Anstieg zeigen. HE-4 ist bei einem Drittel der Patientinnen ohne erhöhte CA-125-Werte auffällig hoch. Beide Biomarker spielen jedoch eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms. Sie kommen eher zum Einsatz, um die Krankheitsprogression zu beurteilen und Rezidive frühzeitig zu entdecken (Doubeni et al., 2016).

## 1.6 Ausbreitung

Das Ovarialkarzinom infiltriert meist zuerst das kleine Becken mit an die Ovarien angrenzende Organe wie Uterus und Tuben. Eine Ausbreitung auf extragenitale Organe im kleinen Becken und darüber hinaus ist ebenfalls möglich. Im Stadium FIGO III breitet sich der Tumor auch außerhalb des kleinen Beckens aus und es bestehen Peritonealmetastasen. Die Tumorzellen verteilen sich in der peritonealen Flüssigkeit und es kommt zu einer Peritonealkarzinose. In 70 % der Fälle bei Diagnosestellung besteht eine Ausbreitung des Tumors auf das Peritoneum. Bevorzugte Lokalisationen für eine Peritonealkarzinose sind Omentum majus, parakolische Rinne, Douglas-Raum, Leber sowie Zwerchfell- und Darmoberfläche. Im Zuge einer lymphogenen Metastasierung kommt es zum Befall aortaler, paraaortaler und pelviner Lymphknoten. Zu einer hämatogenen Metastasierung kommt es meist erst in einem späten Krankheitsstadium. Das Stadium FIGO IV ist gekennzeichnet durch Fernmetastasen, welche bevorzugt in der Leber sowie in den Lungen und Nieren zu finden sind (Forstner, 2007).

Oft weisen Patientinnen mit Ovarialkarzinom große Aszitesmengen auf. Diese entstehen durch eine erhöhte Produktion oder erschwerte Resorption durch blockierte Lymphabflusswege. Die Menge an Aszites kann auch einen Hinweis auf das Vorliegen einer Peritonealkarzinose geben. So wird bei Aszites außerhalb des Beckens ein positiver prädiktiver Wert von 72-80 % für eine Tumorausdehnung in das Peritoneum angegeben (Coakley et al., 2002).

## 1.7 Therapie

In der Therapie des Ovarialkarzinoms steht die Debulkingoperation an erster Stelle, welche von erfahrenen onkologischen Gynäkolog:innen in einem Zentrum durchgeführt werden sollte (du Bois et al., 2009). Sie dient gleichzeitig dem Staging und der im Optimalfall kompletten Zytoreduktion.

Die Längsschnittlaparotomie beinhaltet eine Inspektion der Bauchhöhle, Hysterektomie mit Adnektomie und Resektion aller befallenen Peritoneumareale mit Peritonealbiopsien und einer Peritonealzytologie (Hacker und Rao, 2017). Je nach Tumorlast und befallener

Organe muss eine große multiviszzerale Resektion durchgeführt werden, die u.a. die Resektion von Oberbauchorganen, Darm und Genitalorganen beinhalten kann. Durch ausgedehnte abdominelle Operationsverfahren konnte die Rate komplett tumorfrei operierter Patientinnen mit FIGO-Stadium IV verbessert werden. Doch sind größere Operationen auch mit höheren Operationsrisiken und Komplikationen verbunden. Die Rate komplett tumorfrei operierter Patientinnen liegt zwischen 25 und 75 % (Bristow et al., 2002). Wenn makroskopisch Tumorfreiheit vorliegt und die Lymphknoten unauffällig sind, muss keine pelvine oder paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Auf die Operation folgt eine adjuvante Chemotherapie, standardmäßig bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel. Bei Patientinnen im Stadium IA, Grad 1, wird keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt (Trimbos et al., 2010). Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO II-IV) werden mit Carboplatin und Paclitaxel intravenös in sechs Zyklen behandelt (du Bois et al., 1999). Es zeigt sich kein Vorteil einer intraperitonealen Gabe im Vergleich zu einer intravenösen Verabreichung des Chemotherapeutikums. Bei den Stadien IIIB-IVB soll zusätzlich eine Erhaltungstherapie mit Angiogenesehemmern wie Bevacizumab durchgeführt werden (Oza et al., 2015). Außerdem besteht die Möglichkeit mit einem PARP-Inhibitor oder einer Kombination aus beidem zu therapieren. PARP-Proteine helfen den Zellen bei der Selbstregeneration, was auch von tumorösen Zellen genutzt wird. Durch PARP-Inhibitoren wird daher die Regenerationsfähigkeit der Malignomzellen gestoppt und das Tumorstadium verhindert (Stewart et al., 2019). So sollen sie zur Erhaltungstherapie bei einer homologen Rekombinationsdefizienz sowohl bei Tumoren mit als auch ohne BRCA-Mutation eingesetzt werden (Ray-Coquard et al., 2019). Bisher liegt noch keine Empfehlung einer HIPEC zusätzlich zur zytoreduktiven Operation vor (Kurnit et al., 2021). Hierbei handelt es sich um ein zweistufiges Vorgehen, bei dem zunächst in der Debulkingoperation alle sichtbaren Anteile des Tumors und alle befallenen Peritoneumareale entfernt werden. Anschließend wird eine 42° warme Chemotherapielösung peritoneal appliziert, um noch verbliebene nicht sichtbare mikroskopische Tumorstadien ebenfalls zu zerstören.

In der Literatur oft diskutiert ist die Frage, ob es einen Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation gegenüber der primären Operation

gibt. Eine Studie der EORTC kam letztendlich zu dem Schluss, dass primär die Operation bevorzugt werden sollte. Hier wurden Patientinnen mit einem FIGO IIIC und IV Tumor randomisiert und entweder operiert oder erst einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt und dann im Verlauf operiert. Die Patientinnen, die direkt eine Operation erhielten und makroskopisch tumorfrei operiert wurden, lebten länger. Dennoch zeigte sich auch, dass die Chance auf Tumorfreiheit in der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patientinnen höher war (Vergote et al., 2018). Die aktuelle Empfehlung sieht keinen bedeutenden Vorteil in einer neoadjuvanten Chemotherapie und empfiehlt daher die primäre Operation als Erstlinientherapie. Bei fehlender Tumorbefreiung jedoch werden Patientinnen üblicherweise einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt und erhalten ein sekundäres Tumoredebuling. Es gibt eine Subgruppe an Patientinnen, welche nicht primär operiert wird, sondern erst eine neoadjuvante Chemotherapie erhält. Dazu gehören ältere Patientinnen mit hoher Krankheitslast oder vielen Komorbiditäten (Kurnit et al., 2021).

### 1.8 Komplikationen und Rezidiv

Die Operation des Ovarialkarzinoms ist eine große multiviszzerale Operation, die mögliche postoperative Komplikationen beinhaltet. Diese haben oft einen verspäteten Beginn einer adjuvanten Chemotherapie zur Folge. Es können also negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben durch operative Risiken und Komplikationen durch den großen Eingriff entstehen (Grimm et al., 2017). Als häufigste Komplikationen kann es in den ersten 60 Tagen postoperativ zu Pleuraergüssen, Wundinfektionen oder einem paralytischen Ileus kommen. Es konnte gezeigt werden, dass Alter, Rauchen und die Operationsdauer die wichtigsten Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität und Mortalität postoperativ sind (Egger et al., 2020).

Bei ca. 70 % der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom kommt es im Verlauf zu einem Rezidiv (Gadducci et al., 2009). Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte, dass Patientinnen mit einem Rezidiv eine erneute zytoreduktive Operation mit anschließender Chemotherapie angeboten werden sollte, da sich ein verbessertes Überleben im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie zeigte. Es wurden nur Patientinnen mit

einem Ovarialkarzinomrezidiv mit folgenden Kriterien eingeschlossen, welche von der AGO definiert wurden: ECOG-Score von 0, Aszites unter 500 ml und komplette Tumorbefreiung bei der Primäroperation. 75,5 % dieser Patientinnen konnten tumorfrei operiert werden (Harter et al., 2021). Die Standardchemotherapie bei platin sensitiven Rezidivfällen ist die platinhaltige Kombinationschemotherapie. Dazu kann Bevacizumab verabreicht werden, wodurch das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv verbessert wird (Aghajanian et al., 2015). Ebenso kann ein PARP-Inhibitor verabreicht werden zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen, die auf eine platinhaltige Rezidivtherapie ansprechen (Ledermann et al., 2012). Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv erhalten eine Monochemotherapie mit nicht platinhaltigen Zytostatika, ggf. in Kombination mit Bevacizumab (Pujade-Lauraine et al., 2014).

### 1.9 Fragestellung

Es ist allgemein anerkannt, dass das Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit bei Ovarialkarzinompatientinnen maßgeblich das Outcome bestimmt (Bristow et al., 2002). Es gibt wichtige klinische und pathologische Prognosefaktoren wie Alter, Allgemeinzustand, histopathologischer Subtyp, Tumorstadium und postoperativer Tumorrest. Komplette Tumorbefreiung ist dabei der einzige beeinflussbare prognostische Faktor (Wimberger et al., 2010). Bei fehlender Tumorbefreiung werden Patientinnen üblicherweise einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt und erhalten ein sekundäres Tumordebülking. Die GOG definiert optimale Zytoreduktion als Resttumor  $\leq 1$  cm im Durchmesser. Verschiedene Studien zeigten jedoch, dass sich das Gesamtüberleben insbesondere dann verbessert, wenn makroskopisch komplette Tumorfreiheit erreicht wird (Chi et al., 2006). Daher definieren wir in unseren Untersuchungen Tumorbefreiung als Abwesenheit eines Resttumors, unabhängig von der Größe. Eine optimale Zytoreduktion ist nicht nur wichtig für ein längeres Überleben, sondern auch für ein verbessertes Ansprechen auf die adjuvante Chemotherapie (Meyer et al., 1995).

Das Ziel unserer Studie ist die Entwicklung eines präoperativen Scores bzw. die Identifikation radiologischer Marker im präoperativen CT, um eine inkomplette Zytoreduktion mit hoher Sensitivität vorherzusagen. So könnte eine Gruppe an Patientinnen selektiert werden, denen eine Operation mit sehr geringer Erfolgsaussicht erspart bleiben sollte. Diese Patientinnen könnten dann z.B. direkt einer neoadjuvanten Chemotherapie oder weiterführender Diagnostik, wie z.B. einer explorativen Laparoskopie, zugeführt werden. So könnte die Zeit bis zum Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie verkürzt, Kosten eingespart und Komplikationen im Rahmen einer nicht zielführenden Operation verhindert werden.

Es gibt bereits viele Studien mit dem Ziel einen Score zur Prädiktion des operativen Outcomes zu etablieren, basierend auf radiologischen Parametern. Durch ausgeweitete und radikalere Operationsverfahren sind jedoch viele Parameter in den Hintergrund geraten und ein Dünndarmbefall bleibt als entscheidender Faktor für suboptimale Tumorbefreiung. Nach Heitz et al. (2016) befindet sich in ca. 87,9 % der Fälle einer inkompletten Tumorbefreiung ein Resttumor am Dünndarm (Mesenterium, Wurzel, Serosa). Eine Peritonealkarzinomatose des Dünndarms ist im präoperativen CT als Marker für einen Tumorrest oft nicht zu identifizieren. So zeigte sich eine Sensitivität von nur 33,3 % für die Entdeckung einer Peritonealkarzinomatose des Dünndarms im präoperativen CT (Bristow et al., 2000). Generell zeigt das CT eine hohe Spezifität (95 %), aber eine geringe Sensitivität (55,9 %) in der Detektion einer Peritonealkarzinose (Glaser et al., 2013). Wenn durch eine Kombination anderer radiologischer und/oder klinischer Parameter eine miliare Dünndarmaussaat mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann, könnte eine Gruppe an Ovarialkarzinompatientinnen identifiziert werden, die nicht für eine große multiviszerales Operation infrage kommen. Im Gegensatz zu anderen Studien nutzten wir nur ein diagnostisches Werkzeug, nämlich die präoperative CT-Bildgebung. Eine mögliche Übereinstimmung zwischen zahlreichen bildgebenden und intraoperativen Parametern soll untersucht und anschließend mit dem operativen Ergebnis korreliert werden. Unsere Studie ist darauf ausgerichtet, ein Patientinnenkollektiv zu identifizieren, welches aufgrund der präoperativen Bildgebung, ggf. in Kombination mit klinischen Markern, eine geringe Chance auf Tumorfreiheit hat.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientinnenkollektiv

Das Patientinnenkollektiv bestand aus 346 Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2020 an der Universitätsfrauenklinik Bonn eine operative Zytoreduktion erhalten haben. Die Patientinnendaten wurden retrospektiv erhoben und untersucht. Ausgeschlossen wurden alle Rezidivfälle (N=63) und alle Patientinnen, bei denen keine präoperativen CT-Bilder vorlagen sowie Patientinnen, bei denen die CT-Aufnahme ohne intravenöses Kontrastmittel angefertigt wurde (N=178). So gehörten 105 Patientinnen zum letztendlich untersuchten Kollektiv. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden nur CT-Bilder des Abdomens, Beckens und Thorax verwendet, die in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn angefertigt wurden. Zur Auswertung wurde immer das direkt präoperativ angefertigte CT-Bild verwendet. In keinem Fall wurde die CT-Aufnahme mehr als 28 Tage vor der Operation durchgeführt. Bei der Subgruppe von Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie erfolgte die Gabe von zwei oder drei Zyklen Chemotherapie bereits vor der Anfertigung des CTs.

Die Bildakquisition der CTs erfolgte in den meisten Fällen mit 16- und 64-Zeilen-CT-Scannern (Brilliance, Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande). 90 ml nichtionisches iodiertes Kontrastmittel wurde direkt vor der CT-Untersuchung intravenös injiziert. Die CT-Aufnahme wurde in Rückenlage von der Lungenbasis bis zur Symphyse durchgeführt. Sowohl Aufnahmen in der arteriellen als auch in der portalvenösen Phase wurden angefertigt. Für die Auswertung besonders relevant waren die CT-Aufnahmen des Abdomens und Beckens und die des Thorax, falls vorhanden.

### 2.2 Datenerhebung

Zur Verwaltung der Patientendaten wird an der Universitätsklinik Bonn das System Orbis® der Firma Agfa verwendet. Arztbriefe, Operationsberichte, Anästhesieberichte, histopathologische Befunde, Fieberkurven, Aufnahmeprotokolle und Laborbefunde

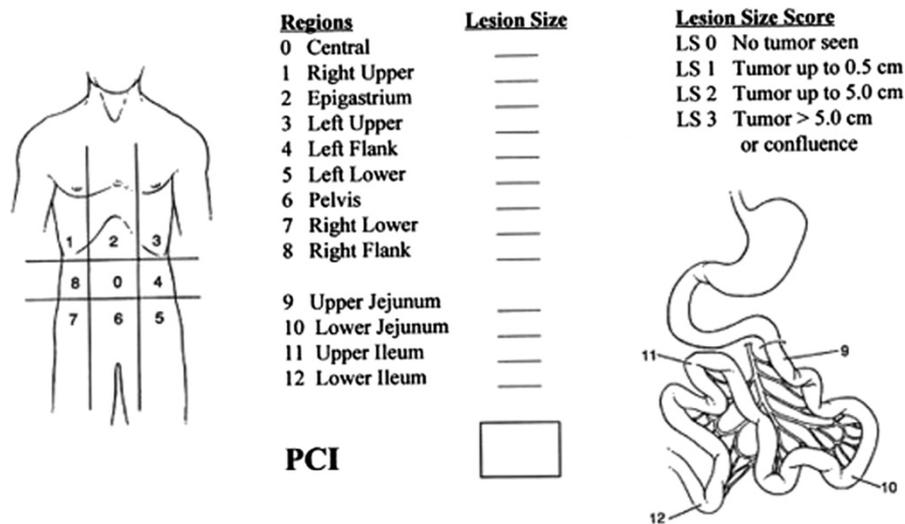
wurden der elektronischen Patientinnenakte entnommen. Teilweise fehlten dort vor allem aus den ersten Jahren des Untersuchungszeitraums einige Daten. Diese konnten durch vorliegende Papierakten ergänzt werden. Nicht für alle 105 Patientinnen konnten vollständig alle Parameter erhoben werden.

Zunächst wurden sieben Parameter zum Patientinnenkollektiv und zu den Tumoreigenschaften erhoben. Dazu gehörten das Alter bei der Operation, das Datum der Operation, die Histologie des Tumors, der BMI bei Diagnose, der präoperative CA-125-Wert, das FIGO-Stadium und ob eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Erhöhte Werte des Tumormarkers CA-125 über 35 U/ml gelten dabei als auffällig (Dochez et al., 2019).

In Bezug auf die durchgeführte Laparotomie erhoben wir folgende Parameter: PCI intraoperativ, Operationsdauer, Anzahl erhaltener EKs und FFPs, Tage im Krankenhaus sowie das Ergebnis der Operation.

Der Peritonealkarzinoseindex (PCI) wurde erstmals von Paul Sugarbaker im Jahr 1998 beschrieben, ursprünglich für die Klassifizierung einer Peritonealkarzinose bei kolorektalen Karzinomen und Mesotheliomen. Anschließend wurde er auch auf das Ovarialkarzinom ausgeweitet und soll dabei helfen, eine mögliche Inoperabilität von Patientinnen anhand eines hohen PCI abzuschätzen (Stålberg und Jónsdóttir, 2020). Das Abdomen wird in neun Regionen, der Dünndarm separat in vier weitere Regionen unterteilt. Die größtmögliche Ausdehnung eines tumorösen Befalls dieser Regionen wird durch einen Punktwert zwischen null und drei angegeben, welcher die Tumorgöße quantifiziert. Durch Addition der Punkte aus allen Regionen ergibt sich im PCI eine Spannbreite zwischen 0 und 39 Punkten. Die genaue Aufteilung der Regionen und Vergabe der Punktwerte ist der folgenden Abbildung zu entnehmen. Nach Gouy et al. (2013) beschreibt dieser Index die Ausdehnung einer Peritonealkarzinose bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom am besten. Viele Autor:innen legen einen Grenzwert von zehn Punkten fest. Nach Tentés et al. (2003) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 80 Monate für Patientinnen mit einem  $PCI \leq 10$  gegenüber 38 Monate bei einem  $PCI > 10$ .

## Peritoneal Cancer Index



**Abb. 1:** Peritonealkarzinoseindex nach Jacquet und Sugarbaker zur Abschätzung der Operabilität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom anhand der Ausdehnung einer Peritonealkarzinose durch Unterteilung des Abdomens in verschiedene Regionen. Je nach Tumorgröße können in jeder Region 0-3 Punkte vergeben werden (aus Lampe et al., 2015).

Anhand der Operationsberichte der zytoreduktiven Laparotomie wurden die folgenden Parameter erhoben: Vorhandensein von Aszites, Peritonealkarzinose der Kolonrinne, Zwerchfellbefall rechts und links, Vorhandensein und Größe eines Beckentumors, ausgedehnte Peritonealkarzinose in allen vier Quadranten, Dün- und Dickdarmmesenterialbefall, Dünndarmwurzelbefall, Omental Cake, Pleurakarzinose und Pleuraerguss, Milzhilusbefall, extrahepatische Peritonealkarzinose auf der Glisson-Kapsel, Lebermetastasen, Befall der Porta hepatis, Befall der infrarenalen Lymphknoten, Darmwandverdickung des Dünndarms, Befall von Rektosigmoid, Colon transversum, Ileozökalpol, Befall des Omentum minus und der Magenwand. „Omental Cake“ beschreibt dabei eine Ausbreitung der Peritonealkarzinose im Omentum majus, welche häufig einen tumorösen Befall von Kolon, Dünndarm, Magen oder auch von Leber und Milz zur Folge hat.

Die Auswertung der 105 CT-Untersuchungen erfolgte in Konsensus durch zwei erfahrene Radiolog:innen der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn. Sie verfügten zum Untersuchungszeitpunkt über keinerlei Kenntnis von klinischen Parametern der Patientinnen, histopathologischem Befund des

Tumors oder dem Operationsergebnis. Lediglich die Tatsache, dass alle Patientinnen an einem Ovarialkarzinom erkrankten, war ihnen bekannt. Die Datenanalyse wurde an IMPAXX EE-Workstations (Agfa Healthcare, Bonn, Deutschland) durchgeführt.

Die in der Bildgebung untersuchten Parameter glichen den intraoperativ erhobenen (s.o.), um eine Korrelation zwischen radiologisch gesehenen und in der Operation festgestellten Befunden herzustellen. Zusätzlich zu den genannten Parametern wurden radiologisch noch die folgenden untersucht: sichtbare mesenterische Lymphknoten, Befall der suprarenalen Lymphknoten, auffällige epiphrenische Lymphknoten sowie ein Befall der Ureteren und Harnstau. Eine Darmwandverdickung des Dünndarms im CT wurde als Korrelat einer intraoperativen Peritonealkarzinose der Serosa gewertet.

