

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Klinische Risikofaktoren für Rezidive und die primäre
Platinresistenz des epithelialen Ovarialkarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lischke, Emma Frederike

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Bachmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Lauer

Tag der Disputation: 19.07.2024

Für Oskar, Clara, Lenni, Resi und meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	10
1 Einführung.....	12
1.1 Häufigkeit und Sterblichkeit	12
1.2 Ätiologie und Pathogenese	13
1.3 Histologische Subtypen	15
1.4 Anatomie und physiologische Funktion der Ovarien.....	18
1.5 Ausbreitung und Metastasierung	18
1.6 FIGO-Stadien.....	19
1.7 Symptome.....	21
1.8 Screening.....	22
1.9 Diagnostik und Bildgebung	23
1.10 Risikofaktoren für primäre Ovarialkarzinome.....	24
1.11 Prognosefaktoren.....	28
1.12 Primärtherapie	30
1.13 Das Rezidiv.....	36
1.13.1 Definition und Diagnostik des Rezidivs.....	36
1.13.2 Einteilung der Rezidive	37
1.13.3 Überleben von Rezidiv-Patientinnen.....	39
1.13.4 Klinische Risikofaktoren für Rezidive.....	40
1.13.5 Klinische Risikofaktoren für die Platinresistenz.....	41
1.13.6 Systemische Rezidivtherapie	42
1.13.7 Operative Rezidivtherapie.....	46
1.14 Nachsorge.....	46
1.15 Psychoonkologische Versorgung.....	49
1.16 Fragestellung	50
2 Material und Methoden.....	51
2.1 Patientinnenkollektiv	51
2.2 Einteilung der Studiengruppen <i>Rezidiv</i> und <i>kein Rezidiv</i>	52
2.3 Einteilung der Studiengruppen <i>platinsensitives Rezidiv</i> und <i>platinresistentes Rezidiv</i>	53
2.4 Definition und Einteilung der untersuchten Variablen.....	54
2.5 Statistische Auswertung.....	61
3 Ergebnisse	63

3.1	Merkmale der Studiengruppen <i>Rezidiv</i> und <i>kein Rezidiv</i>	63
3.2	Vergleich der Studiengruppen <i>Rezidiv</i> und <i>kein Rezidiv</i>	65
3.2.24	Übersicht Odds Ratios	107
3.3	Vergleich der Studiengruppen <i>platinsensitives Rezidiv</i> und <i>platinresistentes Rezidiv</i>	108
3.3.23	Übersicht Odds Ratios	128
4	Diskussion	129
4.1	Übersicht der Ergebnisse.....	129
4.2	Diskussion der Methoden	130
4.3	Diskussion der Ergebnisse	135
4.3.1	Gesamtkollektiv.....	135
4.3.2	Rezidiv-Vergleich	136
4.3.3	Primäre Platinresistenz-Vergleich	149
4.4	Fazit und Ausblick.....	160
5	Zusammenfassung	166
6	Literaturverzeichnis.....	168
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	187
8	Veröffentlichungen	188

Abbildungsverzeichnis

Einleitung

Abbildung 1: Häufigste Tumorlokalisationen Krebssterbefälle in Deutschland 2016 ...	12
Abbildung 2: Gliederung der Ovarialkarzinome in Typ I u. II samt Ursprungsgewebe .	14
Abbildung 3: Epitheliale Ovarialkarzinome und ihre Häufigkeit sowie 5-JÜ	16
Abbildung 4: Tumorstadien nach TNM und FIGO	20
Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium	29
Abbildung 6: Operative Primärtherapie	31
Abbildung 7: Adjuvante Chemotherapie	33
Abbildung 8: Medianes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben	39

Methoden und Ergebnisse

Abbildung 9: Einteilung der Studiengruppen	52
Abbildung 10: Gesamtüberleben der <i>Rezidiv</i> -Gruppe und <i>kein Rezidiv</i> -Gruppe	66
Abbildung 11: PFS der <i>Rezidiv</i> -Gruppe und <i>kein Rezidiv</i> -Gruppe	67
Abbildung 12: Überleben nach dem Rezidiv	68
Abbildung 13: Rezidivraten in Prozent im FIGO-Stadium I u. II bzw. III u. IV.....	70
Abbildung 14: Gesamtüberleben der <i>Rezidiv</i> -Gruppe nach FIGO-Stadium.....	71
Abbildung 15: Odds Ratios für das Rezidiv	107
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve platinsensitive und platinresistente Rezidive	109
Abbildung 17: Odds Ratios für die Platinresistenz	128