### 2.3 Datenanalyse

Die deskriptive Auswertung erfolgte mit Microsoft® Excel Version 2019 (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Auch die Anfertigung der Tabellen erfolgte mit diesem Programm. Die Abbildungen wurden mit Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) erstellt. In der statistischen Auswertung wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt zur Korrelation radiologischer und intraoperativer Befunde. Mit dem exakten Test von Fisher wurden 21 radiologische Parameter mit dem operativen Korrelat verglichen. Zur Analyse des operativen Outcomes und zur Identifikation von Faktoren zur Vorhersage einer geringen Wahrscheinlichkeit für Tumorfreiheit wurden zwei multivariate binäre logistische Regressionsanalysen für zwei Patientinnenkollektive durchgeführt. In die erste Analyse wurden alle Patientinnen eingeschlossen und in die zweite Analyse nur solche mit einem FIGO-Stadium von III oder IV. Als signifikant wurden alle Korrelationen mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  gewertet. Die Statistik wurde mit Minitab Version 18 (Minitab LLC., State College, Pennsylvania, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Auswertung

##### 3.1.1 Patientinnenkollektiv

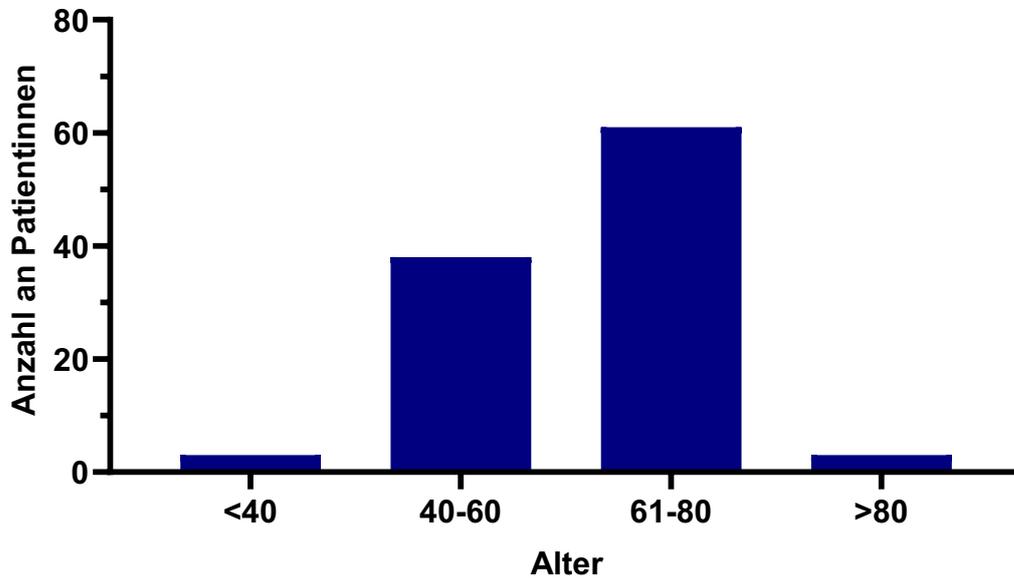
Das untersuchte Patientinnenkollektiv besteht aus 105 Patientinnen. Verschiedene radiologische, intraoperative und klinische Parameter wurden retrospektiv erhoben. Die Anzahl der jeweils erfassten Patientinnen für die einzelnen Parameter ist in den Tabellen angegeben, da nicht immer alle Daten vollständig erhoben werden konnten.

**Tab. 2:** Allgemeine deskriptive Statistik zur Beschreibung des untersuchten Patientinnenkollektivs im Hinblick auf Alter, BMI, CA-125-Wert und die Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie.

Merkmal		Anzahl	Prozent
Alter (N=105)	> 60 Jahre	61	58,1 %
	≤ 60 Jahre	44	41,9 %
BMI (N=105)	< 19 kg/m <sup>2</sup>	6	5,7 %
	19-24 kg/m <sup>2</sup>	48	45,7 %
	25-30 kg/ m <sup>2</sup>	32	30,5 %
	31-40 kg/m <sup>2</sup>	14	13,3 %
	> 40 kg/ m <sup>2</sup>	5	4,8 %
CA-125 (N=104)	< 35 U/mL	33	31,7 %
	35-500 U/mL	53	51 %
	> 500 U/mL	18	17,3 %
Neoadjuvante Chemotherapie (N=105)	Ja	54	51,4 %
	Nein	51	48,6 %

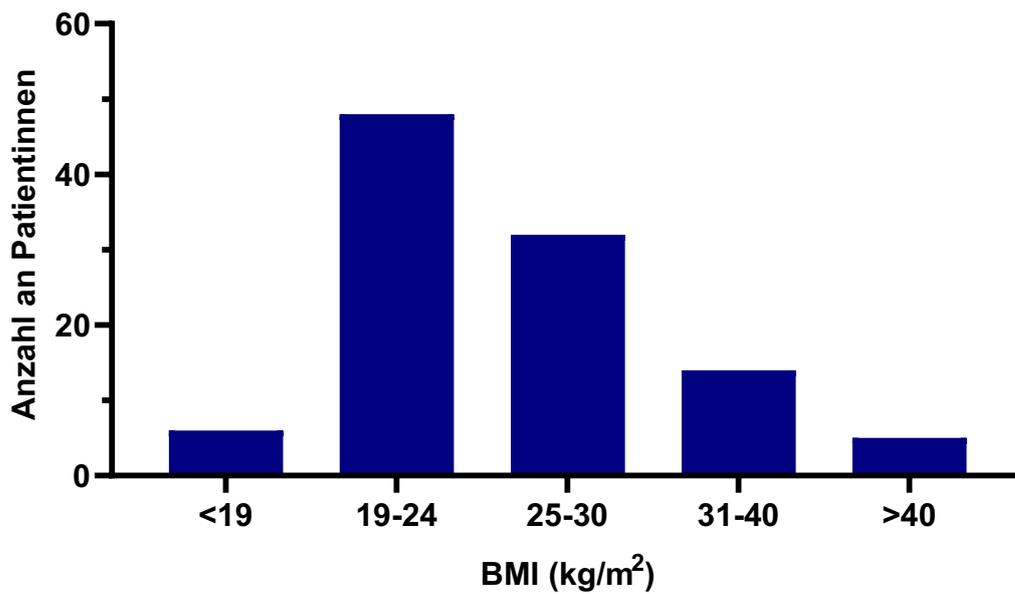
Der Median des Patientinnenalters liegt zum Zeitpunkt der Operation bei 62 Jahren. Der Mittelwert beträgt 62,2 Jahre ( $\pm 11,31$ ). Die älteste Patientin wurde im Alter von 83 Jahren, die jüngste mit 32 Jahren operiert. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (58,1 %) war zum

Operationszeitpunkt zwischen 61 und 80 Jahre alt. Nur 4,8 % der Patientinnen waren unter 39 oder über 80 Jahre alt.



**Abb. 2:** Altersverteilung der Patientinnen unseres Kollektivs zum Operationszeitpunkt, unterteilt in vier verschiedene Altersgruppen.

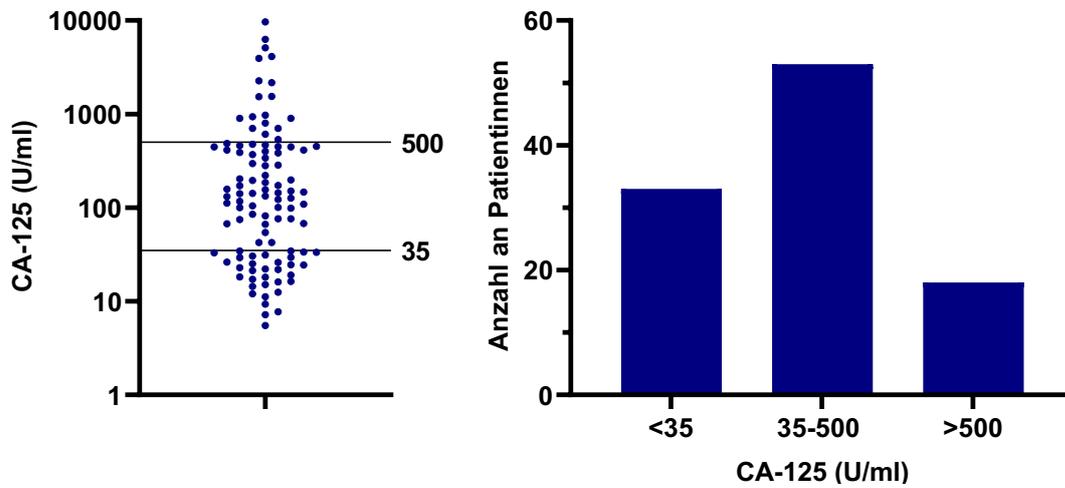
Die meisten Patientinnen (N=48) zeigten präoperativ einen BMI zwischen 19 und 24 kg/m<sup>2</sup> und waren somit normalgewichtig. 18,1 % hatten einen BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> und gehörten somit in die Gruppe der adipösen Patientinnen. Nur 5,7 % der Patientinnen waren mit einem BMI unter 19 kg/m<sup>2</sup> untergewichtig.



**Abb. 3:** Präoperativer BMI der Patientinnen unseres Kollektivs, unterteilt in fünf verschiedene Subgruppen.

Bei 104 Patientinnen wurde präoperativ der Tumormarker CA-125 erhoben. 31,7 % der Patientinnen hatten Werte unter 35 U/ml, die übrigen 68,3 % wiesen Werte über 35 U/ml und damit erhöhte Werte auf. Der Median des CA-125 lag bei 119,35 U/ml und der Mittelwert bei 535,82 U/ml ( $\pm 1353,03$  U/ml).

54 Patientinnen (51,4 %) haben präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. 14 Patientinnen aus diesem Kollektiv erhielten die neoadjuvante Chemotherapie aufgrund einer Dünndarmkarzinose, die laparoskopisch oder durch eine Laparotomie diagnostiziert wurde.



**Abb. 4:** Verteilung der präoperativen CA-125-Werte bei unserem Patientinnenkollektiv. Links ist die Verteilung der absoluten Werte dargestellt (logarithmische Y-Achse). Rechts sind die CA-125-Werte der Patientinnen in drei Gruppen kategorisiert.

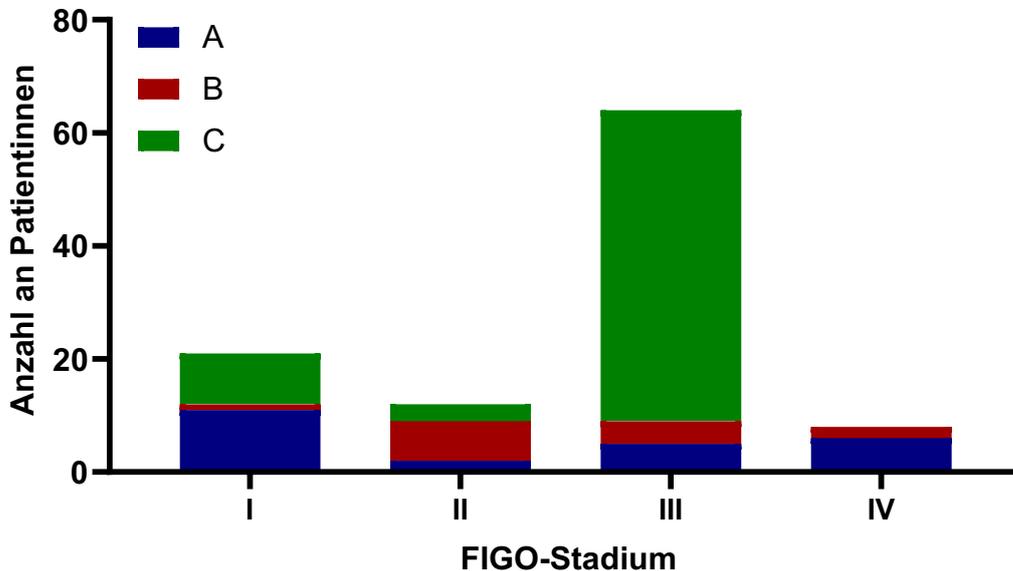
## 3.1.2 Histopathologie

**Tab. 3:** Histopathologie und Operationsergebnis unseres Patientinnenkollektivs hinsichtlich FIGO-Stadium, histologischem Subtyp sowie des Ergebnisses der Debulkingoperation.

<b>Merkmal</b>		<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
FIGO-Stadium (N=105)	<b>FIGO I</b>	21	20 %
	IA	11	10,5 %
	IB	1	1 %
	IC	9	8,6 %
	<b>FIGO II</b>	12	11,4 %
	IIA	2	1,9 %
	IIB	7	6,7 %
	IIC	3	2,9 %
	<b>FIGO III</b>	64	61 %
	IIIA	5	4,8 %
	IIIB	4	3,8 %
	IIIC	55	52,4 %
	<b>FIGO IV</b>	8	7,6 %
IVA	6	5,7 %	
IVB	2	1,9 %	
Histologie (N=105)	Serös	87	82,9 %
	Muzinös	3	2,9 %
	Endometrioid	9	8,6 %
	Klarzellig	2	1,9 %
	Andere	4	3,8 %
Tumorresiduen (N=105)	Tumorfrei	79	75,2 %
	Nicht tumorfrei	26	24,8 %

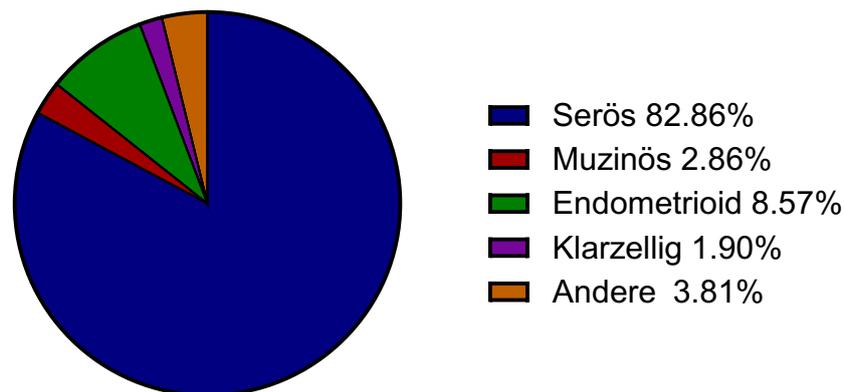
Die FIGO-Stadien zur Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms reichen vom Stadium IA bis hin zum Stadium IVB. Der Großteil der Patientinnen (61 %) wies ein FIGO-Stadium III, also ein fortgeschrittenes Tumorstadium, auf. Von den Patientinnen im Stadium III hatten 85,9 % ein FIGO IIIC Ovarialkarzinom, also makroskopisch sichtbar eine extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum mit einer Größe über 2 cm. Insgesamt 68,55 % der Patientinnen hatten ein fortgeschrittenes Tumorstadium FIGO III oder IV. Auf das Tumorstadium FIGO I entfielen

20 % und 11,4 % auf das Stadium II. 7,6 % der Patientinnen wiesen ein FIGO-Stadium von IV auf.



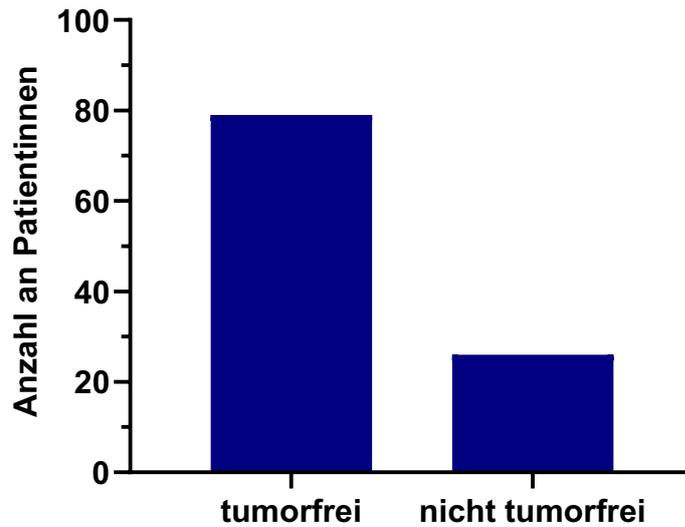
**Abb. 5:** Einteilung der Tumoren unseres Patientinnenkollektivs nach den FIGO-Stadien für maligne Tumoren des Ovars, unterteilt in FIGO-Stadium I-IV (farblich jeweils unterteilt in FIGO-Gruppen A, B oder C).

Das histologische Ergebnis des operativ entfernten epithelialen Ovarialkarzinoms wurde in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt. So erfolgte eine Gruppierung in die folgenden vier histopathologischen Subgruppen: seröses, muzinöses, endometrioides und klarzelliges Adenokarzinom. Die restlichen Patientinnen wurden in die Gruppe anderer nicht näher zu differenzierende Ovarialkarzinome eingeteilt. Ein Großteil der Patientinnen (82,9 %) wies ein seröses Adenokarzinom auf, gefolgt vom endometrioiden Adenokarzinom mit 8,6 %. Die übrigen 8,5 % verteilten sich auf das muzinöse, klarzellige und nicht näher bezeichnete Ovarialkarzinome.

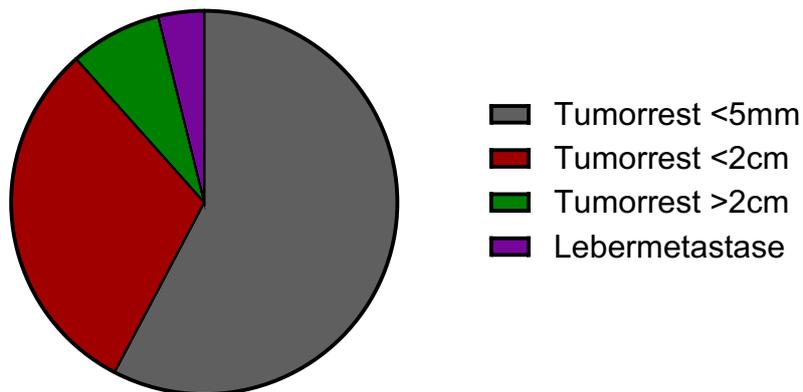


**Abb. 6:** Darstellung der Histologie des Primärtumors bei unserem Patientinnenkollektiv, unterteilt in die vier häufigsten histologischen Typen. Dazu gehören das seröse, muzinöse, endometrioid und klarzellige Ovarialkarzinom.

Wie bereits beschrieben ist bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom das oberste Ziel einer Operation, maximale Zytoreduktion und damit Tumorfreiheit zu erreichen. Das operative Ergebnis wurde daraufhin untersucht, ob tumorfrei operiert wurde oder ob ein makroskopischer Tumorrest vorlag und wie groß dieser war. 75,2 % der Patientinnen konnten komplett tumorfrei operiert werden. Bei 24,8 % verblieb ein Tumorrest. Davon wiesen 14,3 % einen Resttumor unter 5 mm auf. 7,6 % hatten einen Tumorrest unter 2 cm und nur 1,9 % einen Tumorrest über 2 cm. Eine Patientin hatte als Resttumor eine einzelne hepatische Metastase. 46 Patientinnen (63,9 %) von insgesamt 72 Patientinnen im FIGO-Stadium III oder IV konnten tumorfrei operiert werden. Von den Patientinnen im FIGO-Stadium I und II wurden alle Patientinnen tumorfrei operiert.

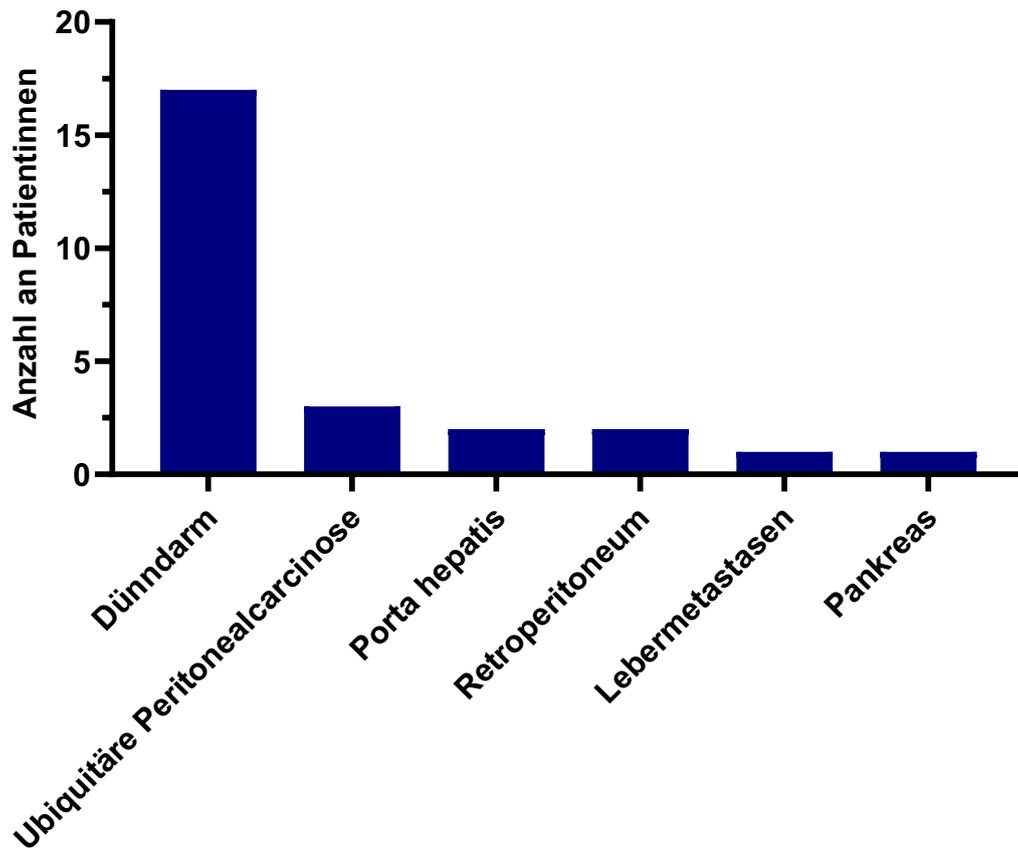


**Abb. 7:** Operationsergebnis der Patientinnen unseres Kollektivs hinsichtlich Tumorfreiheit nach der Debulkingoperation des Ovarialkarzinoms.



**Abb. 8:** Größe des Resttumors nach der Debulkingoperation des Ovarialkarzinoms bei unserem Kollektiv. Der Tumorrest ist unterteilt in drei verschiedene Größenkategorien sowie dem Vorliegen von Lebermetastasen.

Die genaue Lokalisation der Tumorresiduen kann der folgenden Abbildung entnommen werden. Die deutliche Mehrheit (N=17; 65,4 %) der Patientinnen hatte einen Tumorrest am Dünndarm und drei Patientinnen eine ubiquitäre Peritonealkarzinose. Bei zwei Patientinnen fand sich jeweils ein Tumorrest an der Porta hepatis und im Retroperitoneum. Jeweils eine Patientin hatte eine Lebermetastase und eine Patientin Resttumor am Pankreas.



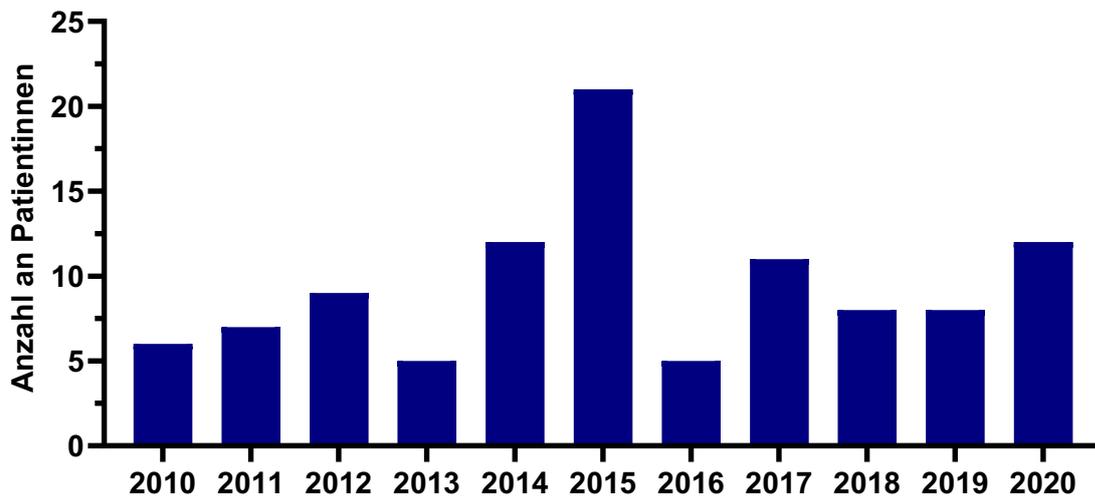
**Abb. 9:** Lokalisation der Tumorresiduen des Patientinnenkollektivs nach der zytoreduktiven Operation des Ovarialkarzinoms. Dargestellt sind die sechs am häufigsten vorkommenden Lokalisationen.

## 3.1.3 Operation

**Tab. 4:** Deskriptive Statistik unseres Patientinnenkollektivs im Hinblick auf die intraoperativen Parameter PCI, OP-Zeit, intraoperativen Aszites, verabreichte FFPs und EKs und postoperative Tage im Krankenhaus. Neben absoluten und relativen Werten sind jeweils auch der Median und der Mittelwert angegeben.

Merkmal		Anzahl	Prozent
PCI (N=104)	≤ 15	84	80,8 %
	> 15	20	19,2 %
	Median Mittelwert	9 (Spannbreite 0-25) 9,6 (SD ± 6,09)	
OP-Zeit (N=105)	≤ 200 min	13	12,4 %
	201-300 min	22	21 %
	301-400 min	35	33,3 %
	401-500 min	29	27,6 %
	501-600 min	5	4,8 %
	> 600 min	1	0,95 %
	Median Mittelwert	343 min (Spannbreite 126-691) 347,8 min (SD ± 109,64)	
Aszites intraoperativ (N=77)	Kein Aszites	49	63,6 %
	< 500 ml	21	27,3 %
	> 500ml	7	9,1 %
	Median Mittelwert	0 (Spannbreite 0-18) 2,67 (SD ± 3,7)	
FFPs (N=103)	0	55	53,4 %
	1-5	31	30,1 %
	6-10	13	12,6 %
	> 10	4	3,9 %
	Median Mittelwert	0 (Spannbreite 0-18) 2,67 (SD ± 3,7)	
EKs (N=103)	0	31	30,1 %
	≤ 4	48	46,6 %
	> 4	24	23,3 %
	Median Mittelwert	2 (Spannbreite 0-19) 3,4 (SD ± 3,85)	
Tage im Krankenhaus (N=104)	0-10	9	8,7 %
	11-30	80	76,9 %
	31-50	8	7,7 %
	51-70	6	5,8 %
	> 70	1	0,96 %
	Median Mittelwert	15 Tage (Spannbreite 7-83) 20,59 Tage (SD ± 13,48)	

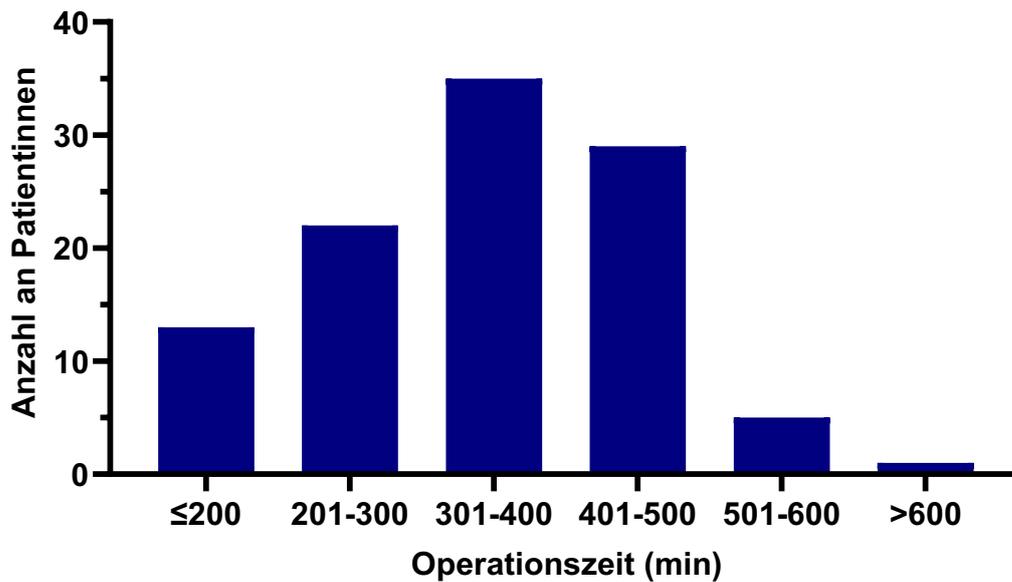
Die Patientinnen wurden zwischen Januar 2010 und Dezember 2020 in der Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie des Universitätsklinikums Bonn operiert. Die Aufteilung auf die verschiedenen Operationsjahre kann der Abbildung entnommen werden.



**Abb. 10:** Darstellung der Jahre, in denen die Ovarialkarzinompatientinnen unseres Kollektivs die Debulkingoperation erhalten haben (Untersuchungszeitraum 2010-2020).

Bei 104 Patientinnen konnte der PCI zur Quantifizierung der intraperitonealen Tumormasse intraoperativ durch den Operierenden erhoben werden. Im Median lag der PCI bei einem Wert von 9. 12,9 % der Patientinnen zeigten einen PCI über 15 und damit nach Ansicht vieler Autor:innen einen auffälligen Wert. Die Spannweite des PCI bewegte sich zwischen 1 und 29.

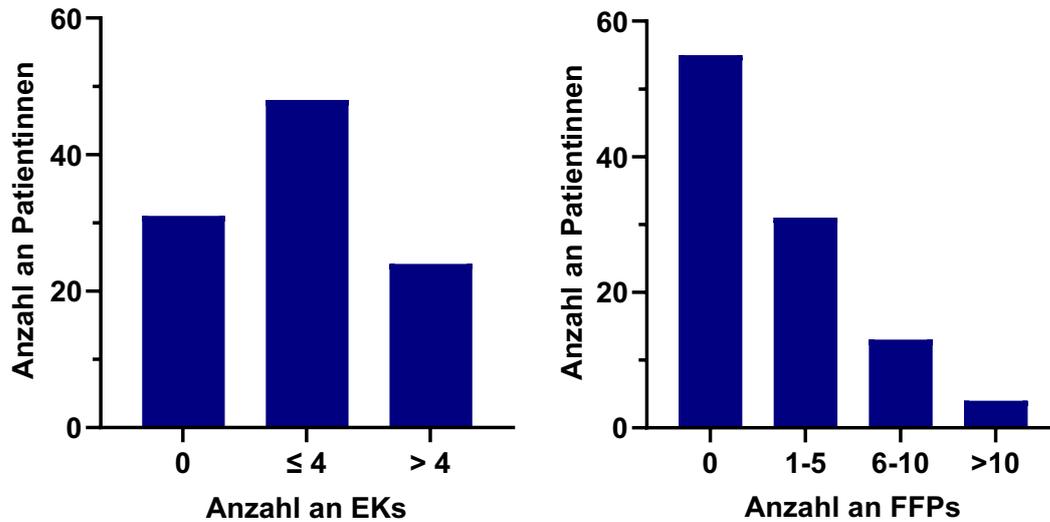
Im Median betrug die Operationsdauer 343 Minuten. Die Spannweite lag zwischen 126 und 691 Minuten.



**Abb. 11:** Operationsdauer der Debulkingoperation des Ovariakarzinoms beim untersuchten Kollektiv, unterteilt in sechs verschiedene Gruppen.

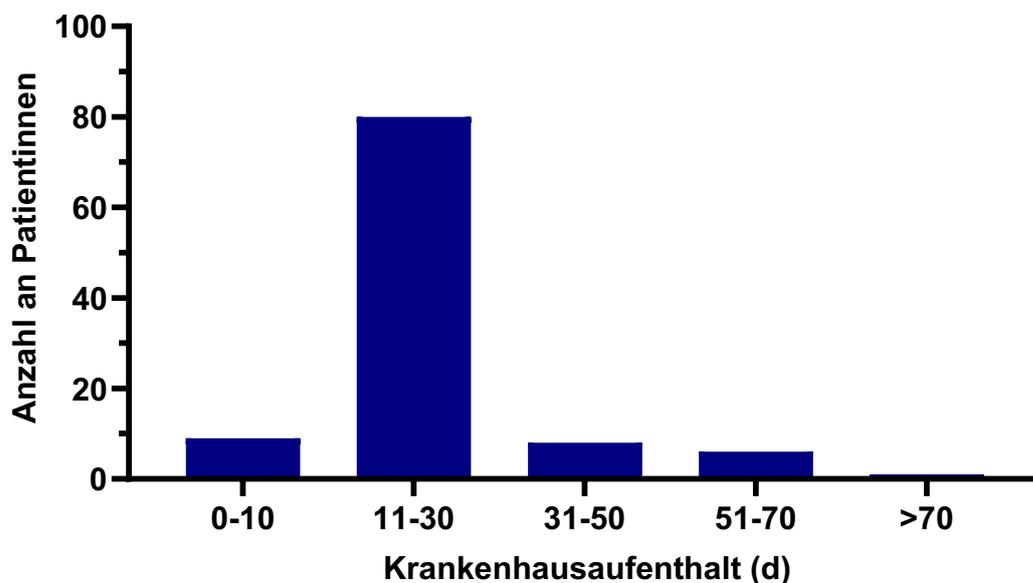
Nur bei 77 Patientinnen konnte intraoperativ die Aszitesmenge gut abgeschätzt werden. Die Mehrheit der Patientinnen (63,6 %) wies keinen Aszites auf. 27,3 % hatten eine Aszitesmenge unter 500 ml und nur 9,1 % über 500 ml.

Hinsichtlich der intraoperativ verabreichten FFPs und EKs lagen uns jeweils die Daten von 103 Patientinnen vor. 53,4 % haben kein FFP erhalten und nur 3,9 % mehr als 10 FFPs. Die übrigen 42,7 % erhielten zwischen 1 und 10 FFPs intraoperativ. Die Spannweite der gegebenen FFPs lag bei 0-18 und der Median betrug 0 FFPs. 30,1 % der Patientinnen haben intraoperativ kein EK erhalten. 46,6 % erhielten unter 4 EKs und 23,3 % haben mehr als 4 EKs erhalten. Die Spannweite der verabreichten EKs war 0-10 und der Median lag bei 2.



**Abb. 12:** Links ist die Anzahl der verabreichten EKs während der Debulkingoperation des Ovarialkarzinoms dargestellt. Rechts ist die Anzahl der intraoperativ verabreichten FFPs unseres Kollektivs aufgetragen.

Im Median verblieben die Patientinnen 15 Tage postoperativ im Krankenhaus. Es lagen uns die Daten von 104 Patientinnen vor. 76,9 % der Patientinnen verblieben 11-30 Tage stationär. Die genaue Aufteilung ist der Abbildung zu entnehmen.



**Abb. 13:** Darstellung der Länge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes nach Debulkingoperation der Patientinnen des untersuchten Kollektivs.

### 3.1.4 Radiologische Parameter

Radiologisch und intraoperativ wurden viele Parameter erhoben. Besonders interessant für unser späteres Ergebnis waren die folgenden bildgebenden Parameter: Nachweis von Aszites, sichtbare mesenteriale Lymphknoten und Befall des Colon transversum. Diese Parameter haben den größten Stellenwert in der Vorhersage einer optimalen bzw. suboptimalen Zytoreduktion.

**Tab. 5:** Darstellung der wichtigen radiologischen Parameter Ausmaß des Aszites, sichtbare mesenteriale Lymphknoten und Befall des Colon transversum des untersuchten Kollektivs in der CT-Bildgebung.

Merkmal		Anzahl	Prozent
Aszites (N=104)	Nein	51	49 %
	Nur im Unterbauch	16	15,4 %
	In allen 4 Quadranten	37	35,6 %
Sichtbare mesenteriale Lymphknoten (N=104)	Ja	51	49 %
	Nein	53	51 %
Befall des Colon transversum (N=105)	Ja	32	30,5 %
	Nein	69	65,7 %
	Nicht beurteilbar	4	3,8 %

Die Mehrheit der Patientinnen zeigte in der Bildgebung keinen Aszites und keinen Befall des Colon transversum. In 51 % der Fälle waren im präoperativen CT keine vergrößerten mesenterialen Lymphknoten sichtbar und in 49 % der Patientinnen waren diese in der Bildgebung vorhanden.

## 3.2 Statistische Auswertung

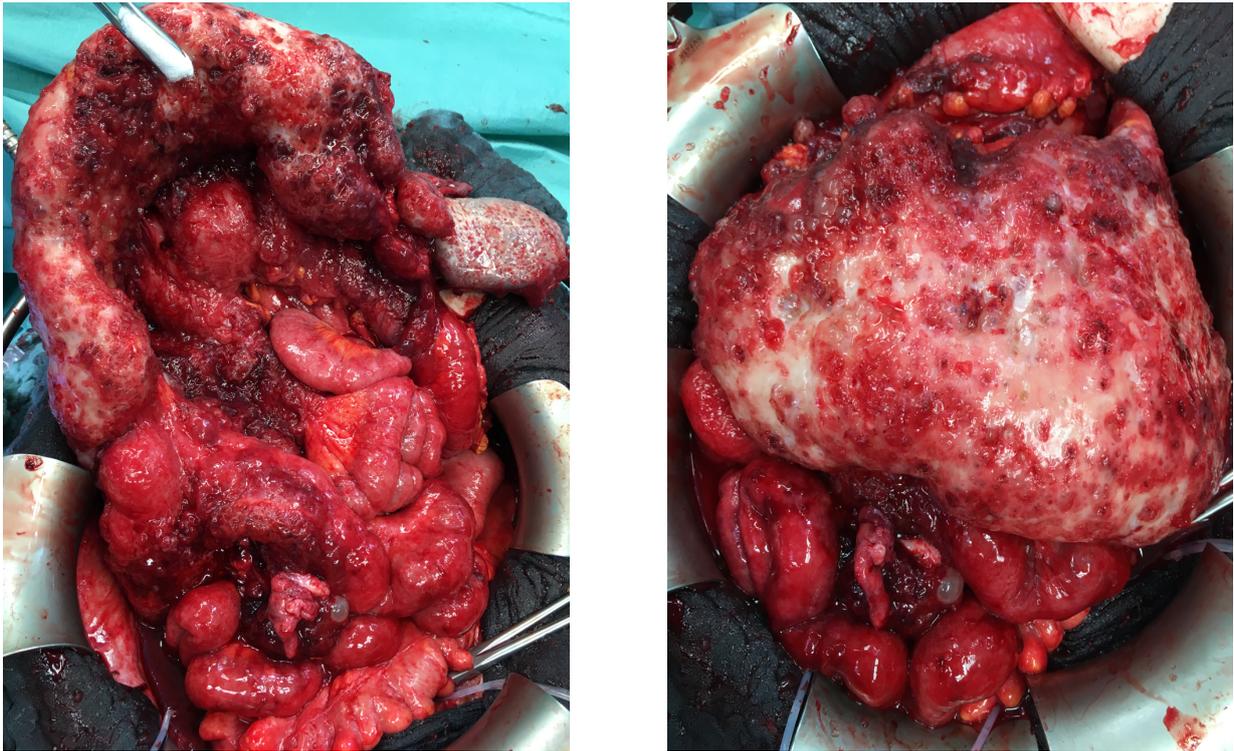
### 3.2.1 Binäre logistische Regressionsanalyse

Für 21 von insgesamt 23 Variablen, die in der Bildgebung und intraoperativ ermittelt wurden, wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Das Ziel war es, Korrelationen

einzelner Parameter zwischen Bildgebung und intraoperativem Befund zu ermitteln und signifikante Parameter für die spätere multivariate Regressionsanalyse zu erheben. Die Ergebnisse des exakten Tests nach Fisher sind in Tab. 7 dargestellt. In der Bildgebung wurde untersucht, ob überhaupt Aszites vorliegt, ob dieser nur im Becken oder in allen vier Quadranten zu finden ist. Intraoperativ konnte nur bei 77 Patientinnen die Aszitesmenge erhoben werden. Daher wurde diese nicht in die logistische Regressionsanalyse einbezogen. Als 23. Variable wurden bildgebend gesehene mesenterische Lymphknoten nur mit einem Mesenterialbefall des Dünndarms, einem mesenterialen Wurzelbefall und einem Befall der Dünndarmserosa korreliert. Die Ergebnisse dieses positiven Zusammenhangs zwischen nicht sichtbaren mesenterialen Lymphknoten und einer Peritonealkarzinose des Dünndarms sind in Tab. 6 gezeigt.

Insgesamt 13 der 21 Parameter waren statistisch signifikant. So zeigten folgende Parameter eine signifikante positive Korrelation ( $p \leq 0,05$ ) zwischen Bildgebung und intraoperativem Befund: Colonrinne, beide Zwerchfelle, Vorliegen eines Beckentumors, peritoneale Verdickung, Dünn- und Dickdarmmesenterium, Dünndarmwurzel, Milzhilus, Porta hepatis, Colon transversum, Magenwand und Omental Cake. Abb. 14 zeigt beispielhaft zwei intraoperative Situs von Ovarialkarzinompatientinnen, die in der Frauenklinik des UKB operiert wurden, mit einer Peritonealkarzinose der Mesenterialwurzel und einem großen Omental Cake als zwei wichtige signifikante Parameter zur Prädiktion suboptimaler Tumorbefreiung.

Bei bildgebend nicht nachweisbaren mesenterischen Lymphknoten, wie beispielhaft in Abb. 15A/B dargestellt, zeigte sich signifikant häufiger eine Peritonealkarzinose der Dünndarmwurzel ( $p = 0,0004$ ), des Dünndarmmesenteriums ( $p = 0,0023$ ) und der Dünndarmserosa ( $p = 0,0026$ ) intraoperativ. Eine Wandverdickung des Dünndarms im CT dagegen zeigte keine Korrelation zu einem Dünndarmbefall.



**Abb. 14:** Die beiden Abbildungen zeigen zwei intraoperative Situs aus unserem untersuchten Patientinnenkollektiv. Links zeigt sich eine Peritonealkarzinose der Mesenterialwurzel intraoperativ (aus Egger et al., 2022). Rechts ist ein großes Omental Cake während der Debulkingoperation dargestellt (intraoperative Bilder stammen aus der Universitätsfrauenklinik Bonn).

**Tab. 6:** Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Sichtbarkeit mesenterischer Lymphknoten im präoperativen CT und Lokalisationen mit vorhandener Peritonealkarzinose (analysiert mit dem Exakten Test nach Fisher).

Ort der Peritonealkarzinose	Sichtbare mesenterische Lymphknoten (N)	Nicht sichtbare mesenterische Lymphknoten (N)	p-Wert
Dünndarmmesenterium (N=38)	11	27	p=0,002
Mesenterialwurzel (N=21)	3	18	p<0,001
Dünndarmserosa,-mesenterium- und wurzel (N=40)	12	28	p=0,003

**Tab. 7:** Korrelationsanalyse von 21 Variablen mit dem Exakten Test nach Fisher zum Vergleich von präoperativer CT-Bildgebung und intraoperativem Befund bei unserem Patientinnenkollektiv.