Tabellenverzeichnis

Rezidiv-Vergleich

Tabelle 1: Merkmale des Gesamtkollektivs	63
Tabelle 2: Übersicht Studiengruppen	65
Tabelle 3: Ereigniszeitanalysen der Studiengruppen <i>Rezidiv</i> und <i>kein Rezidiv</i>	65
Tabelle 4: Medianes post-progression survival der Rezidiv-Gruppe	67
Tabelle 5: Detaillierte Deskription der FIGO-Stadien	68
Tabelle 6: FIGO-Stadien zusammengefasst mit Odds Ratios	69
Tabelle 7: Gesamtüberleben (OS) der Rezidiv-Gruppe nach FIGO-Stadium	70
Tabelle 8: Histologie detailliert.....	71
Tabelle 9: Histologie zusammengefasst mit Odds Ratio	72
Tabelle 10: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der Histologie	73
Tabelle 11: Grading detailliert.....	73
Tabelle 12: Grading zusammengefasst.....	74
Tabelle 13: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des Gratings	75
Tabelle 14: Nodalstatus	76
Tabelle 15: Nach FIGO-Stadium III und IV stratifizierte Auswertung des Nodalstatus	77
Tabelle 16: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen	77
Tabelle 17: primäre Fernmetastasen.....	78
Tabelle 18: Lymphangiosis carcinomatosa	79
Tabelle 19: Venöse Angiosis carcinomatosa.....	80
Tabelle 20: Initiale Peritonealkarzinose	80
Tabelle 21: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der initialen Peritonealkarzinose	81
Tabelle 22: BRCA 1/2-Mutationsstatus	82
Tabelle 23: Alter bei Erstdiagnose.....	82
Tabelle 24: Alter bei Erstdiagnose gruppiert	83
Tabelle 25: BMI	83
Tabelle 26: ASA-Score	84
Tabelle 27: Diabetes mellitus	84
Tabelle 28: Arterielle Hypertonie	85
Tabelle 29: sonstige Malignome	85
Tabelle 30: Entität der sonstigen Malignome	86
Tabelle 31: Mamma-Ca als sonstiges Malignom.....	86

Tabelle 32: Korrelation von Mamma-Ca und BRCA 1/2-Mutation	87
Tabelle 33: synchrone und metachrone Malignome.....	87
Tabelle 34: Endometriose.....	88
Tabelle 35: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der Endometriose	88
Tabelle 36: Korrelation von Endometriose und Histologie.....	89
Tabelle 37: Tumormarker CA-125 prätherapeutisch	89
Tabelle 38: Tumormarker CA-125 prätherapeutisch gruppiert.....	90
Tabelle 39: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des präth. CA-125.....	91
Tabelle 40: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie	91
Tabelle 41: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie detailliert	92
Tabelle 42: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie	93
Tabelle 43: primäre zytoreduktive OP mit adjuvanter Chemotherapie (PDS) vs. neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalldebulking (NACT-IDS)	94
Tabelle 44: nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung PDS vs. NACT-IDS	95
Tabelle 45: nach PDS vs. NACTS stratifizierte Auswertung des Residualtumors im FIGO-Stadium III u. IV	96
Tabelle 46: diagnostische Operation	97
Tabelle 47: zytoreduktive Operation.....	97
Tabelle 48: Lymphonodektomie	98
Tabelle 49: Lymphonodektomie zusammengefasst	99
Tabelle 50: Stratifizierte Auswertung der Lymphonodektomie nach FIGO-Stadium	99
Tabelle 51: Residualtumor.....	100
Tabelle 52: Residualtumor zusammengefasst	101
Tabelle 53: Stratifizierte Auswertung des Residualtumors nach FIGO-Stadium	102
Tabelle 54: Adjuvante Chemotherapie	103
Tabelle 55: Pat. ohne Chemotherapie nach FIGO-Stadium.....	104
Tabelle 56: adjuvante Bevacizumab-Therapie im Stadium III und IV	104
Tabelle 57: CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie	105
Tabelle 58: CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie gruppiert	105
Tabelle 59: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des postth. CA-125	106

Platinresistenz-Vergleich

Tabelle 60: Übersicht Rezidive	108
Tabelle 61: Gesamtüberleben der Rezidiv-Patientinnen	108

Tabelle 62: FIGO-Stadium detailliert	110
Tabelle 63: FIGO-Stadium zusammengefasst	110
Tabelle 64: Histologie detailliert.....	111
Tabelle 65: Histologie zusammengefasst.....	112
Tabelle 66: Grading	112
Tabelle 67: Nodalstatus.....	113
Tabelle 68: primäre Fernmetastasen.....	113
Tabelle 69: Lymphangiosis carcinomatosa	114
Tabelle 70: Venöse Angiosis carcinomatosa.....	114
Tabelle 71: Initiale Peritonealkarzinose.....	115
Tabelle 72: BRCA 1/2-Mutation.....	115
Tabelle 73: Alter bei Erstdiagnose.....	116
Tabelle 74: Alter bei Erstdiagnose gruppiert	116
Tabelle 75: BMI	116
Tabelle 76: ASA-Score	117
Tabelle 77: Diabetes mellitus	117
Tabelle 78: arterielle Hypertonie.....	118
Tabelle 79: Endometriose.....	118
Tabelle 80: CA-125 prätherapeutisch.....	118
Tabelle 81: CA-125 prätherapeutisch gruppiert.....	119
Tabelle 82: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie	120
Tabelle 83: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie detailliert.....	120
Tabelle 84: primäre zytoreduktive OP und adjuvante Chemotherapie (PDS) vs. neoadjuvante Chemotherapie und Intervalldebulking (NACT-IDS).....	121
Tabelle 85: Diagnostische OP	122
Tabelle 86: Zytoreduktive Operation	122
Tabelle 87: Lymphonodektomie	123
Tabelle 88: Residualtumor.....	123
Tabelle 89: Adjuvante Chemotherapie	124
Tabelle 90: Adjuvante Bevacizumab-Therapie im FIGO-Stadium III und IV	125
Tabelle 91: medianes CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie.....	126
Tabelle 92: CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie gruppiert	126

Abkürzungsverzeichnis

- Abb.= Abbildung
- AE= Adnexektomie
- AGO= Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
- aHT= arterielle Hypertonie
- AMWF= Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- ASA= *American Society of Anesthesiologists*
- AUC= *Area under the curve*
- BMI= *body mass index*
- BRCA 1/2= *Breast cancer gene 1 and 2*
- CA= Karzinom
- CA-125= *Cancer antigen 125*
- CTX= Chemotherapie
- DM= Diabetes mellitus
- ECOG= *Eastern Cooperative Oncology Group*
- ED= Erstdiagnose
- EOC= Epitheliales Ovarialkarzinom
- ESGO= *European Society of Gynaecological Oncology*
- ESMO= *European Society for Medical Oncology*
- FIGO= *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*
- HBOC= Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom
- HE= Hysterektomie
- HGSC= High-grade seröses Ovarialkarzinom
- HNPCC= hereditäres nicht-polypöse Kolonkarzinomsyndrom
- HRD= *homologous recombination deficiency*
- IPC= initiale Peritonealkarzinose
- KI= Konfidenzintervall
- KOF= Körperoberfläche
- KM= Kontrastmittel
- LGSC= Low-grade seröses Ovarialkarzinom
- Lig.= Ligamentum
- LLAP= Längslaparotomie