<b>Parakolische Peritonealkarzinose</b>		OP-Bericht	
(p=0,03)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	40	28
	Vorhanden	29	7
<b>Peritonealkarzinose rechtes Zwerchfell</b>		OP-Bericht	
(p<0,001)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	20	51
	Vorhanden	24	10
<b>Peritonealkarzinose linkes Zwerchfell</b>		OP-Bericht	
(p=0,02)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	16	65
	Vorhanden	11	13
<b>Beckentumor</b>		OP-Bericht	
(p=0,004)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	9	9
	Vorhanden	73	14
<b>Peritoneale Verdickung</b>		OP-Bericht	
(p=0,002)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	1	24
	Vorhanden	28	50
<b>Dünndarmmesenterialbefall</b>		OP-Bericht	
(p<0,001)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	13	7

	Vorhanden	2	26
<b>Dickdarmmesenterialbefall</b>		OP-Bericht	
(p<0,001)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	5	37
	Vorhanden	13	7
<b>Mesenterialwurzelbefall</b>		OP-Bericht	
(p=0,006)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	5	50
	Vorhanden	15	33
<b>Befall Milzhilus</b>		OP-Bericht	
(p=0,005)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	9	81
	Vorhanden	6	8
<b>Extrahepatische Läsionen</b>		OP-Bericht	
(p=0,26)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	3	61
	Vorhanden	5	36
<b>Befall Porta hepatis</b>		OP-Bericht	
(p=0,002)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	0	65
	Vorhanden	6	34
<b>Befall Gallenblase</b>		OP-Bericht	
(p>0,99)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	2	79
	Vorhanden	0	10
<b>Metastatische infrarenale Lymphknoten</b>		OP-Bericht	
(p>0,99)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	0	1

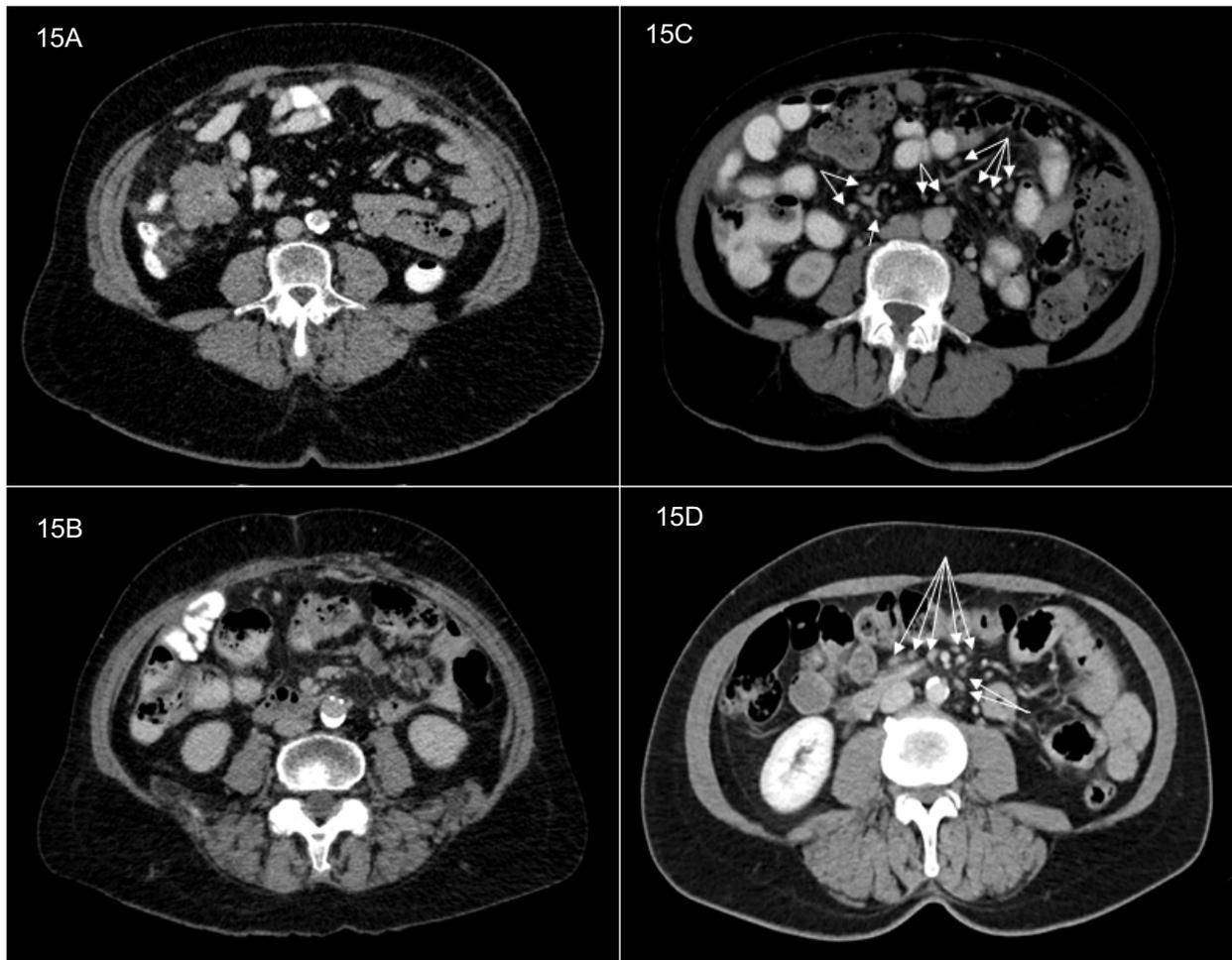
	Vorhanden	30	73
<b>Peritonealkarzinose Dünndarmserosa</b>		OP-Bericht	
(p=0,08)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	9	64
	Vorhanden	8	21
<b>Befall Rectosigmoid</b>		OP-Bericht	
(p=0,54)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	19	19
	Vorhanden	27	28
<b>Befall Colon transversum</b>		OP-Bericht	
(p=0,002)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	8	61
	Vorhanden	13	19
<b>Befall Ileozökalpol</b>		OP-Bericht	
(p=0,06)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	13	73
	Vorhanden	5	8
<b>Befall Magenwand</b>		OP-Bericht	
(p=0,003)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	3	83
	Vorhanden	5	13
<b>Omental Cake</b>		OP-Bericht	
(p<0,001)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	12	59
	Vorhanden	14	10
<b>Intrahepatische Läsion</b>		OP-Bericht	
(p= 0,15)		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	3	97

	Vorhanden	1	3
<b>Omentum minus</b> (p=0,08)	OP-Bericht		
		Richtig positiv	Richtig negativ
CT	Nicht vorhanden	7	82
	Vorhanden	3	8

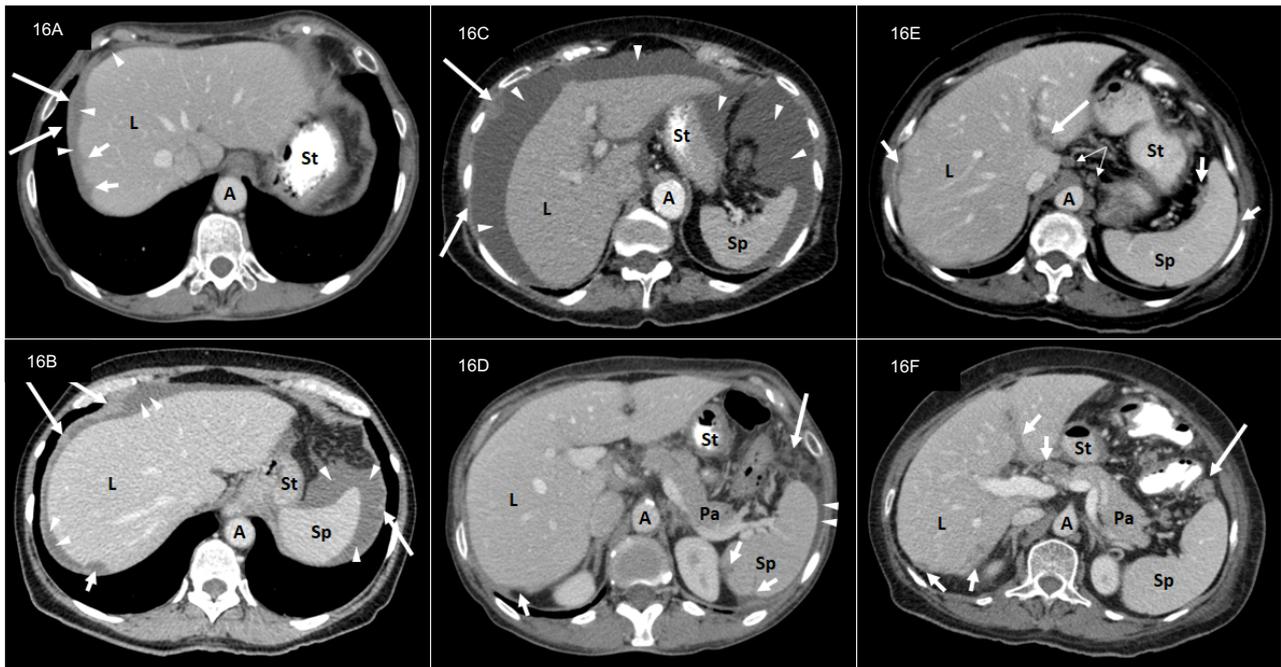
### 3.2.2 Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse

Zur Identifikation von Faktoren zur Prädiktion einer geringen Chance auf Tumorfreiheit wurden zwei multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. In die erste Analyse wurden alle Patientinnen eingeschlossen. Die zweite Analyse wurde nur für die Patientinnen im FIGO-Stadium IIIA-IVB durchgeführt. Patientinnen in einem frühen Stadium FIGO I und II werden in den meisten Fällen tumorfrei operiert (Bristow et al., 2000). Außerdem erfolgte die Analyse ausschließlich unter Berücksichtigung der 13 Faktoren, für die es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Bildgebung und intraoperativem Befund gibt (s.o.). Ein besonderes Augenmerk liegt auf den Faktoren Aszites und sichtbare mesenterische Lymphknoten. Die Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Regressionsanalyse sind in Tab. 8 dargestellt. Es wurden alle 23 Variablen der Bildgebung mit dem operativen Outcome korreliert. Die geringste Rate an tumorfrei operierten Patientinnen bestand mit 38,08 % in einem Patientinnenkollektiv mit Aszites in allen vier Quadranten und ohne sichtbare mesenteriale Lymphknoten im CT. Das beste Operationsergebnis hatte eine Gruppe von Patientinnen ohne Aszites und mit nachweisbaren mesenterialen Lymphknoten. Hier lag die Rate kompletter Zytoreduktion bei 95,71 %. In der zweiten Analyse lag die geringste Rate tumorfrei operierter Patientinnen bei 26,68 %. Dies war eine Gruppe an Patientinnen mit Aszites in allen vier Quadranten, sichtbaren mesenterialen Lymphknoten und einem Befall des Colon transversum in der Bildgebung. Durch Eingrenzung des Kollektivs auf Patientinnen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium konnte demnach eine noch kleinere Gruppe an Patientinnen identifiziert werden, welche höchstwahrscheinlich nicht von einer Operation profitieren. Abb. 15 zeigt beispielhaft die An- bzw. Abwesenheit mesenterischer

Lymphknoten im CT anhand einer Patientin unseres Kollektivs. In der Abb. 16 sind CT-Bilder des Oberbauchs von Patientinnen aus unserem Kollektiv mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium III und IV mit einem tumorösen Befall von Zwerchfell, Leber, Milz und Porta hepatis sowie dem Vorhandensein von Aszites zu sehen.



**Abb. 15:** Repräsentatives präoperatives axiales CT des Mittelbauchs einer Patientin unseres Kollektivs, durchgeführt mit intravenösem Kontrastmittel (aus Egger et al., 2022). 15A/15B: Abwesenheit mesenterischer Lymphknoten, nur kleine Gefäße in der Mesenterialwurzel sichtbar. 15C/15D: Sichtbare mesenterische Lymphknoten im Mesenterium und der Mesenterialwurzel (Pfeile) (aus Egger et al., 2022).



**Abb. 16:** Repräsentatives axiales präoperatives Kontrastmittel-CT des Oberbauchs bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III-IV) bei einer Patientin aus unserer Kohorte (aus Egger et al., 2022).

A: Aorta; L: Leber; Pa: Pankreas; Sp: Milz; St: Magen

16A/16B: Befall des Zwerchfells (lange Pfeile) und der Leber (kurze Pfeile). Die Verdickung des rechten Hemidiaphragmas (lange Pfeile) kann von dem umgebenden perihepatischen Aszites (Pfeilspitzen) abgegrenzt werden. Die oberflächliche Tumorablagerung an der Leberkuppel (kurze Pfeile) verursacht eine Verkrümmung der lateralen (16A) und posterioren (16B) Leberoberfläche.

16C: Große Aszitesmengen (Pfeilspitzen) im Oberbauch. Peritoneale knotige Implantate (lange Pfeile).

16D: Tumor-Scalloping (kurze Pfeile) an der hinteren Oberfläche von Milz und Leber. Geringe Menge an perisplenischem Aszites (Pfeilspitzen). Im Fettgewebe neben der Milzflexur des Dickdarms sind Fettgewebestränge und Tumorknötchen (langer Pfeil) zu sehen.

16E: Tumorimplantate (langer Pfeil) entlang des hepatogastrischen Ligaments. Peritonealverdickung und Tumorausbuchtung an der Oberfläche von Milz und Leber (kurze Pfeile). Runde suprarenale Lymphknoten (schmale Pfeile).

16F: Tumorimplantate (kurze Pfeile) in der Porta hepatis, entlang des Ligamentum falciforme und auf der hinteren Leberoberfläche. Der Tumorknoten (langer Pfeil) befindet sich im Fettgewebe neben der Milzflexur des Dickdarms (aus Egger et al., 2022).

**Tab. 8:** Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse aller Patientinnen unseres Kollektivs und der Subgruppe an Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IIIA-IVB.

<b>Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse</b>			
Variable	Mesenterische Lymphknoten sichtbar	Mesenterische Lymphknoten nicht sichtbar	Rate kompletter Zytoreduktion
Kein Aszites		+	82.93 %
Aszites nur im Becken		+	76.91 %
Aszites in allen 4 Quadranten		+	<b>38.08 %</b>
Kein Aszites	+		95.71 %
Aszites nur im Becken	+		93.86 %
Aszites in allen 4 Quadranten	+		73.83 %
<b>Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse der Patientinnen im FIGO-Stadium IIIA-IVB</b>			
Aszites 1...keiner 2...nur im Becken 3...in allen 4 Quadranten	Mesenterische Lymphknoten 0...unsichtbar 1...sichtbar	Befall Colon transversum 1...ja 2...nein	Rate kompletter Zytoreduktion
1	0	1	68.82 %
1	0	2	82.94 %
1	1	1	89.5 %
1	1	2	94.94 %
2	0	1	56.15 %
2	0	2	73.84 %
2	1	1	83.19 %
2	1	2	91.60 %
3	0	1	<b>26.68 %</b>
3	0	2	44.51 %
3	1	1	58.44 %
3	1	2	75.60 %

### 3.2.3 Tumorfreiheit

Folgende Faktoren wurden ermittelt, die keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis einer kompletten Tumorbefreiung haben: CA-125-Werte über 500 U/ml ( $p > 0,99$ ), ein im CT sichtbarer Beckentumor mit einer Größe über 5 cm ( $p = 0,18$ ) und suspekta sichtbare retroperitoneale Lymphknoten ( $p > 0,99$ ) in der Bildgebung. Auch ein präoperativ nachweisbarer Harnstau ist irrelevant für das Erreichen einer Tumorfreiheit ( $p = 0,1154$ ). Präoperativ im CT gesehene suspekta pelvine und paraaortale Lymphknoten haben keinen Einfluss auf das Operationsergebnis ( $p = 1,000$ ). Als letzter nicht signifikanter Marker für intraabdominelle Tumorfreiheit konnten intraparenchymatöse Lebermetastasen identifiziert werden ( $p = 0,2556$ ).

Doch konnten auch Faktoren identifiziert werden, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem Operationsergebnis zeigen. So nimmt ab einem PCI von 15 die Rate tumorfrei operierter Patientinnen signifikant ab ( $p = 0,0005$ ). Ein PCI über 15 korreliert zudem signifikant mit dem Vorhandensein von Aszites in allen vier Quadranten ( $p = 0,0001$ ). Auch ein Befall des Omentum majus hat einen signifikanten Einfluss auf das Operationsergebnis und korreliert damit, dass die Patientinnen nicht tumorfrei operiert werden können ( $p = 0,0075$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Vergleich verschiedener Bildgebungsmodalitäten

Zum präoperativen Staging einer Ovarialkarzinompatientin wird am häufigsten ein CT mit Kontrastmittel durchgeführt (Kemppainen et al., 2019). Daher konzentrierten wir uns in unserer Studie auch auf diese diagnostische Methode. Eine hohe Sensitivität der Bildgebung ist nötig, damit Patientinnen keine Operation vorenthalten wird, von der sie profitieren würden. Durch ein sensitives CT wird erreicht, dass Ovarialkarzinome auch in einem frühen Stadium erkannt und nicht übersehen werden. Eine hohe Spezifität des CT verhindert, dass Patientinnen unnötigerweise einer großen Operation zugeführt werden, ohne von dieser zu profitieren (Fischerova et al., 2022). Verschiedene Studien belegen keinen wesentlichen Unterschied in der Effektivität der Detektion unresektabler Tumorlokalisationen und damit der Vorhersage einer Inoperabilität des Abdomens zwischen CT, MRT und der Sonographie (Fischerova et al., 2022; Qayyum et al., 2005). Auch hinsichtlich der Entdeckung retroperitonealer Lymphknoten zeigen die drei Untersuchungsmethoden keinen Unterschied in ihrer Genauigkeit (Fischerova et al., 2022).

In Bezug auf einzelne Parameter konnten aber Unterschiede festgestellt werden. So sind das MRT und die Sonographie beispielsweise dem CT in der Detektion einer allgemeinen Peritonealkarzinose überlegen. Nach Glaser et al. (2013) zeigt das CT nur eine Sensitivität von 55,9 % und eine Spezifität von 95 % in der Detektion einer Peritonealkarzinose. Folgende Lokalisationen werden in der Literatur häufig als im CT unterdiagnostizierte Regionen bei Ovarialkarzinompatientinnen beschrieben: Becken- und Retroperitoneum, Dünndarm, Leber, Lymphknotenmetastasen und ein Befall der Gallenblase (Fujwara et al., 2011; Nelson et al., 1993). Peritoneale Läsionen und ein Omental Cake können im CT besser erkannt werden, wenn Aszites vorhanden ist (Sahdev, 2016). Allgemein können Läsionen mit einer Größe über 2 cm an kritischen Lokalisationen wie beispielsweise Porta hepatis, Bursa omentalis, subphrenischer Raum oder Ligamentum gastrolienale und hepatogastricum oft gut erkannt werden und daher eine suboptimale Zytoreduktion bei fortgeschrittenem Tumor vorhersagen (Qayyum et al.,

2005). Für die Detektion von Läsionen unter 1 cm wird im Gegensatz zu größeren Tumorimplantaten nur eine Sensitivität von 25-50 % beschrieben (Sureka et al., 2018).

Die Sonographie zeigt gegenüber dem CT und MRT eine bessere Genauigkeit hinsichtlich der Bewertung eines tumorösen Befalls des Leberparenchyms, des Omentum majus und minus sowie einer tiefen rektosigmoidalen Wandinfiltration. Die Detektion eines Befalls von Dünndarmserosa- und mesenterium als entscheidende Parameter für eine Inoperabilität ist durch die Sonographie im Vergleich zum CT und MRT jedoch nur mit einer geringeren Sensitivität möglich (Fischerova et al., 2022; Heitz et al., 2016). Das CT eignet sich darüber hinaus gut, um die hämatogene und lymphatische Ausbreitung des Tumors einzuschätzen (Khiewvan et al., 2017).

Ein möglicher Nachteil des CT liegt in seiner Variabilität. So zeigten Axtell et al. (2007), dass unterschiedliche Radiolog:innen nicht immer zu identischen Ergebnissen in der präoperativen CT-Befundung kommen. Michielsen et al. (2017) beschreiben für das MRT eine nahezu perfekte Interobserver-Übereinstimmung ( $\kappa = 0,90$ ) gegenüber einer moderaten Übereinstimmung für das CT ( $\kappa = 0,52$ ) in der Vorhersage inkompletter Tumorresektion von Ovarialkarzinompatientinnen. Des Weiteren sind im CT unresektable Befunde leichter zu identifizieren als resektable. Die computertomographische Vorhersage einer RO-Resektion, also einer Entfernung des Tumors im Gesunden, gestaltet sich demnach schwierig (Nick et al., 2015).

Das CT ist als präoperative bildgebende Diagnostik jedoch sehr breit verfügbar und im Vergleich zum MRT deutlich kostengünstiger. Dies rechtfertigt trotz einiger negativer Aspekte seinen bevorzugten Einsatz in der präoperativen Diagnostik von Ovarialkarzinompatientinnen (Bristow et al., 2000). Auch unsere Studienergebnisse belegen den anerkannten Stellenwert des CT für die präoperative Stadienbestimmung des Ovarialkarzinoms. So zeigten bei uns 13 von insgesamt 21 untersuchten Variablen eine positive signifikante Übereinstimmung zwischen Bildgebung und intraoperativem Befund und könnten dazu beitragen, eine Inoperabilität bestimmter Patientinnenkollektive vorherzusagen.

## 4.2 Laparoskopie

Eine explorative präoperative Laparoskopie könnte eine zusätzliche Möglichkeit zur Bildgebung sein, um Peritonealkarzinose und die Chance auf das Erreichen einer Tumorfreiheit besser einschätzen zu können. Im präoperativen Staging des Magen- und Zervixkarzinoms hat sie bereits einen hohen Stellenwert. So zeigt sie in der Beurteilung des Magenkarzinoms eine bessere Genauigkeit in der Detektion sowohl hepatischer Metastasen als auch einer peritonealen Karzinomatose im Vergleich zur Sonographie und zum CT (D'Ugo et al., 2003). In einer Studie von Lowy et al. (1996) konnte für 23 % der Magenkarzinompatientinnen laparoskopisch eine ausgedehnte inoperable Fernmetastasierung beschrieben werden, welche bildgebend nicht erkannt wurde. Bezüglich des Zervixkarzinomstaging können durch die Laparoskopie insbesondere mikroskopische Lymphknotenmetastasen besser detektiert werden als durch bildgebende Verfahren.

Für das Ovarialkarzinom dagegen sind bezüglich der laparoskopischen Staging-Diagnostik noch nicht viele Daten verfügbar. Hier überwiegt bislang die präoperative Bildgebung. Die präoperative Laparoskopie bietet einige Vorteile, jedoch sind auch Nachteile mit ihr verbunden. So ist sie im Vergleich zur Bildgebung eine invasive Methode, die in Allgemeinanästhesie erfolgen muss. Damit sind einige mögliche postoperative kardiale, respiratorische und neurologische Komplikationen verbunden. So kann es perioperativ während einer Allgemeinanästhesie z.B. zu Arrhythmien, myokardialen Ischämien, einem Bronchospasmus oder einer Aspiration kommen. Postoperativ bestehen die Risiken eines Delirs sowie einer kognitiven Dysfunktion. Viele dieser möglichen anästhesiebedingten Komplikationen treten häufiger bei älteren Patient:innen auf, wie zudem auch die Gefahr einer intraoperativen Wachheit (Harris und Chung, 2013). Gerade für das ältere Patientinnenkollektiv beim Ovarialkarzinom müssen diese möglichen Komplikationen in der Abwägung einer diagnostischen Laparoskopie besonders berücksichtigt werden. Außerdem kann eine Laparoskopie oftmals aufgrund von Adhäsionen nicht vollständig durchgeführt werden und es besteht die Gefahr, das Tumorausmaß laparoskopisch zu unterschätzen. Einige Regionen wie z.B. das Retroperitoneum, der retrohepatische Raum oder die Porta hepatis sind laparoskopisch schwierig zu inspizieren (Kim et al., 2021). Als invasive Maßnahme beinhaltet sie auch

mögliche operationsbedingte Komplikationen (Fleming et al., 2021). Das Einführen der Nadel und der Trokare kann zu Verletzungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes sowie zu Schäden an großen Gefäßen führen. Das notwendige Pneumoperitoneum beinhaltet die Gefahr eines subkutanen oder retroperitonealen Emphysems (Shettko, 2000). Weickert et al. (2005) stellten in ihrer Studie in 5,2 % leichte und in 1,1 % schwerwiegende unerwünschte Operationsfolgen bei 675 Patient:innen fest, welche aufgrund verschiedener Indikationen laparoskopiert wurden. Eine Darmperforation, Bakteriämie, Stichkanalmetastase sowie Blutungskomplikationen gehörten zu den schwerwiegenden negativen Folgen.

Fagotti et al. (2006) legten sieben laparoskopische Parameter für Ovarialkarzinompatientinnen fest, die jeweils einen prädiktiven Indexwert von zwei haben und eine suboptimale Zytoreduktion vorhersagen. Ein prädiktiver Indexscore  $\geq 8$  ist dabei ein Marker für eine geringe Chance auf Tumorfreiheit und fasst daher Patientinnenkollektive zusammen, die einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt werden sollten. Er identifiziert Patientinnen, die nicht optimal zytoreduziert werden können, mit einer Spezifität von 100 %. Der positive bzw. negative prädiktive Wert betragen 100 bzw. 70 %. Die Fläche unter der ROC-Kurve (receiver operating characteristic) als Maß für die Testgüte des Modells zur Vorhersage eines prädiktiven positiven Indexscores  $\geq 8$  beträgt hier 0,797. Zu den sieben laparoskopisch bestimmten Parametern gehören: diffuse Peritonealkarzinose, Peritonealkarzinose des Zwerchfells, Omental Cake, Infiltration von Darm oder Magen, Lebermetastasen und ein Mesenterialbefall (Fagotti et al., 2006). Einige Autoren befürworten ein allgemeines Staging bei Ovarialkarzinompatientinnen durch eine explorative Laparoskopie. So können unnötige Laparotomien und Komplikationen durch die weitaus größere und für die Patientinnen belastendere zytoreduktive Operation vermieden werden. Nach Fagotti et al. (2013) hat die Laparoskopie keinen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben und in den durchgeführten 300 Staging-Laparoskopien von Patientinnen mit einem primären epithelialen fortgeschrittenen Ovarialkarzinom kam es nicht zu postoperativen Komplikationen, welche durch den Eingriff bedingt waren. Durch eine Laparoskopie kann die Rate an Patientinnen, die unnötigerweise einer Operation zugeführt wird, auf unter 10 % gesenkt werden (Fagotti et al., 2013). Darüber hinaus zeigt sie eine Genauigkeitsrate von 90 % in der Vorhersage optimaler Zytoreduktion, definiert als vorhandener Resttumor

$\leq 1$  cm (Nick et al., 2015). Des Weiteren wurde die laparoskopische Einschätzung eines inoperablen Karzinoms in keinem Fall durch die im Anschluss durchgeführte Laparotomie widerlegt (Fagotti et al., 2005). Auch die Reproduzierbarkeit der laparoskopischen Einschätzung einer Operabilität bzw. Inoperabilität je nach Standort, Einrichtung und Begutachter:in konnte in einer prospektiven multizentrischen Studie von Fagotti et al. (2013) belegt werden. So wurde in insgesamt drei der vier untersuchten Zentren eine Genauigkeitsrate in der Einschätzung einer absoluten Tumorbefreiung von 80 % erreicht, die Detektion einer Peritonealkarzinose bzw. die einer Darminfiltration als wichtige Parameter war übereinstimmend in ca. 99,2 bzw. 90 % der Fälle möglich.

Als nachteilig an dem Konzept von Fagotti et al. (2006) stellte sich heraus, dass in der als operabel eingeschätzten Gruppe 62 % tumorfrei operiert wurden und somit immer noch nahezu 40 % der Patientinnen keiner kompletten Zytoreduktion zugeführt werden konnten (Fagotti et al., 2013).

Dennoch gibt es bislang keinen flächendeckenden Einsatz einer diagnostischen Staging-Laparoskopie bei Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom. Es wäre wünschenswert, durch präoperative Bildgebung Patientinnen zu selektieren, bei denen die diagnostische Laparoskopie einen zusätzlichen Benefit bietet.

## 4.3 Computertomographie

### 4.3.1 Prädiktive Parameter

Verschiedene Parameter im CT sind mit einem schlechten Outcome und einer fehlenden Tumorbefreiung von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom assoziiert. So wurde in Anlehnung an den laparoskopischen Fagotti-Score von Kim et al. (2021) versucht, einen identischen nicht invasiven Score auf CT-Basis für Ovarialkarzinompatientinnen zu etablieren. Hier korrelieren eine Karzinomatose des Zwerchfells, Befall von Magen, Colon transversum oder Milz, Mesenterialbefall und eine Lymphadenopathie mit einem prädiktiven Indexscore  $\geq 8$ , welcher eine geringe Erfolgsaussicht auf absolute Tumorfreiheit impliziert. Die Fläche unter der ROC-Kurve (receiver operating characteristic) beträgt dabei 0,72 (95 %-Konfidenzintervall: 0,62-0,82).

Verschiedene Studien untersuchten den Stellenwert einzelner radiologischer Parameter als Vorhersagewert für eine komplette oder inkomplette Zytoreduktion. Eine peritoneale Verdickung, Befall von Zwerchfell oder Mesenterium und große Mengen an Aszites werden in vielen Studien übereinstimmend als wichtige Marker angegeben (Axtell et al., 2007; Rutten et al., 2015). Auch suprarenale Lymphknoten werden als entscheidender Parameter für die Vorhersage einer suboptimalen Tumorbefreiung genannt (Dowdy et al., 2004). Nach Nelson et al. (1993) scheint ebenso eine Karzinose von Leber oder Gallenblase einen wichtigen Stellenwert zu haben. Suspekte retroperitoneale Lymphknoten sowie ein Omental Cake sind ebenfalls oft als prädiktive Marker zur Vorhersage einer inkompletten Zytoreduktion beschrieben (Bristow et al., 2000; Qayyum et al., 2005). Dennoch sind in der Literatur zahlreiche Studien beschrieben, die alle insgesamt unterschiedliche Gewichtungen bezüglich der endgültig entscheidenden prädiktiven bildgebenden Parameter für Tumorfreiheit zeigen. Dies lässt befürchten, dass eine individuelle Wertung der CT-morphologischen Parameter je nach Standort, Zentrum und Begutachter:in erfolgt, da es keinen allgemein anerkannten Konsens gibt. So nennen Dowdy et al. (2004) die Kombination aus Aszites und diffuser peritonealer Verdickung als entscheidenden Marker, Axtell et al. (2007) hingegen einen Befall von Zwerchfell und Dünndarmmesenterium. Bristow et al. (2000) wiederum stellten ein Scoring-System, bestehend aus 13 computertomographischen Parametern, auf, welche ihrer Meinung nach präoperativ allesamt berücksichtigt werden sollen. Insgesamt lässt sich sagen, dass große Mengen an Aszites, eine diffuse peritoneale Verdickung sowie Tumorimplantate im Mesenterium von Dünn- oder Dickdarm übereinstimmend sehr häufig als prädiktive Parameter mit der höchsten Genauigkeit in der Vorhersage suboptimaler Zytoreduktion beschrieben sind. Hier sind jedoch zukünftig weitere Studien mit dem Ziel der Entwicklung eines allgemeingültigen bestmöglichen Scores zur Prädiktion optimaler bzw. suboptimaler Tumorresektion wünschenswert.

Die in der Literatur am weitesten häufigsten genannten Parameter decken sich zum großen Teil mit unseren Ergebnissen. So zeigte sich in unserer Analyse eine positive signifikante Korrelation zwischen Operationsergebnis und radiologischem Befund für folgende der oben genannten Parameter aus anderen Studien: Diaphragma, diffuse Peritonealkarzinose, Dünn- und Dickdarmmesenterialbefall sowie Omental Cake. Darüber hinaus zeigten noch weitere Parameter unserer Studie einen signifikanten

Zusammenhang, diese sind bereits in der binären logistischen Regressionsanalyse beschrieben (s. Tab. 7). Diese genannten Parameter aus unserer Studie sind jedoch nicht gleichzusetzen mit den Faktoren, die einen signifikanten Einfluss darauf haben, ob makroskopisch tumorfrei operiert werden kann und somit entscheidend für unsere Fragestellung sind. Aus diesem Grund haben wir die folgenden Parameter hinsichtlich postoperativer Tumorfreiheit untersucht.

In Bezug auf ein Omental Cake wurden in unserer Studie insgesamt 19 von 33 Patientinnen (57,6 %) tumorfrei operiert. Von den 71 Patientinnen ohne Omental Cake konnten 60 Patientinnen (84,5 %) komplett zytoreduziert werden. Ein Befall des Omentum majus korreliert somit in unserer Studie signifikant mit einer inkompletten Zytoreduktion der Patientinnen ( $p = 0,0075$ ). Bacalbasa et al. (2020) zeigten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Omental Cake und einer erhöhten Rate an makroskopischen Tumorresten in einer Studie mit insgesamt 85 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. So profitierten 70,8 % der Patientinnen ohne und nur 35,4 % der Patientinnen mit einem Omental Cake von einer kompletten Debulkingoperation ( $p = 0,003$ ). Außerdem führt ein Omental Cake, selbst wenn absolut tumorfrei operiert werden kann, oft zur Notwendigkeit einer Resektion großer Teile des Gastrointestinaltraktes, welche wiederum mit möglichen Komplikationen verbunden ist. Alle 35 Patientinnen mit einem Omental Cake mussten eine multiviszzerale Resektion erhalten, dies war nur in 39,5 % der Fälle ohne ein Omental Cake der Fall ( $p = 0,001$ ). Auch Byrom et al. (2002) stellten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zwischen einem Omental Cake und einer erhöhten Rate an vorhandenem Resttumor fest. Andere Studien kommen dahingegen zu dem Ergebnis, dass ein Omental Cake alleine nicht als prädiktiver Parameter für eine suboptimale Zytoreduktion genutzt werden kann, sondern nur in Kombination mit weiteren bildgebenden Markern ( $p = 0,122$ ) (Fujwara et al., 2011).

Intraparenchymatöse Lebermetastasen dagegen waren in unserer Studie kein signifikanter Marker für intraabdominelle Tumorfreiheit ( $p = 0,2556$ ). Dieses Ergebnis deckt sich mit vielen weiteren Studienergebnissen, wie beispielsweise denen von Dowdy et al. (2004), welche ebenfalls keine signifikante Korrelation eines Leberbefalls mit der Vorhersage optimaler Zytoreduktion zeigten ( $p = 0,4175$ ). Im Gegensatz dazu wird in anderen Studien eine signifikante Korrelation zwischen Lebermetastasen und der

Prädiktion inkompletter Zytoreduktion beschrieben, so z.B. in zwei retrospektiven Studien von Nelson et al. (1993) sowie von Qayyum et al. (2005). Auch hier zeigt sich demnach eine sehr heterogene Studienlage.

Auch die Größe des im CT sichtbaren Beckentumors ( $> 5$  cm) hatte bei uns keinen Einfluss auf das Ergebnis einer tumorfreien Operation ( $p = 0,1759$ ). In anderen veröffentlichten Studienergebnissen konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom in einem FIGO-Stadium I oder II einen doppelt so großen Beckentumor aufweisen wie Patientinnen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium von III oder IV, da der Tumor in einem frühen Stadium lokal wächst und sich nicht so rasant ausbreitet. Nach Horvath et al. (2013) ist dieser Unterschied als signifikant zu werten ( $p < 0,001$ ). Dies deckt sich demnach mit unseren Ergebnissen, da Patientinnen in einem FIGO-Stadium von I oder II trotz eines größeren Beckentumors weitaus häufiger tumorfrei operiert werden als Patientinnen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Schlussfolgernd lässt sich daher die Größe des in der Bildgebung detektierten Beckentumors als nicht entscheidend für das spätere Operationsergebnis werten.

Das Ovarialkarzinom wird mittlerweile oft in einem großen multiviszeralen Eingriff operiert, wenn der Tumor eine große Ausdehnung zeigt. Dieser beinhaltet in den meisten Fällen eine Zwerchfellresektion, eine Darmresektion, eine distale Pankreatektomie, eine Splenektomie oder eine partielle Leberresektion. Daher sind einige der oben genannten prädiktiven radiologischen Parameter mittlerweile weniger von Bedeutung (Eisenhauer et al., 2006). Durch eine Ausdehnung der Debulkingoperation auf Tumorentfernung im Oberbauch können mittlerweile auch viele Patientinnen mit den oben genannten radiologischen Markern tumorfrei operiert werden. Salani et al. (2008) zeigten in ihrer Studie, dass 80 % der Patientinnen, welche nach oben genannten bildgebenden Parametern (Milzbefall, Befall des Zwerchfells, Lebermetastasen, große Mengen an Aszites, Befall der Porta hepatis) als unresektabel eingestuft wurden, letztendlich in einer großen multiviszeralen Debulkingoperation tumorfrei operiert werden konnten. Lediglich der Dünndarm kann oftmals nicht tumorfrei operiert werden und ist damit entscheidend für eine inkomplette Tumorbefreiung (Heitz et al., 2016). So untersuchten wir zunächst eine Wandverdickung des Dünndarms im CT als mögliches Korrelat für einen intraoperativen Dünndarmrohrbefall, welche in unserer Studie jedoch keine signifikante

Korrelation zeigte ( $p = 0,0793$ ). Betrachtet man jedoch die mesenterialen Lymphknoten im CT lässt sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Dünndarmmesenterialbefalls, eines mesenterialen Wurzelbefalls oder eines Dünndarmrohrbefalls feststellen ( $p = 0,0026$ ). So legen unsere Studienergebnisse nahe, dass nicht die Kombination vieler bildgebender Marker, sondern insbesondere ein aussagekräftiger Parameter entscheidend ist in der Vorhersage einer optimalen Tumorbefreiung. Dieser ist die Abwesenheit mesenterialer Lymphknoten im CT als Hinweis auf einen Dünndarmbefall und somit eine geringe Erfolgsaussicht auf Tumorfreiheit.

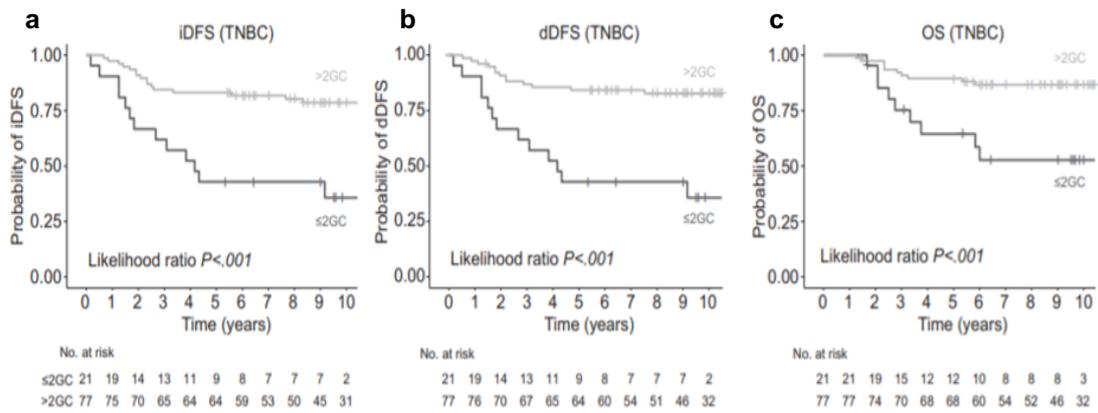
#### 4.3.2 Mesenteriale Lymphknoten

Viele Studien konstatieren die Überlegenheit des CT gegenüber dem MRT in der Detektion vergrößerter Lymphknoten von Ovarialkarzinompatientinnen. So sprechen sich Sugiyama et al. (1995) für einen bevorzugten Einsatz des CT mit einer Sensitivität von 60,9 % und einer Spezifität von 93,1 % in der Detektion auffälliger pelviner und paraaortaler Lymphknoten aus. Ein MRT soll nur eingesetzt werden, wenn das CT fragwürdige Ergebnisse hinsichtlich des Lymphknotenbefalls liefert. Auch hinsichtlich der Beurteilung vergrößerter mesenterialer Lymphknoten wird das CT als Primärdiagnostik empfohlen (Lucey et al., 2005). Der Großteil der Studien fokussiert sich auf befallene supra- und infrarenale, sowie epiphrenische Lymphknoten, nicht jedoch auf mesenterische Lymphknoten. Hier sind daher weiterführende Studien in großen Patientinnenkollektiven nötig. Unsere Studienergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation bildgebend nicht nachweisbarer Lymphknoten im Mesenterium mit einem intraoperativen Dünndarmmesenterialbefall ( $p = 0,0023$ ), einem mesenterialen Wurzelbefall ( $p = 0,0004$ ) und einem Befall der Dünndarmserosa ( $p = 0,0004$ ). Wenn keine Lymphknoten im CT sichtbar sind und ubiquitärer Aszites als zusätzlicher Parameter hinzugezogen wird, lässt sich eine Rate tumorfrei operierter Patientinnen von nur 38,08 % ausmachen. Untersucht man nur Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV kann eine Gruppe identifiziert werden, bei der die Chance auf Tumorfreiheit sogar auf 26,68 % sinkt. Diese Patientinnengruppe ist so charakterisiert, dass Aszites in allen Quadranten vorliegt, keine mesenterialen Lymphknoten nachweisbar sind und das Colon

transversum bildgebend befallen ist (s. Tab. 8). So identifizierten wir eine Gruppe an Patientinnen, die zum Großteil nicht von einer Debulkingoperation profitieren wird, da die Rate an Tumorfreiheit sehr gering ist.

Zunächst erscheint es überraschend, dass Patientinnen mit sichtbaren Lymphknoten eine bessere Erfolgsaussicht auf Tumorfreiheit und damit eine vielversprechendere Prognose haben als ein Vergleichskollektiv ohne sichtbare Lymphknoten in der Bildgebung.

Die Rolle von aktivierten Lymphknoten wurde bereits bei tripel-negativen und HER2-positiven Mammakarzinompatientinnen untersucht. Hier zeigte sich die prognostische Bedeutsamkeit der humoralen systemischen Immunreaktion. Eine gesteigerte Anzahl von Keimzentren im Inneren eines Lymphfollikels in tumorfreien Lymphknoten ist den Resultaten von Liu et al. (2021) zufolge mit einem besseren Outcome verbunden. Diese Patientinnen zeigten sogar ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen ohne einen Lymphknotenbefall. Die Keimzellformation spricht für eine systemische antikarzinogene Immunantwort des Körpers. Eine geringe systemische Immunreaktion dagegen ist definiert als eine geringere Anzahl an Keimzentrumsformationen. Sie ist damit ein Indikator für eine schlechtere Prognose bei Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom. Bei älteren Patientinnen zeigte sich im Vergleich zu einem jüngeren Kollektiv eine geringere Anzahl an Sekundärfollikeln und damit eine geringere Lymphknotenreaktivität. Diese ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (Liu et al., 2021). Abb. 17 zeigt eine Kaplan-Meier-Kurve zur Vorhersage des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom. Dabei werden Patientinnen mit  $\leq 2$  und  $> 2$  Sekundärfollikeln in allen tumorfreien Lymphknoten unterschieden. Es zeigt sich ein signifikantes Ergebnis: Eine gesteigerte Immunantwort und damit eine höhere Anzahl an Keimzentren in den Lymphknoten verbessert signifikant das Überleben der Mammakarzinompatientinnen ( $p < 0,001$ ).