- LNE= Lymphonodektomie
- LSK= Laparoskopie
- Met.= Metastasen
- Mut.= Mutation
- NACT-IDS= *neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery* (Neoadjuvante Chemotherapie und Intervall-Debulking-OP)
- OC= Ovarialkarzinom
- OR= Odds Ratio
- OS= *Overall survival*, Gesamtüberleben
- PARP= Poly(ADP-ribose)-Polymerasen
- PARPi= PARP-Inhibitoren
- PDS= primäre zytorreduktive OP und adjuvante CTX
- PFI= platinfreies Intervall
- PFS= *Progression free survival* (progressionsfreies Überleben)
- PLD= pegyliertes liposomales Doxorubicin
- PNP= periphere Polyneuropathie
- PPS= *post-progression survival* (Überleben nach dem Rezidiv)
- PR= Platinresistenz
- PRR= Platinresistenz-Rate
- PS= Platinsensitivität
- P53= Protein 53 des Tumorsuppressorgens 53
- Ref.= Referenzkategorie (log. Regression)
- Regr.= logistische Regression
- RR= Rezidivrate
- SD= *standard deviation* (Standardabweichung)
- TVS= transvaginale Sonographie
- VEGF= *vascular endothelial growth factor*
- WHO= *World Health Organization*
- WT= Wildtyp
- Z.= Zyklen
- 5-JÜ= 5-Jahres-Überleben

1 Einführung

In dieser Arbeit sollen klinische Faktoren ermittelt werden, welche Rezidive und primäre Platinresistenzen des epithelialen Ovarialkarzinoms begünstigen. Dafür wird zunächst die Erkrankung mit der entsprechenden Diagnostik und Therapie vorgestellt. Die folgende Einführung soll außerdem dazu dienen, das Rezidiv in seinen Charakteristika zu verstehen und im Vergleich zur Primärerkrankung einzuordnen.

1.1 Häufigkeit und Sterblichkeit

Das Ovarialkarzinom ist die acht-häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Die altersstandardisierte Inzidenz betrug im Jahr 2016 hierzulande 11,1 je 100.000 Personen; die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 22.400 (Krebs in Deutschland 2015/2016, Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 12. Ausgabe, 2019).

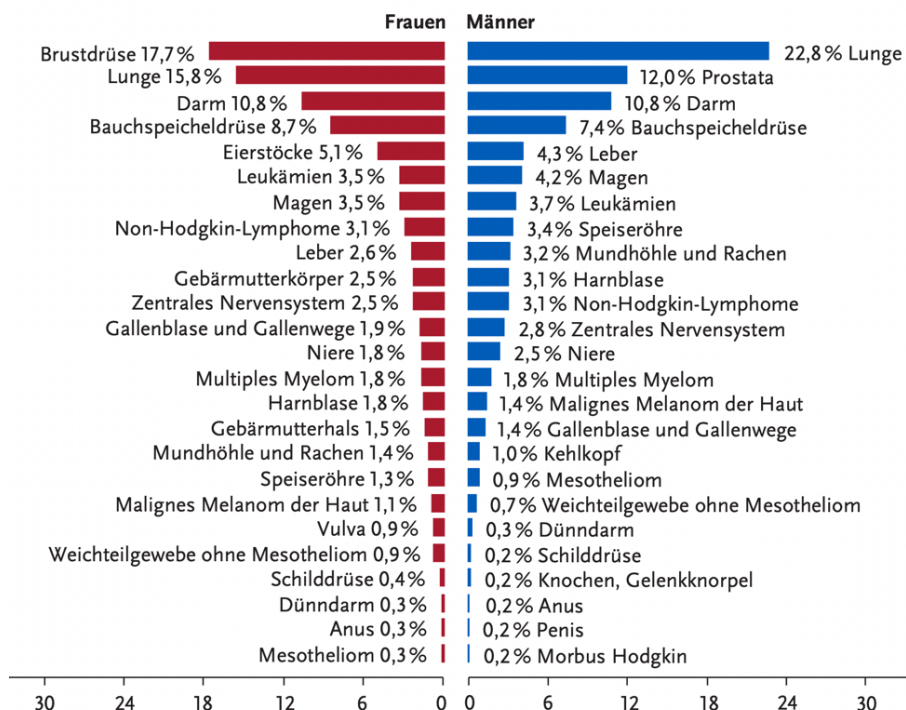


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2016 (Krebs in Deutschland 2015/2016, Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 12. Ausgabe, 2019)

Maligne Ovarialtumore stehen an fünfter Stelle der krebsbedingten Sterbefälle (Abb. 1); die altersstandardisierte Mortalität betrug 2016 6,9. In Relation zur Anzahl der Erkrankten ist es die tödlichste gynäkologische Karzinomerkrankung mit einem 5-Jahres-Überleben (5-JÜ) von 43% (Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe, 2019). Diese Prognose ist stark abhängig vom Erkrankungsstadium, welches beim Ovarialkarzinom durch lange asymptomatische Verläufe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose größtenteils fortgeschritten ist (siehe 1.11).

Trotz umfangreichem Therapiekonzept lässt sich die Hälfte aller Sterbefälle in Folge bösartiger Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane hierzulande auf das Ovar zurückführen (Buttmann-Schweiger, Kraywinkel 2019). Seit etwa 20 Jahren fallen die Inzidenz- und Mortalitätsraten in Deutschland jedoch stetig (Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe, 2019). Als ein Grund dafür wird die zunehmende Einnahme von Ovulationshemmern betrachtet (Beral et al. 2008; siehe 1.10.2).

Das Ovarialkarzinom ist im Allgemeinen eine Erkrankung der älteren Frau. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt hierzulande 68 Jahre und die Inzidenz steigt bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an (Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe, 2019). Hereditäre Tumore und seltenere Unterformen wie Keimzelltumore können bereits bei jüngeren Frauen auftreten.

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Es bestehen verschiedene Theorien zur Entstehung von malignen Ovarialtumoren. Die aktuelle Theorie nach Kurman (*Dualistic model of epithelial ovarian carcinogenesis*) gliedert die Ovarialkarzinome in zwei Gruppen, welche sich in ihrer Pathogenese unterscheiden (Abb. 2). Karzinome des Typ I entwickeln sich demnach schrittweise über mehrere Mutationen (z.B. BRAF, KRAS) aus benignen Vorstufen zu Low-grade serösen Karzinomen (LGSC). Diese wachsen in der Regel langsam und sind gut differenziert (Meinhold-Heerlein et al. 2015). Neoplasien des Typs II sind hingegen von Beginn ihres

Wachstums an aggressive, schlecht differenzierte High-grade seröse Karzinome (HGSC), welche typischerweise in den Tumorsuppressorgenen p53 oder BRCA 1/2 mutiert sind (Kurman, Shih 2016).

Beide Karzinogenese-Wege können in Epithelzellen des Ovars, der Tube und des Peritoneums stattfinden. Der Terminus „Ovarialkarzinome“ fasst deshalb maligne Neoplasien aller drei Gewebetypen zusammen; sie werden gemeinsam klassifiziert und auf gleiche Weise therapiert.

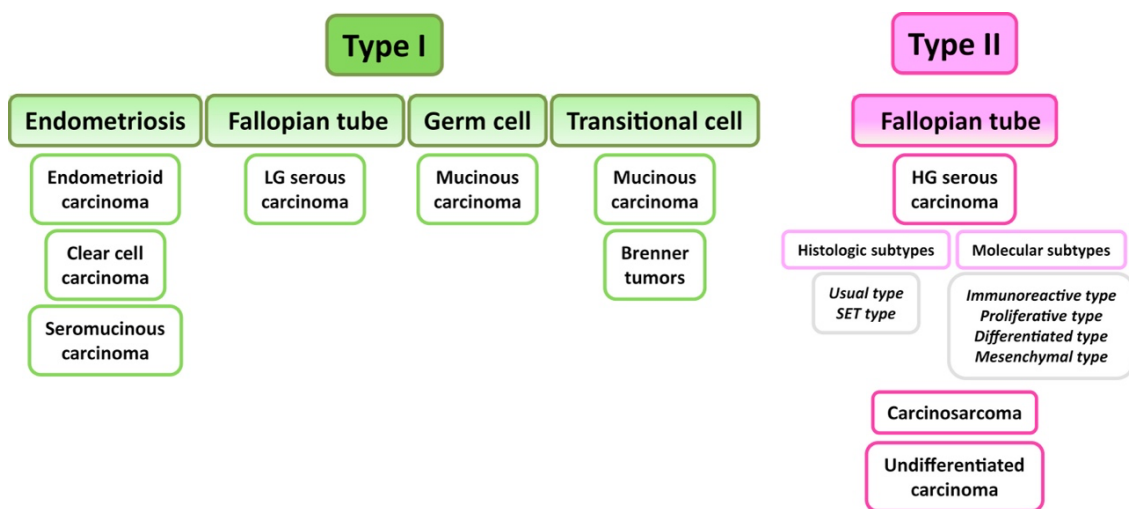


Abbildung 2: Gliederung der Ovarialkarzinome in Typ I und II samt ihrer Ursprungsgewebe (aus Kurman RJ, Shih leM. *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded*. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-747. doi:10.1016/j.ajpath.20; LG= low-grade, HG= high-grade)