**Abb. 17:** Kaplan-Meier-Kurve zur Vorhersage des Überlebens bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom und Unterteilung der Patientinnen in solche mit  $\leq 2$  und  $> 2$  Keimzentren in allen untersuchten krebsfreien Lymphknoten (modifiziert aus Liu et al., 2021). a: invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) bei triple-negativem Mammakarzinom (TNBC); b: fernes krankheitsfreies Überleben (dDFS) bei triple-negativem Mammakarzinom; c: Gesamtüberleben (OS) bei triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden unterteilt in solche mit  $\leq 2$  und  $> 2$  Keimzentren in allen untersuchten krebsfreien Lymphknoten (Liu et al., 2021).

Unter der Annahme, dass die vergrößerten Lymphknoten Abbild für ein aktiviertes Immunsystem sind, könnten ähnliche Effekte auch bei Ovarialkarzinompatientinnen eine Rolle spielen. Die Abwesenheit mesenterialer Lymphknoten könnte dabei als Indikator für eine geringe Immunreaktion dienen, wodurch die Prognose deutlich verschlechtert wird. Vermutlich ermöglicht dies erst die ungünstige Tumorverteilung in das Dünndarmmesenterium und den Dünndarm selbst. Dies zeigt sich an der geringen Rate tumorfrei operierter Patientinnen (26,68 %) ohne sichtbare Lymphknoten im Mesenterium gegenüber einer Rate an Tumorfreiheit von 58,44 % bei sichtbaren mesenterischen Lymphknoten bei ansonsten gleicher Konstellation, d.h. Aszites im gesamten Abdomen und Befall des Colon transversum. Die Bedeutsamkeit eines aktiven Immunsystems in der Bekämpfung eines Ovarialkarzinoms wird auch von Santoiemma und Powell (2015) beschrieben. So leben die Patientinnen mit steigender Anzahl an Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL's) länger. Eine Akkumulation dieser Zellen deutet darauf hin, dass das Immunsystem in der Lage ist, die Karzinomzellen zu erkennen und zu bekämpfen. So wird ein 5-Jahres-Überleben nach Tumorresektion bei Ovarialkarzinompatientinnen mit TIL's von 73,9 % gegenüber 11,9 % ohne TIL's beschrieben. Daraus ergeben sich wiederum verschiedene Therapiemöglichkeiten, wie z.B. die TIL-Therapie als Form der

adaptiven Immuntherapie, bei der Tumorzellen den Patientinnen entnommen, expandiert und anschließend wieder zugeführt werden. Ein Anstieg der immunsuppressiven regulatorischen T-Zellen dagegen ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert. All diese genannten Aspekte geben einen Hinweis auf den wichtigen Stellenwert eines aktiven Immunsystems in der Krebsbekämpfung.

Unserer Kenntnis nach liegen bisher keine weiteren Studien vor, welche den prognostischen Stellenwert mesenterischer Lymphknoten im CT bei Ovarialkarzinompatientinnen beleuchten. Da in unserer Studie genau diese Subgruppe an Patientinnen mit nicht sichtbaren mesenterischen Lymphknoten eine so niedrige Rate an Tumorfreiheit zeigt, sollte die Bedeutsamkeit sichtbarer und nicht sichtbarer mesenterischer Lymphknoten im CT in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Um unsere Studienergebnisse weiter zu verfolgen, wäre es außerdem interessant, intraoperativ z.B. Biopsien sowohl aus bildgebend sichtbaren als auch nicht sichtbaren mesenterialen Lymphknoten zu entnehmen. Diese könnten auf die Anzahl an Keimzentren im Inneren der Lymphfollikel untersucht werden. Unserer Hypothese nach und in Bezug auf die oben erwähnten Ergebnisse bei Mammakarzinompatientinnen müsste die Anzahl an Keimzentren bei den sichtbaren mesenterialen Lymphknoten signifikant höher sein.

#### 4.3.3 Pelvine und paraaortale Lymphknoten

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass bildgebend suspekter pelvine und paraaortale Lymphknoten im Gegensatz zu mesenterialen Lymphknoten für das Erreichen makroskopischer intraabdomineller Tumorfreiheit nicht signifikant sind ( $p = 1,000$ ). Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in anderen Studien wider. So kommen Dowdy et al. (2004) beispielsweise ebenfalls zu dem Schluss, dass im CT detektierte auffällige pelvine und paraaortale Lymphknoten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Ergebnis der Operation haben ( $p = 1,000$ ). Fujwara et al. (2011) dagegen beschreiben in ihrer univariaten Analyse von prädiktiven Markern für suboptimale Zytoreduktion eine Signifikanz für pelvine Lymphknoten ( $p = 0,007$ ), jedoch keinen signifikanten Wert für paraaortale Lymphknoten ( $p = 0,087$ ).

Ob die systematische Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, wie sie jahrelang routinemäßig durchgeführt wurde, ein besseres Outcome für Ovarialkarzinompatientinnen ermöglicht, wurde in der prospektiven LION-Studie untersucht. Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IIB-IV, die eine optimale Zytoreduktion erhalten haben und klinisch und intraoperativ unauffällige Lymphknoten aufwiesen, wurden in zwei Gruppen randomisiert. Nur eine der beiden Gruppen erhielt eine Lymphonodektomie. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine Lymphonodektomie keinen Überlebensvorteil bringt. So betrug das Gesamtüberleben 69,2 Monate bzw. 65,5 Monate in der Gruppe ohne bzw. mit Lymphonodektomie. Nach Harter et al. (2019) war außerdem die Rate an postoperativen Komplikationen in der Gruppe mit Lymphknotenentfernung erhöht. Dazu gehörten beispielsweise Infektionen, welche eine antibiotische Behandlung erforderlich machten, sowie Lymphzysten bei der Entlassung der Patientinnen. Die Sterblichkeit innerhalb der ersten 60 postoperativen Tage und die Inzidenz der Notwendigkeit einer erneuten Laparotomie zeigten einen Anstieg in der Gruppe von Patientinnen mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. Aktuell gibt es daher keine Empfehlung für eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Insgesamt scheinen die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten also sowohl in der präoperativen Bildgebung als auch eine mögliche intraoperative Entfernung dieser keinen bedeutenden Effekt auf eine tumorfreie Operation zu haben.

#### 4.3.4 Aszites

In unserem untersuchten Patientinnenkollektiv hat die Menge an Aszites einen Einfluss auf die Operabilität bzw. Inoperabilität der Patientinnen ( $p = 0,0000$ ). So konnten von 37 Patientinnen mit Aszites in allen vier Quadranten in der Bildgebung 19 tumorfrei operiert werden (51,4 %). Bei Vorhandensein von Aszites nur im Unterbauch erhöhte sich die Rate tumorfrei operierter Patientinnen bereits auf 87,5 %. Lag kein Aszites vor, konnten 46 von insgesamt 51 Patientinnen (90,2 %) tumorfrei operiert werden. Unsere Ergebnisse können durch verschiedene Studien belegt werden, da für diesen Parameter allgemeiner Konsens hinsichtlich seiner Bedeutung als signifikanter prädiktiver Marker besteht. Eine große Menge an Aszites führt zu einem verkürzten progressionsfreien Überleben, einer

geringeren Rate kompletter Tumorresektion und einer gesteigerten Rate an platinresistenten Karzinomen. Damit ist Aszites ein Marker für eine schlechte Prognose von Ovarialkarzinompatientinnen ( $p < 0,001$ ) (Quan et al., 2021). Patientinnen mit einer Aszitesmenge über 2000 ml haben ein schlechteres Gesamtüberleben als ein Vergleichskollektiv ohne eine so große Menge an Aszites. Mit jedem zusätzlichen Liter an Aszites nimmt das progressionsfreie Überleben weiter ab ( $p < 0,001$ ) (Szender et al., 2017). Auch Fujwara et al. (2011) kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Aszitesmenge einen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage suboptimaler Zytoreduktion hat ( $p = 0,013$ ). Bristow et al. (2000) geben die Genauigkeit einer großen Aszitesmenge für die Vorhersage einer Inoperabilität dennoch mit nur 63,4 % an und stellen Parameter wie beispielsweise Dünn- und Dickdarmmesenterialbefall und allgemeine peritoneale Verdickung in ihrer Gewichtung als prädiktive bildgebende Marker über den Parameter der im CT detektierten Aszitesmenge.

Des Weiteren zeigt das Vorhandensein von Aszites in unserem Patientinnenkollektiv einen Zusammenhang mit dem Tumorstadium. So wiesen 32 von insgesamt 72 Patientinnen im FIGO-Stadium III-IV bildgebend Aszites in allen vier Quadranten des Abdomens auf (44,4 %). Von den 33 Patientinnen im FIGO-Stadium I-II zeigten nur vier Patientinnen ubiquitären Aszites (12,1 %). Eine sinnvolle Überlegung wäre es, den Parameter der durch CT-Bildgebung abgeschätzten Aszitesmenge in die Staging-Kriterien des Ovarialkarzinoms mit einzubeziehen, was momentan noch nicht der Fall ist.

## 4.4 Zytoreduktion

### 4.4.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Für einige Patientinnen im Stadium IIIC oder IV kann die neoadjuvante Chemotherapie eine Alternative zur primären Operation sein. Insbesondere Patientinnen mit einer hohen Tumorlast und einem schlechten Allgemeinzustand könnten davon profitieren und im Verlauf einer Debulkingoperation zugeführt werden. Der Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur sofortigen zytoreduktiven Operation wurde in der EORTC- und der CHORUS- Studie untersucht (Vergote et al., 2018). In die EORTC-Studie wurden nur Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IIIC und IV eingeschlossen und

sie zeigte in der Patientinnengruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie eine größere Rate an kompletter Tumorresektion. Das Gesamtüberleben in den beiden untersuchten Gruppen unterschied sich jedoch nicht. Falls jedoch in der primären Debulkingoperation absolute Tumorfreiheit erreicht werden konnte, hatte sie ein längeres Überleben zur Folge als nach einer Intervalloperation nach neoadjuvanter Chemotherapie (Vergote et al., 2018). Die CHORUS-Studie untersuchte Patientinnen mit einem FIGO-Stadium von III oder IV und zeigte ebenso keinen Vorteil einer neoadjuvanten Vorbehandlung im Vergleich zu einer primären Operation (Kehoe et al., 2015). Insgesamt bleibt daher die primäre Debulkingoperation Standard in der Therapie der meisten Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). In unserem Patientinnenkollektiv erhielten 51,4 % der Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie. Ca. 63 % der Patientinnen mit und 88,2 % ohne neoadjuvante Chemotherapie konnten tumorfrei operiert werden. Es scheint auch bei unserem Patientinnenkollektiv insgesamt keinen klaren Benefit einer Vorbehandlung durch eine neoadjuvante Chemotherapie zu geben. In unserer Studie lässt sich aber ein Zusammenhang zwischen der Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie und einem fortgeschrittenen Tumorstadium feststellen. So hatten 94,4 % der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie ein FIGO-Stadium von III und IV.

Die Chance auf komplette Tumorresektion wird unseren Ergebnissen zufolge maßgeblich von einem anderen Faktor beeinflusst, nämlich dem Dünndarmbefall. Wenn zwei bis drei Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie aufgrund eines Dünndarmrohrbefalls erfolgten, konnte in unserem Kollektiv nur eine von 14 Patientinnen in der folgenden Debulkingoperation noch tumorfrei operiert werden. Erfolgte die neoadjuvante Chemotherapie dagegen ohne einen Dünndarmrohrbefall, war eine komplette Tumorresektion bei 33 von 40 Patientinnen beim Intervalldebulking erfolgreich ( $p < 0,001$ ). Dies zeigt, dass die Rate an Tumorfreiheit in der Debulkingoperation auch nach neoadjuvanter Chemotherapie signifikant vom Dünndarmrohrbefall abhängt. Dies untermauert die Bedeutsamkeit des Dünndarmbefalls als wichtigster prognostischer Marker.

Hou et al. (2007) dagegen plädieren in ihrer Studie für eine routinemäßige Gabe von neoadjuvanter Chemotherapie für alle Patientinnen, die bildgebend und histopathologisch

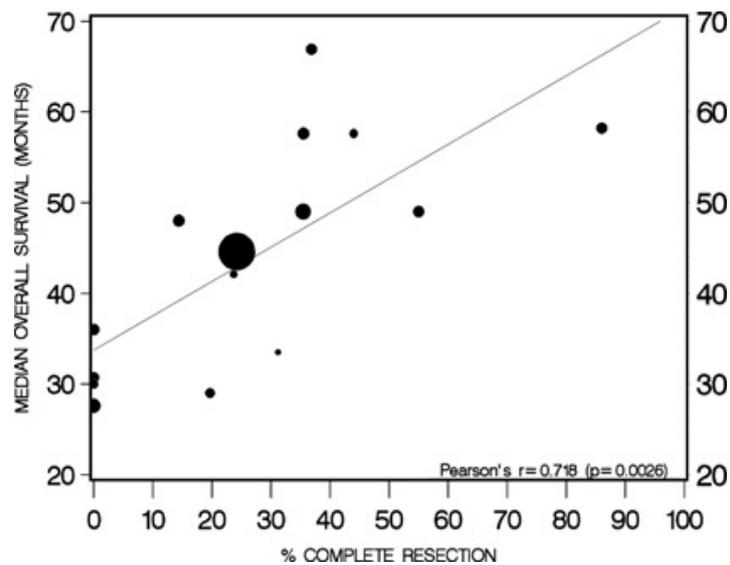
in ein FIGO-Stadium IIIC oder IV eingestuft werden. Hier besteht demnach bezüglich der Einschlusskriterien ein Unterschied zu unserer Studie, welche nicht nur fortgeschrittene Tumorstadien einschließt. So ist den Ergebnissen von Hou et al. (2007) zufolge eine neoadjuvante Chemotherapie mit weniger Blutverlust, einem geringerem Transfusionsbedarf sowie einer kürzeren Operationszeit und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden ( $p < 0,05$ ). Außerdem erreichten die mit Carboplatin und Paclitaxel neoadjuvant vorbehandelten Patientinnen dieser Studie signifikant häufiger eine absolute Tumorfreiheit nach anschließender Debulkingoperation ( $p < 0,001$ ). Patientinnen im FIGO-Stadium IV zeigten darüber hinaus sogar ein verbessertes progressionsfreies- und Gesamtüberleben als das Vergleichskollektiv ohne eine neoadjuvante Chemotherapie ( $p = 0,015$ ;  $p = 0,032$ ). Wie schon bei der oben beschriebenen Laparoskopie zeigt sich demnach auch hier eine heterogene Studienlage. Die Leitlinie dagegen ist eindeutig und spricht sich gegen eine neoadjuvante Vorbehandlung aus. Da einige Studien jedoch einen Benefit für Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie belegen, wäre es wünschenswert, zukünftig ein Kollektiv an Patientinnen genauer eingrenzen zu können, welches von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren kann.

#### 4.4.2 Rate an vollständiger operativer Zytoreduktion

In unseren Untersuchungen definierten wir vollständige Tumorbefreiung so, dass makroskopisch kein Residualtumor mehr vorhanden ist. Eine explorative Analyse von drei prospektiven randomisierten multizentrischen Phase-III-Studien mit 3126 Patientinnen zeigte den Vorteil einer kompletten Zytoreduktion gegenüber einer Tumorentfernung mit Belassen eines Tumorrestes ( $p < 0,0001$ ). Wohingegen sich das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen ohne Tumorrest um 66 Monate verlängerte, zeigten Patientinnen mit einem Resttumor von 1-10 mm ein schlechteres medianes Überleben (du Bois et al., 2009). Im Gegensatz zu einem Tumorrest über 10 mm hat ein Resttumor von 1-10 mm jedoch zumindest noch eine positive Auswirkung auf die Prognose (Heitz et al., 2016). Abb. 18 zeigt den Zusammenhang von medianem Überleben und kompletter Zytoreduktion und die Bedeutsamkeit der Definition optimaler Tumorbefreiung als Vorhandensein von keinem sichtbaren Resttumor. Aufgrund dieser Daten legen wir

Tumorfreiheit so fest, dass der Tumor makroskopisch in seiner Gesamtheit entfernt ist. Dennoch definieren andere Autoren optimale Zytoreduktion als Resttumor < 2 cm und die GOG als Tumorrest  $\leq$  1 cm. Das führt dazu, dass sich die Raten an tumorfrei operierten Patientinnen allein aufgrund der unterschiedlichen Definitionen teilweise in der Literatur stark unterscheiden. Insgesamt lässt sich sagen, dass die Raten optimaler Zytoreduktion in den meisten Studien zwischen 48 und 85 % liegen (Bristow et al., 2000; Nelson et al., 1993; Qayyum et al., 2005). Ein weiterer Unterschied liegt darin, dass in einigen Studien nur Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium FIGO III und IV eingeschlossen sind. Dies resultiert in einer geringeren Rate tumorfrei operierter Patientinnen im Vergleich zu Studien, wo allen Tumorstadien I-IV berücksichtigt werden, da die Rate an Tumorfreiheit in den FIGO-Stadien I und II nahezu immer 100 % beträgt (Bristow et al., 2000). In spezialisierten Krankenhäusern mit geübten Operierenden für ausgedehnte radikale Operationsverfahren des Ovarialkarzinoms zeigen sich insgesamt höhere Raten an kompletter Tumorfreiheit als in anderen Zentren (Wimberger et al., 2010). Daher sollten Ovarialkarzinompatientinnen immer an spezialisierte Zentren angebunden und dort operiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

In unserem Studienkollektiv wurden 75,2 % der Patientinnen makroskopisch komplett tumorfrei operiert. 64,1 % der Patientinnen mit FIGO III und 62,5 % der Patientinnen mit FIGO IV konnten optimal zytoreduziert werden. Von den 33 Patientinnen im FIGO-Stadium I und II konnten alle tumorfrei operiert werden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen veröffentlichten Studienergebnissen. So werden beispielsweise von Nelson et al. (1993) Raten optimaler Zytoreduktion von 69 % bzw. von Qayyum et al. (2005) von 84,7 % genannt. Beide definieren optimale Tumorbefreiung als Resttumor < 2 cm. Bristow et al. (2000) dagegen beschreiben eine Erfolgsrate von nur 48,8 % bei einer Definition absoluter Tumorsektion als Resttumor < 1 cm. Diese Studienergebnisse belegen noch einmal die große Variabilität im Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit in der Debulkingoperation des Ovarialkarzinoms.



**Abb. 18:** Lineare Regressionsanalyse aus einer Metaanalyse von Chang et al. (2013) von Ovarialkarzinompatientinnen mit FIGO-Stadium IIB-IV zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zwischen kompletter Tumorbefreiung durch die Operation und einer Verlängerung des mittleren Gesamtüberlebens. Einfache lineare Regressionsanalyse: Die mediane Überlebenszeit der Kohorte wird gegen den Anteil der Patientinnen in jeder Kohorte aufgetragen, die eine optimale Zytoreduktion erhalten. Die Größe des Kreises ist proportional zur Anzahl der Probandinnen in jeder Studie und die Auswirkungen anderer Variablen werden ignoriert (modifiziert aus Chang et al., 2013).

#### 4.4.3 Lokalisationen des Residualtumors

Wie bereits oben erwähnt sind für eine optimale Zytoreduktion verschiedene Tumorlokalisationen von besonderer Bedeutung. Insbesondere Tumorreste am Dünndarmmesenterium, an der Dünndarmwurzel oder an der Dünndarmserosa sind entscheidend für eine inkomplette Zytoreduktion. 80-90 % der Fälle, wo keine komplette Tumorbefreiung erfolgen kann, lassen sich durch Tumorreste am Dünndarm oder am hepatoduodenalen Ligament erklären (Rosendahl et al., 2018).

Auch bei uns wies die Mehrheit der Patientinnen, die nicht tumorfrei operiert werden konnte, einen Residualtumor am Dünndarm auf (65,4 %). Darauf folgten Patientinnen mit einer ubiquitären Peritonealkarzinose (11,5 %), Resttumor an der Porta hepatis (7,7 %) oder im Retroperitoneum (7,7 %). In jeweils 3,8 % befand sich ein Tumorrest im Pankreas oder es lagen intraparenchymatöse Lebermetastasen vor.

Die verschiedenen Lokalisationen eines Residualtumors variieren zwischen verschiedenen Studien, wenn auch der Befall von Dünndarm und Porta hepatis fast immer genannt wird. So führen Qayyum et al. (2005) mit 33,3 % Resttumor im subphrenischen Raum an erster Stelle an, gefolgt von einem Befall des Dünndarmmesenteriums mit 23,8 %. Heitz et al. (2016) kommen zu ähnlichen Ergebnissen wie wir hinsichtlich der Lokalisation der Tumorreste. So ist der Dünndarm zu 79,8 % befallen, die supradiaphragmatischen Lymphknoten zu 14,9 % und in 10,1 % der Fälle zeigt sich ein Resttumor an der Porta hepatis bzw. dem hepatoduodenalen Ligament. Das Pankreas zeigt bei 8 % der Patientinnen einen Resttumor und 4,3 % weisen parenchymale Lebermetastasen auf. Dies zeigt, dass sich unsere Ergebnisse insgesamt gut in die vorhandene Literatur einordnen lassen.

#### 4.4.4 Rolle des PCI zur Quantifizierung der Tumormasse

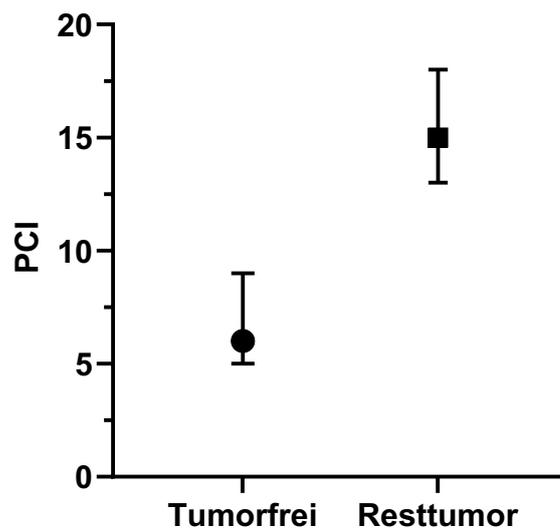
Der PCI wird als wichtiger prognostischer Parameter bei Ovarialkarzinompatientinnen verwendet und wird üblicherweise am Ende der Debulkingoperation durch den Operierenden bestimmt (Rosendahl et al., 2018). Je höher der PCI, desto schlechter ist das Gesamtüberleben der Patientinnen aufgrund suboptimaler Zytoreduktion. Es besteht allgemeiner Konsens darüber, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des PCI und der Rate an kompletter Zytoreduktion besteht. In einer Studie zeigte sich, dass bei einem PCI unter 13 das progressionsfreie Überleben 29 Monate betrug gegenüber 13 Monaten bei Werten über 13 ( $p = 0,005$ ). Außerdem korrelierte der PCI hier signifikant mit der vorhandenen Aszitesmenge ( $p = 0,001$ ) und dem präoperativen CA-125-Wert ( $p = 0,025$ ) (Gasimli et al., 2015). Verschiedene Grenzwerte des PCI zur Vorhersage einer inkompletten Zytoreduktion werden in der Literatur diskutiert. So setzten Lampe et al. (2015) den Grenzwert bei 25, da bis zu diesem Punktwert ihrer Ansicht nach eine optimale Zytoreduktion erreicht werden kann. Wird dieser Wert jedoch überschritten, sollte eine neoadjuvante Chemotherapie bevorzugt werden. Tentés et al. (2003) dagegen befürworten einen Grenzwert von 10, da bei Werten darüber hinaus die Rate komplett tumorfrei operierter Patientinnen drastisch sinkt ( $p = 0,0253$ ).

In unserer Studie wurde der PCI postoperativ durch den Operierenden bestimmt. Als Grundlage für die Bestimmung dienten die Debulkingoperation und die Pathologieberichte. Es zeigte sich eine Korrelation der Höhe des PCI mit der Chance auf Tumorfreiheit. Ab einem PCI von 15 nahm in unserem Patientinnenkollektiv die Rate tumorfrei operierter Patientinnen signifikant ab ( $p = 0,0005$ ). Außerdem korrelierte ein PCI über 15 signifikant mit Aszites in allen 4 Quadranten ( $p = 0,0001$ ), ebenfalls ein prognostisch schlechter Parameter. Dies deckt sich mit den oben genannten Studienergebnissen anderer Autoren. 82,14 % der Patientinnen mit einem  $PCI \leq 15$  konnten bei uns tumorfrei operiert werden. Dies gelang nur bei 50 % der Patientinnen mit einem  $PCI > 15$ . Der festgelegte Grenzwert von 25 von Lampe et al. (2015) wäre bei unserem Patientinnenkollektiv demnach nicht sinnvoll. So empfehlen wir, den Grenzwert des PCI z.B. bei 15 zu setzen. Der Median des PCI der tumorfrei operierten Patientinnen in unserer Studie lag bei sechs im Gegensatz zu einem Median von 15 bei Patientinnen mit Resttumor (s. Abb. 19).

Es gibt einige Regionen des PCI, die besonders entscheidend in der Vorhersage für Tumorfreiheit sind. Dazu gehören der Dünndarm mit Mesenterium (Regionen 9-12) und das hepatoduodenale Ligament (Region 2). Diese sind prognostisch wichtiger als der Gesamtpunktwert des ermittelten PCI. Daher sollten insbesondere der Dünndarm mit Mesenterium und das hepatoduodenale Ligament zu einem frühen Zeitpunkt intraoperativ erhoben werden (Rosendahl et al., 2018).

Es stellt sich zum einen die Frage, wie subjektiv der PCI ist oder ob verschiedene Operierende identische Werte des PCI ermitteln. Elias et al. (2012) bewiesen die Reliabilität des PCI. So war er mit hoher Übereinstimmung reproduzierbar zwischen verschiedenen Operierenden, der Kendallsche Konkordanzkoeffizient lag nahezu bei einem Wert von 1 (0,89 bzw. 0,91 bei Bestimmung vor bzw. nach der zytoreduktiven Operation). Des Weiteren hätte der PCI als prädiktiver Marker für die Tumormasse und eine mögliche Inoperabilität eine größere prognostische Bedeutsamkeit, wenn er am Ende der Explorationsphase der Operation und nicht erst postoperativ bestimmt würde. Dann könnte die Operation bei einem zu hohen PCI abgebrochen werden. Die Bestimmung des PCI vor und nach der Operation zeigte insgesamt eine große Übereinstimmung, jedoch ließ sich ein Anstieg des PCI um ca. 1,75 Punkte feststellen,

wenn dieser erst am Ende der Operation bestimmt wurde (Elias et al., 2012). Zwei Alternativen zur intra- bzw. postoperativen Festlegung des PCI wären die laparoskopische sowie die präoperative radiologische Bestimmung. Im Vergleich einer laparoskopischen mit einer postoperativen Bestimmung zeigen sich Differenzen. So ist der PCI um drei Punkte niedriger, wenn dieser laparoskopisch bestimmt wird (Gouy et al., 2013). Avesani et al. (2020) zeigten, dass die präoperative computertomographische PCI-Ermittlung ebenfalls nicht zuverlässig in der Identifikation von Patientinnen ist, die keine optimale Zytoreduktion erhalten werden. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass der PCI intra-bzw. postoperativ bestimmt werden sollte, um zuverlässige Ergebnisse hinsichtlich der intraabdominell vorhandenen Tumormasse zu erhalten. Dies minimiert jedoch seine Einsetzbarkeit als prognostischer Faktor und seine Bedeutung hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine zytoreduktive Debulkingoperation.



**Abb. 19:** PCI in signifikanter Korrelation zur Tumorfreiheit nach der zytoreduktiven Operation bei unserem Patientinnenkollektiv. Dargestellt ist jeweils der Median sowie das 95 %-Konfidenzintervall.

#### 4.5 Weitere objektive prädiktive Marker für eine zytoreduktive Operation

Für die allgemeine Beurteilung der Operabilität einer Patientin mit Ovarialkarzinom und zur Identifikation eines inoperablen Kollektivs spielen Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine wichtige Rolle, welche ebenfalls

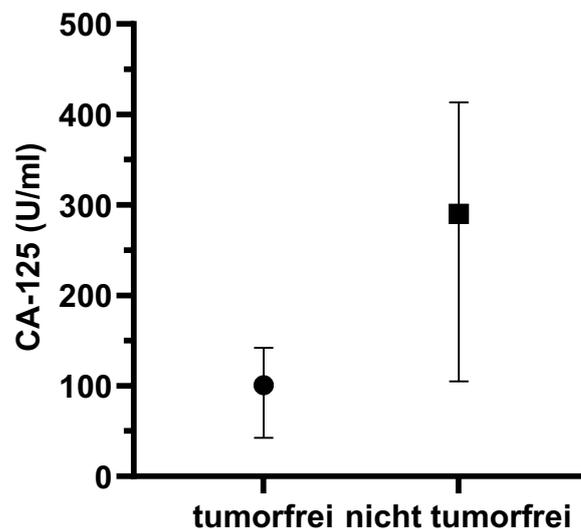
berücksichtigt werden müssen. Hierfür können der ASA-Score und der ECOG-Status zur präoperativen Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit herangezogen werden (Inci et al., 2021). Der ASA-Score beispielsweise teilt Patient:innen in fünf Subgruppen zur Einschätzung des physischen Allgemeinzustandes ein und Patient:innen mit einem hohen ASA-Score sind oft in einem höheren Lebensalter. Bei dieser Patientinnengruppe kann ein Ovarialkarzinom seltener vollständig tumorfrei operiert werden. So zeigten Jørgensen et al. (2012) in ihrer retrospektiven Studie, dass bei den  $\geq 70$ -Jährigen 46,8 % postoperativ einen Tumorrest  $< 1$  cm aufwies gegenüber 31,4 % bei den  $< 70$ -Jährigen (OR 1,9).

Daneben gilt es auch Parameter herauszufinden, welche eine inkomplette Zytoreduktion prognostizieren, worauf der Fokus unserer Studie lag. So können hierfür zusätzlich zur oben beschriebenen Laparoskopie und computertomographischen Bildgebung weitere objektive Marker von Bedeutung sein.

#### 4.5.1 CA-125

Tumormarker spielen in der Vorhersage von optimaler bzw. suboptimaler Zytoreduktion eine wichtige Rolle. Die Höhe des CA-125-Wertes sagt bei einem festgelegten Grenzwert von 500 U/ml mit einer Sensitivität von 78 % und einer Spezifität von 73 % optimale Zytoreduktion voraus. Ein Wert über 500 U/ml kann so in Kombination mit präoperativer Bildgebung Patientinnen selektieren, welche keinen Profit durch eine Operation erfahren (Chi et al., 2000). In einer analytischen Beobachtungsstudie von Winarno et al. (2020) konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen CA-125-Wert und dem Operationsergebnis gezeigt werden. Bei einem definierten CA-125-Grenzwert von 248,55 U/ml lag der Median suboptimal gegenüber optimal zytoreduzierter Patientinnen bei 600 U/ml gegenüber einem Wert von 120,3 U/ml ( $p = 0,0001$ ). Im Gegensatz dazu gibt es auch Studien, die sich gegen eine reliable Vorhersage optimaler Tumorbefreiung durch eine CA-125 Bestimmung aussprechen. So lag in einer Studie von Barlow et al. (2006) der Median des CA-125 in der Gruppe der tumorfreien Patientinnen gegenüber der nicht tumorfrei operierten bei 379 U/ml bzw. 844 U/ml ( $p = 0,0501$ ). Auch Fujwara et al. (2011) kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass der CA-125-Wert

keinen signifikanten Einfluss auf das Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit hat ( $p = 0,18$ ). Zwar werden die meisten Patientinnen bei einem CA-125-Wert  $< 400$  U/ml tumorfrei operiert, jedoch kann eine optimale Zytoreduktion individuell bei allen Patientinnen, unabhängig von der Höhe des Tumormarkers, erreicht werden. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn andere Parameter wie Tumorstadium, Komorbiditäten, Alter und biologische Tumoreigenschaften prognostisch günstige Werte aufweisen. Ein weiterer zu beachtender Aspekt besteht darin, dass der CA-125 nur in ca. 50 % der Ovarialkarzinome in einem frühen Stadium erhöht ist (Cannistra, 2004). In unserem Patientinnenkollektiv konnten von den 18 Patientinnen mit einem präoperativen CA-125-Wert über 500 U/ml 12 schlussendlich tumorfrei operiert werden (66,7 %). 66 von insgesamt 86 Patientinnen (76,7 %) mit einem CA-125-Wert unter 500 U/ml wurden tumorfrei operiert. So zeigt die Abb. 20, dass der Median des CA-125 in der Gruppe der tumorfrei operierten Patientinnen in unserer Analyse bei 100,8 liegt, wohingegen er bei den Patientinnen mit Tumorrest 290,3 beträgt. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass sich die Höhe des CA-125 in unseren beiden Patientinnengruppen (tumorfrei, nicht tumorfrei) unterscheidet, hohe CA-125-Werte über 500 U/ml jedoch in unserem Patientinnenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis einer absoluten Tumorfreiheit haben ( $p > 0,99$ ).



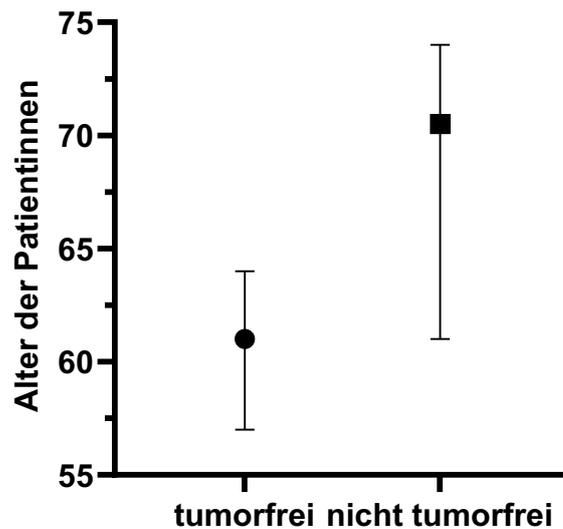
**Abb. 20:** Präoperativer CA-125-Wert bei unserem Kollektiv in Korrelation zur Tumorfreiheit am Ende der Debulkingoperation. Dargestellt ist jeweils der Median sowie das 95 %-Konfidenzintervall.

#### 4.5.2 Alter

Auch das Alter bei Diagnosestellung spielt in einigen Studien als prognostischer Faktor eine Rolle. So zeigten Yoshikawa et al. (2018) einen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen  $< 65$  und  $\geq 65$  Jahren im Erreichen kompletter Tumorfreiheit. 56,2 % der jüngeren Patientinnen konnten tumorfrei operiert werden. Dies wurde nur in 32,4 % der älteren Patientinnen erreicht ( $p = 0,03$ ). Viele ältere Patientinnen haben zudem andere Komorbiditäten, welche die Zytoreduktion erschweren können, und bei Diagnosestellung liegt öfter ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium vor.

In unserem Patientinnenkollektiv liegt das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 62 Jahren und damit etwas unter dem vom RKI angegebenen mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Im Vergleich zur Studie von Yoshikawa et al. (2018) zeigten sich in unserer Studie insgesamt sowohl bei den Patientinnen  $< 65$  als auch  $\geq 65$  Jahren deutlich höhere Raten kompletter Tumorfreiheit. In der Gruppe der unter 65-Jährigen konnten 48 von insg. 58 Patientinnen (82,8 %) tumorfrei operiert werden. Die Rate an Tumorfreiheit bei den  $\geq 65$ -Jährigen dagegen lag nur bei 66 %. Der Median des Patientinnenalters in der Gruppe der tumorfrei operierten lag bei 61 gegenüber einem Median von 70 in der Gruppe der nicht tumorfrei operierten Patientinnen. Die Abb. 21 zeigt, dass es in unserer Studie einen Unterschied bezüglich des durchschnittlichen Alters in den beiden Patientinnengruppen (tumorfrei, nicht tumorfrei) gibt, dieser ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,0725$ ).

Auch Fujwara et al. (2011) und Winarno et al. (2020) zeigten in ihren Studien mit einem  $p$ -Wert von 0,269 und einem  $p$ -Wert von 0,12 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und ihrer Chance auf absolute Tumorfreiheit und sind somit vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Zusammenfassen lässt sich demnach festhalten, dass das Alter der Patientinnen kein ausschlaggebender Faktor in der Prädiktion einer optimalen Tumorbefreiung ist.



**Abb. 21:** Alter der Patientinnen unseres Kollektivs zum Operationszeitpunkt in Korrelation zur Tumorfreiheit am Ende der Debulkingoperation. Dargestellt ist jeweils der Median sowie das 95 %-Konfidenzintervall.

#### 4.5.3 BMI

Es gibt die Hypothese, dass ein hoher BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  negative Auswirkungen auf die Prognose von Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom hat. Dieser Zusammenhang ist für hormonelle Tumoren, wie beispielsweise das Mamma- oder Prostatakarzinom bereits belegt, für das Ovarialkarzinom jedoch noch umstritten. Kjaerbye-Thygesen et al. (2006) zeigten im Rahmen der MALOVA-Studie, dass das mediane Überleben bei übergewichtigen Patientinnen (BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) mit einem FIGO-III-Stadium um 0,7 Jahre niedriger ist als bei normalgewichtigen Patientinnen (2,1 Jahre gegenüber 2,8 Jahre). Als Erklärungsansatz wird beschrieben, dass sich bei Patientinnen mit einem hohen BMI die Diagnosestellung verzögert, da Symptome erst später erkannt werden. Als Resultat ergeben sich fortgeschrittenere Tumorstadien sowie kompliziertere Operationen. Es wird vermutet, dass sich durch das Übergewicht die Rate an postoperativen Komplikationen erhöht und eine ausgedehnte optimale Operation somit verhindert wird. Diese Hypothesen spiegeln sich nur teilweise in unseren Ergebnissen wider. Von den Patientinnen unseres Kollektivs mit einem BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  wiesen 74,5 % ein FIGO-Stadium von III oder IV auf gegenüber 63 % der Patientinnen mit einem BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ .

25 kg/m<sup>2</sup>. Bezüglich des Erreichens absoluter Tumorfreiheit zeigte sich in unserer Studie kein bedeutender Zusammenhang mit dem BMI. So konnten 74,5 % der Patientinnen mit einem BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> tumorfrei operiert werden, dies gelang bei 75,9 % der Patientinnen mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.5.4 Histopathologie

Außerdem ist eine Assoziation zwischen dem histopathologischen Tumortyp und dem FIGO-Stadium häufig beschrieben. So wiesen in unserem Kollektiv 78,2 % der Patientinnen mit einem serösen Ovarialkarzinom ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf (FIGO-Stadium III oder IV). In der Subgruppe der endometrioiden Ovarialkarzinome zeigten nur 33,3 % diese FIGO-Stadien. Die Patientinnen mit muzinösem und klarzelligem Ovarialkarzinom hatten alle ein FIGO-Stadium von I oder II. Zu diesem Ergebnis kommen auch Skírnisdóttir und Sorbe (2010) in ihrer retrospektiven Studie, in welcher sie eine signifikante Korrelation ( $p = 0,0000$ ) zwischen dem Tumorstadium und der Histopathologie beschreiben. So ist die Prognose des serösen Ovarialkarzinoms unter anderem aufgrund des meist fortgeschrittenen Tumorstadiums schlechter als die der anderen Subgruppen.

#### 4.5.5 Biologische Tumoreigenschaften

In der Literatur oft beschrieben ist außerdem die Hypothese, dass biologische Eigenschaften des Tumors mitverantwortlich für eine komplette oder inkomplette Zytoreduktion sind. So ist nach Tucker et al. (2014) eine hohe Expression der Biomarker FABP4 und ADH1B mit einer inkompletten Zytoreduktion assoziiert. Patientinnen mit einem hohen Level dieser Gene könnten demnach z.B. einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt werden. Abdallah et al. (2015) zeigten, dass die intrinsische Tumorbilogie von serösen Ovarialkarzinomen, gemessen durch eine Genexpressionsanalyse, in bis zu 70 % eine suboptimale Zytoreduktion vorhersagen kann. In zwei unterschiedlichen Genexpressionsexperimenten konnten jedoch bisher keine identischen Ergebnisse erzielt werden. Die Biomarker FABP4 und ADH1B müssten

jedoch bereits präoperativ durch eine Biopsie bestimmt werden, um eine inkomplette Zytoreduktion vorhersagen zu können.

#### 4.6 Limitationen und Ausblick

Es gibt einige Limitationen unserer Studie, vor allem bedingt durch ihren retrospektiven Charakter. Außerdem wurden nur Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom in unsere Studie eingeschlossen, welche jedoch mit 80-90 % auch den Großteil der Ovarialkarzinompatientinnen ausmachen. Unser Patientinnenkollektiv bestand aus 105 Patientinnen. Es bleibt abzuwarten, ob sich unsere Ergebnisse auch in prospektiven Studien mit einer größeren Kohorte reproduzieren lassen. Interessant ist auch die Frage, ob unsere Ergebnisse durch eine Hinzunahme weiterer diagnostischer Maßnahmen zusätzlich zur Bildgebung, wie beispielsweise der Laparoskopie, der Bestimmung des ECOG-sowie ASA-Status oder der Berücksichtigung biologischer Tumoreigenschaften, unverändert bleiben. Knapp über die Hälfte der Patientinnen unserer Studie wurde neoadjuvant vorbehandelt. In weiteren Studien wäre es daher interessant, unsere Fragestellung bei einem leitliniengerecht behandelten Patientinnenkollektiv ohne neoadjuvante Chemotherapie weiter zu untersuchen.

Ein Vorteil unserer Studie besteht darin, dass nur Primärfälle in unser Kollektiv eingeschlossen sind. Eine große Anzahl an Patientinnen mit einem Rezidiv würde z.B. die Rate kompletter Tumorresektion verfälschen. Im Vergleich zu vielen anderen Studien ist bei uns der Prozentsatz an Patientinnen in einem fortgeschrittenen FIGO-Stadium höher. Auch dies hat Relevanz, da die Patientinnen im FIGO-Stadium I und II nahezu immer vollständig tumorfrei operiert werden können und daher für unsere Fragestellung von untergeordneter Bedeutung sind.

Unsere Ergebnisse geben einen vielversprechenden Hinweis darauf, dass vor allem durch einen entscheidenden Parameter, nämlich nicht sichtbare mesenteriale Lymphknoten in der Bildgebung, eine Gruppe an Patientinnen identifiziert werden kann, die nicht für eine Operation infrage kommt.

Im Gegensatz zu anderen Studien wird bei uns kein prädiktiver Score verwendet, der aus vielen radiologischen Parametern besteht, ggf. unter Zuhilfenahme weiterer Faktoren, wie z.B. Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten. Wir berufen uns ausschließlich auf die CT-Bildgebung und die Nicht-Nachweisbarkeit mesenterialer Lymphknoten, in Ergänzung dazu werden ein in der Bildgebung detektierter Befall von Colon transversum und die Aszitesmenge mit einbezogen. Die CT-Befundung erfolgte in Konsensus durch zwei erfahrene Radiolog:innen. In einer größeren Kohortenstudie sollte in Zukunft untersucht werden, ob es eine Interobserver-Variabilität gibt oder ob verschiedene Radiolog:innen zu identischen Ergebnissen hinsichtlich der Nachweisbarkeit bzw. Nicht-Nachweisbarkeit mesenterialer Lymphknoten kommen. Hierzu gibt es bislang unserer Kenntnis nach keine veröffentlichten Studienergebnisse.

Die Hypothese, dass biologische Tumoreigenschaften und Heterogenität des Tumors wichtig für die Prognose sind, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Einige Autor:innen sehen für die Zukunft eine besondere Möglichkeit in Ergänzung der konventionellen Bildgebung durch „Radiomics“ und Radiogenomik zur genauen Analyse der Tumorerheterogenität (Nougaret et al., 2019). Dies könnte ein weiteres Werkzeug zur Einschätzung der Tumoraggressivität und Wahrscheinlichkeit für eine Tumorfreiheit sein. Es bleibt abzuwarten, durch welche kombinierten diagnostischen Maßnahmen zukünftig mit einer hohen Genauigkeit Ovarialkarzinompatientinnen identifiziert werden können, die nicht tumorfrei zu operieren sind.

## 5. Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist eine häufige tödliche gynäkologische Krebserkrankung mit einer schlechten Prognose. Diese wird maßgeblich von einer im Optimalfall absoluten Zytoreduktion bestimmt. Bisher gibt es keinen eindeutigen Konsens darüber, welche prädiktiven Faktoren besonders entscheidend in der Vorhersage optimaler bzw. suboptimaler Zytoreduktion sind. So kommen viele Studien zu einer unterschiedlichen Gewichtung sowohl prädiktiver bildgebender als auch diagnostischer Marker. Durch allgemeine Parameter, wie z.B. Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, lässt sich oft schon ein Kollektiv identifizieren, welches inoperabel ist. Doch auch das restliche Kollektiv wird nicht vollständig tumorfrei operiert und somit profitieren nicht alle Patientinnen von einer radikalen und belastenden Debulkingoperation.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 105 Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarialkarzinom untersucht. Mehr als die Hälfte der Patientinnen waren zum Operationszeitpunkt zwischen 61 und 80 Jahre alt und 68,5 % der Patientinnen wiesen ein FIGO-Stadium von III oder IV auf. Insgesamt konnten 79 der 105 Patientinnen (75,2 %) makroskopisch tumorfrei operiert werden. Mittlerweile können durch eine ausgedehnte Debulkingoperation viele Patientinnen absolut tumorfrei operiert werden. Der häufigste Grund für eine inkomplette Zytoreduktion ist ein karzinomatöser Dünndarbefall. Als aussagekräftigsten prädiktiven Parameter für eine Dünndarmkarzinomatose konnten wir nicht sichtbare mesenterische Lymphknoten im präoperativen CT ausfindig machen. Diese könnten ein Hinweis auf eine geringe systemische Immunantwort des Körpers gegen die Karzinomzellen sein. Daher sollte auf diesen mesenterischen Lymphknoten in der präoperativen Bildgebung ein besonderes Augenmerk liegen. So konnten wir eine Gruppe von Patientinnen identifizieren, die eine sehr geringe Erfolgsaussicht (26,68 %) auf Tumorfreiheit hat. Dies sind Patientinnen mit Aszites im gesamten Abdomen, Peritonealkarzinose des Colon transversum und unsichtbaren mesenterischen Lymphknoten präoperativ. Dieses Patientinnenkollektiv könnte besonders von einer Staging-Laparoskopie profitieren, welche diesen Patientinnen vor einer möglichen Laparotomie zusätzlich zur Bildgebung angeboten werden könnte. So kann eine genauere Einschätzung der Operabilität erfolgen und möglicherweise eine neoadjuvante

Chemotherapie gegenüber einer risikoreichen nicht erfolgversprechenden Operation bevorzugt werden.

So leistet unsere Studie einen Beitrag zur Vorhersage des operativen Outcomes von Ovarialkarzinompatientinnen durch präoperative Bildgebung. Es wäre erfreulich, wenn unsere Ergebnisse in größeren prospektiven Studien weiter evaluiert werden. Die Operabilität sollte nicht allein CT-morphologisch begutachtet werden. Allgemeine Faktoren wie der Tumormarker CA-125 und der Allgemeinzustand, beurteilt durch den ASA- und ECOG-Status, sollten ebenfalls hinzugezogen werden. Auch die Bedeutsamkeit der intrinsischen Tumorbiologie und Heterogenität für die Wahrscheinlichkeit einer tumorfreien Operation sowie die Ermittlung des PCI dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Dennoch sollte unseren Ergebnissen zufolge den mesenterialen Lymphknoten in der Bildgebung der höchste Stellenwert in der Prädiktion inkompletter Zytoreduktion zugeschrieben werden.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Peritonealkarzinoseindex nach Jacquet und Sugarbaker	25
Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen	28
Abbildung 3: Präoperativer BMI der Patientinnen	29
Abbildung 4: Verteilung der präoperativen CA-125-Werte	30
Abbildung 5: Einteilung der Tumoren unseres Kollektivs nach den FIGO-Stadien	32
Abbildung 6: Histologie des Primärtumors	33
Abbildung 7: Operationsergebnis hinsichtlich Tumorfreiheit	34
Abbildung 8: Größe des Resttumors	34
Abbildung 9: Lokalisation der Tumorresiduen	35
Abbildung 10: Operationsjahre	37
Abbildung 11: Operationsdauer der Debulkingoperation	38
Abbildung 12: Intraoperativ verabreichte EKs und FFPs	39
Abbildung 13: Postoperativer Krankenhausaufenthalt	39
Abbildung 14: Peritonealkarzinose der Mesenterialwurzel und großes Omental Cake intraoperativ	42
Abbildung 15: Repräsentatives axiales CT des Mittelbauchs mit intravenösem Kontrastmittel	47
Abbildung 16: Axiales Kontrastmittel-CT des Oberbauchs bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III-IV)	48
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Vorhersage des Überlebens bei triple-negativem Mammakarzinom	61
Abbildung 18: Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen kompletter Tumorbefreiung und verlängertem mittlerem Gesamtüberleben	68
Abbildung 19: PCI in signifikanter Korrelation zur Tumorfreiheit	71
Abbildung 20: Präoperativer CA-125-Wert in Korrelation zur Tumorfreiheit am Ende der Debulkingoperation	73
Abbildung 21: Alter der Patientinnen in Korrelation zur Tumorfreiheit am Ende der Debulkingoperation	75

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms	15
Tabelle 2: Deskriptive Statistik zur Beschreibung des Patientinnenkollektivs	27
Tabelle 3: Histopathologie und Operationsergebnis	31
Tabelle 4: Deskriptive Statistik im Hinblick auf intraoperative Parameter	36
Tabelle 5: Darstellung von drei wichtigen radiologischen Parametern	40
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Sichtbarkeit mesenterischer Lymphknoten im präoperativen CT und Lokalisationen mit vorhandener Peritonealkarzinose	42
Tabelle 7: Korrelationsanalyse von 21 Variablen zum Vergleich von präoperativer CT-Bildgebung und intraoperativem Befund	43
Tabelle 8: Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse	49

## 8. Literaturverzeichnis

Abdallah R, Chon HS, Bou Zgheib N, Marchion DC, Wenham RM, Lancaster JM, Gonzalez-Bosquet J. Prediction of Optimal Cytoreductive Surgery of Serous Ovarian Cancer With Gene Expression Data. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2015; 25: 1000–1009

Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 10–16

Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 65: 125–138

Avesani G, Arshad M, Lu H, Fotopoulou C, Cannone F, Melotti R, Aboagye E, Rockall A. Radiological assessment of Peritoneal Cancer Index on preoperative CT in ovarian cancer is related to surgical outcome and survival. *Radiol Med (Torino)* 2020; 125: 770–776

Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, Weaver JP, Gabbay M, Ngo M, Lentz S, Cass I, Li AJ, Karlan BY, Holschneider CH. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 384–389

Bacalbasa N, Diaconu C, Iliescu L, Savu C, Bratu OG, Bolca C, Cretoiu D, Filipescu A, Dima S, Balalau C, Balescu I. The Influence of „Omental Cake“ Presence on the Completeness of Cytoreduction in Advanced-stage Ovarian Cancer. *Vivo Athens Greece* 2020; 34: 2187–2191

Barlow TS, Przybylski M, Schilder JM, Moore DH, Look KY. The utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2006; 16: 496–500

Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol Off J U S Can*

Acad Pathol Inc 2005; 18 Suppl 2: S19-32

du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1999; 10 Suppl 1: 35–41

du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244

Bonello N, McKie K, Jasper M, Andrew L, Ross N, Braybon E, Brännström M, Norman RJ. Inhibition of nitric oxide: effects on interleukin-1 beta-enhanced ovulation rate, steroid hormones, and ovarian leukocyte distribution at ovulation in the rat. *Biol Reprod* 1996; 54: 436–445

Boyd J. Specific Keynote: Hereditary Ovarian Cancer: What We Know. *Gynecol Oncol* 2003; 88: S8–10

Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, Montz FJ. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89: 1532–1540

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259

Byrom J, Widjaja E, Redman CWE, Jones PW, Tebby S. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 369–375

Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351: 2519–2529

Chang S-J, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol*

Oncol 2013; 130: 493–498

Chene G, Lamblin G, Le Bail-Carval K, Chabert P, Bakrin N, Mellier G. Early preinvasive lesions in ovarian cancer. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 639252

Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103: 559–564

Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 227–231

Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, Bergman A, Hricak H. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002; 223: 495–499

Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 717–721

Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res* 2019; 12: 28

Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician* 2016; 93: 937–944

Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 346–352

D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Picciocchi A. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 965–974

Egger EK, Buchen MA, Recker F, Stope MB, Strunk H, Mustea A, Marinova M. Predicting incomplete cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 1060006

Egger EK, Kohls N, Stope MB, Condic M, Keyver-Paik M-D, Könsgen D, Hilbert T, Klaschik S, Exner D, Vilz T, Mustea A. Risk Factors for Severe Complications in Ovarian Cancer Surgery. *In Vivo* 2020; 34: 3361–3365

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poynor EA, Aghajanian C, Jarnagin WR, DeMatteo RP, D'Angelica MI, Barakat RR, Chi DS. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1083–1090

Elias D, Souadka A, Fayard F, Mauguen A, Dumont F, Honore C, Goere D. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2012; 38: 503–508

Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, Scambia G. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 729–735

Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1156–1161

Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Costantini B, Ferrandina G, Gallotta V, Gueli Alletti S, Tortorella L, Scambia G. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 341–346

Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer - a hypothesis re-visited. *Facts Views Vis ObGyn* 2013; 5: 292–297

Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet Lond Engl* 1971; 2: 163

Fischerova D, Pinto P, Burgetova A, Masek M, Slama J, Kocian R, Frühauf F, Zikan M, Dusek L, Dundr P, Cibula D. Preoperative staging of ovarian cancer: comparison between

ultrasound, CT and whole-body diffusion-weighted MRI (ISAAC study). *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 248–262

Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *The Oncologist* 2012; 17: 1515–1533

Fleming ND, Westin SN, Meyer LA, Shafer A, Rauh-Hain JA, Onstad M, Cobb L, Bevers M, Fellman BM, Burzawa J, Bhosale P, Zand B, Jazaeri A, Levenback C, Coleman RL, Soliman PT, Sood AK. Correlation of surgeon radiology assessment with laparoscopic disease site scoring in patients with advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2021; 31: 92–97

Flicek KT, VanBuren W, Dudiak K, Lahkman Y, Chen LW, Butler K, Menias CO. Borderline epithelial ovarian tumors: what the radiologist should know. *Abdom Radiol* 2021; 46: 2350–2366

Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. *Eur Radiol* 2007; 17: 3223–3235

Fujiwara K, Ohishi Y, Koike H, Sawada S, Moriya T, Kohno I. Clinical implications of metastases to the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 124–128

Fujwara K, Yoshino K, Enomoto T, Fujita M, Ueda Y, Miyatake T, Kimura Toshihiro, Muraji M, Fujita H, Kimura Tadashi, Hori M. Usefulness of computed tomography in predicting cytoreductive surgical outcomes for ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1501–1507

Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, Sartori E, Testa A, Galletto L, Zola P. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2009; 19: 367–374

Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2729–2737

Glaser G, Torres M, Kim B, Aletti G, Weaver A, Mariani A, Hartmann L, Cliby W. The use of CT findings to predict extent of tumor at primary surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 280–283

Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 36–42

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, Patras J, Mahony BS, Andersen MR. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221–227

Gouy S, Belghiti J, Uzan C, Canlorbe G, Gauthier T, Morice P. Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy and laparotomy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2013; 23: 1699–1703

Grimm C, Harter P, Alesina PF, Prader S, Schneider S, Ataseven B, Meier B, Brunkhorst V, Hinrichs J, Kurzeder C, Heitz F, Kahl A, Traut A, Groeben HT, Walz M, du Bois A. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 498–503

Hacker NF, Rao A. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 71–87

Harris M, Chung F. Complications of general anesthesia. *Clin Plast Surg* 2013; 40: 503–513

Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380: 822–832

Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 2123–2131

Heitz F, Harter P, Alesina PF, Walz MK, Lorenz D, Groeben H, Heikaus S, Fisseler-Eckhoff A, Schneider S, Ataseven B, Kurzeder C, Prader S, Beutel B, Traut A, du Bois A. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian

cancer following upfront radical debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 264–270

Horvath LE, Werner T, Boucher K, Jones K. The relationship between tumor size and stage in early versus advanced ovarian cancer. *Med Hypotheses* 2013; 80: 684–687

Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 211–217

Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Sehouli J. ECOG and BMI as preoperative risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients: results of a prospective study (RISC-GYN-trial). *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304: 1323–1333

Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, Easton DF, Jacobs IJ, Pharoah PPD, Antoniou AC. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet* 2014; 51: 108–113

Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, Poulsen LØ, Jørgensen AYS, Bruun KH, Hallas J, Herrstedt J. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 367–374

Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 433–438

Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, 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. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2015; 386: 249–257

Kemppainen J, Hynninen J, Virtanen J, Seppänen M. PET/CT for Evaluation of Ovarian Cancer. *Semin Nucl Med* 2019; 49: 484–492

Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, Werner TJ, Alavi A. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. *Eur*

J Nucl Med Mol Imaging 2017; 44: 1079–1091

Kim NY, Jung DC, Lee JY, Han KH, Oh YT. CT-Based Fagotti Scoring System for Non-Invasive Prediction of Cytoreduction Surgery Outcome in Patients with Advanced Ovarian Cancer. Korean J Radiol 2021; 22: 1481–1489

Kjaerbye-Thygesen A, Frederiksen K, Høgdall EV, Glud E, Christensen L, Høgdall CK, Blaakaer J, Kjaer SK. Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol 2006; 15: 798–803

Kossaï M, Leary A, Scoazec J-Y, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol 2018; 85: 41–49

Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34: 433–443.

Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. Obstet Gynecol 2021; 137: 108–121

Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of Sugarbaker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc 2015; 25: 135–144

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. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012; 366: 1382–1392

Leitlinienprogramm Onkologie, 2021: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> (Zugriffsdatum: 01.03.2022)

Lisio M-A, Fu L, Goyeneche A, Gao Z-H, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. Int J Mol Sci 2019; 20: E952

Liu F, Hardiman T, Wu K, Quist J, Gazinska P, Ng T, Purushotham A, Salgado R, Guo X,

Pinder SE, Grigoriadis A. Systemic immune reaction in axillary lymph nodes adds to tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer prognostication. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7: 86

Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119: 611–614

Lucey BC, Stuhlfaut JW, Soto JA. Mesenteric lymph nodes seen at imaging: causes and significance. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2005; 25: 351–365

Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann S, Sehouli J, Kommission Ovar of the AGO. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75: 1021–1027

Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2021; 397: 2182–2193

Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 875–878

Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, Leunen K, Berteloot P, Moerman P, Vergote I, Vandecaveye V. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2017; 83: 88–98

Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1993; 11: 166–172

Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT, Sood AK. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 239–245

Nougaret S, Tardieu M, Vargas HA, Reinhold C, Vande Perre S, Bonanno N, Sala E, Thomassin-Naggara I. Ovarian cancer: An update on imaging in the era of radiomics.

Diagn Interv Imaging 2019; 100: 647–655

Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–936

Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. *Br J Surg* 1996; 83: 6–14

Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014; 32: 1302–1308

Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 301–306

Quan Q, Zhou S, Liu Y, Yin W, Liao Q, Ren S, Zhang F, Meng Y, Mu X. Relationship between ascites volume and clinical outcomes in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47: 1527–1535

Ramus SJ, Gayther SA. The Contribution of *BRCA1* and *BRCA2* to Ovarian Cancer. *Mol Oncol* 2009; 3: 138–150

Rasmussen M, Lim K, Rambech E, Andersen MH, Svane IM, Andersen O, Jensen LH, Nilbert M, Therkildsen C. Lynch syndrome-associated epithelial ovarian cancer and its immunological profile. *Gynecol Oncol* 2021; 162: 686–693

Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416–2428

Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1774–1786

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021: Krebs in Deutschland 2017/2018. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile) (Zugriffsdatum: 18.03.2022)

Rosendahl M, Harter P, Bjørn SF, Høgdall C. Specific Regions, Rather than the Entire Peritoneal Carcinosis Index, are Predictive of Complete Resection and Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2018; 28: 316–322

Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, Buist MR. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2015; 25: 407–415

Sahdev A. CT in ovarian cancer staging: how to review and report with emphasis on abdominal and pelvic disease for surgical planning. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc* 2016; 16: 19

Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 271–275

Santoemma PP, Powell DJ. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 807–820

Shettko DL. Complications in laparoscopic surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2000; 16: 377–383

Skírnisdóttir I, Sorbe B. Body mass index as a prognostic factor in epithelial ovarian cancer and correlation with clinico-pathological factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 101–107

Stålberg K, Jónsdóttir B. ASO Author Reflections: Use of Peritoneal Cancer Index (PCI)

to Evaluate Carcinomatosis in Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 763–764

Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs* 2019; 35: 151–156

Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 493–499

Sugiyama T, Nishida T, Ushijima K, Sato N, Kataoka A, Imaishi K, Fujiyoshi K, Yakushiji M. Detection of lymph node metastasis in ovarian carcinoma and uterine corpus carcinoma by preoperative computerized tomography or magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Tokyo Jpn* 1995; 21: 551–556

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249

Sureka B, Meena V, Garg P, Yadav T, Khera PS. Computed tomography imaging of ovarian peritoneal carcinomatosis: a pictorial review. *Pol J Radiol* 2018; 83: e500–509

Szender JB, Emmons T, Belliotti S, Dickson D, Khan A, Morrell K, Khan ANMN, Singel KL, Mayor PC, Moysich KB, Odunsi K, Segal BH, Eng KH. Impact of ascites volume on clinical outcomes in ovarian cancer: A cohort study. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 491–497

Tentes A -a. K, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2003; 29: 69–73

Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 982–987

Tucker SL, Gharpure K, Herbrich SM, Unruh AK, Nick AM, Crane EK, Coleman RL, Guenthoer J, Dalton HJ, Wu SY, Rupaimoole R, Lopez-Berestein G, Ozpolat B, Ivan C, Hu W, Baggerly KA, Sood AK. Molecular biomarkers of residual disease after surgical debulking of high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer*

Res 2014; 20: 3280–3288

Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1680–1687

Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 3–14

Weickert U, Jakobs R, Siegel E, Eickhoff A, Schilling D, Riemann JF. [Complications of diagnostic laparoscopy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 2005; 130: 16–20

Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, du Bois A. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1642–1648

Winarno GNA, Hidayat YM, Soetopo S, Krisnadi SR, Tobing MDL, Rauf S. The role of CA-125, GLS and FASN in predicting cytoreduction for epithelial ovarian cancers. *BMC Res Notes* 2020; 13: 346

Yoshikawa K, Fukuda T, Uemura R, Matsubara H, Wada T, Kawanishi M, Tasaka R, Kasai M, Hashiguchi Y, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Age-related differences in prognosis and prognostic factors among patients with epithelial ovarian cancer. *Mol Clin Oncol* 2018; 9: 329–334

Zheng W, Fadare O. Fallopian tube as main source for ovarian and pelvic (non-endometrial) serous carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 182–186

## 9. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea für die Überlassung dieses spannenden Dissertationsthemas.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Eva Egger, die mich während der Erstellung meiner Arbeit intensiv begleitete. Ihre außerordentliche und freundliche Ansprechbarkeit, ihre besondere fachliche Begleitung, ihre zahlreichen Anregungen und wertvollen Korrekturen waren mir eine sehr große Hilfe für die Anfertigung der Arbeit.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Milka Marinova für die ausgezeichnete Zusammenarbeit. Durch ihre hohe Fachkompetenz und ihre Anregungen leistete sie einen wesentlichen Beitrag für die Ergebnisse der Arbeit.

Ich danke Jakob Pantenburg für seine wertvolle und zeitintensive Unterstützung insbesondere beim Erstellen des Layouts von Tabellen und Abbildungen und das Gegenlesen der Arbeit.

Zuletzt danke ich meiner Familie von ganzem Herzen für ihre großartige Unterstützung während meines Medizinstudiums.