Im Falle des häufigsten Typs, des HGSC, hat sich die Vermutung etabliert, dass der Ursprung des Karzinoms nicht im Ovar, sondern im Epithel der Tube liegt (Kurman, Shih 2016). Bei prophylaktischen Adnexektomien bei BRCA-Mutationsträgerinnen wurden sogenannte STIC-Läsionen (*Serous tubal intraepithelial carcinoma*) in den Tuben gefunden, welche als Präkanzerosen verstanden werden. Diese Dysplasien tragen exakt dieselbe Art von p53-Mutation wie HGSCs, was dafürspricht, dass sie die direkten malignen Vorläufer dieses Karzinoms sind (Lheureux et al. 2019).

Eine Alternative zu der Ätiologie-Theorie von Kurman ist die „incessant ovulation“-Hypothese nach Fathalla, welche davon ausgeht, dass

Ovarialkarzinome durch Schleimhautdefekte an der Oberfläche der Ovarien infolge von Ovulationen entstehen. Durch den andauernden Wiederaufbau der ovariellen Oberfläche nach einer Eisprung steigt demnach das Risiko für DNA-Schädigung und damit für die Tumorentstehung mit der Anzahl der Ovulationen (Fathalla 1971). Diese Hypothese wird durch die protektive Wirkung von Ovulationshemmern und Schwangerschaften gegenüber dem OC-Risiko gestützt (siehe 1.10.2).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Karzinogenese nicht abschließend geklärt ist und aktuell als multifaktorieller Prozess mit mehreren Mechanismen, welche sich je nach histologischem Typ unterscheiden können, verstanden wird.

1.3 Histologische Subtypen

Aufgrund der gemeinsamen Pathogenese (siehe 1.2) werden Karzinome des Ovars, der Tube und des Peritoneums seit 2014 durch die WHO gemeinsam histopathologisch klassifiziert, weshalb auch im Folgenden zusammenfassend vom Ovarialkarzinom gesprochen wird. Die Klassifikation erfolgt nach der Morphologie der Tumorzellen und ihrer Ähnlichkeit mit dem physiologischen Gewebe.

Mehr als 90% der malignen Ovarialtumoren gehen aus epitheliale Gewebe hervor, weshalb mit Ovarialkarzinomen im engeren Sinne diese Subgruppe gemeint ist (EOC= *epithelial ovarian cancer*). Es handelt sich dabei um eine sehr heterogene Gruppe von Karzinomen, welche große Unterschiede in der Ätiologie, Histologie, Molekularbiologie und letztlich der Prognose aufweisen (Meinhold-Heerlein et al. 2015).

	Histologischer Subtyp				
	High-grade serös	Low-grade serös	Endometrioid	Klarzellig	Muzinös
Anteil an EOC ¹	> 70 %	10 %	10 %	5 %	3 %
5-JÜ ²	40 %	75 %	69 %	64 %	86%

Abbildung 3: Epitheliale Ovarialkarzinome und ihre Häufigkeit sowie 5-Jahres-Überleben; ¹ nach Lheureux et al. 2019; ² nach Buttmann-Schweiger, Kraywinkel 2019; Kaldawy et al. 2016 und Wong et al. 2012

Die größte Gruppe der EOC bilden seröse maligne Tumoren (siehe Abb. 3), welche in der Regel ältere Frauen in der siebten Lebensdekade betreffen (Torre et al. 2018). Sie werden seit 2014 nicht mehr durch ein kontinuierliches Grading (i.e. G1, 2, 3) beschrieben, sondern in die beiden Gruppen **Low-grade (LGSC)** und **High-grade (HGSC)** aufgeteilt, die sich wie in Kapitel 1.2 beschrieben molekularpathologisch und prognostisch stark unterscheiden. HGSC sind mit über 70% der mit Abstand häufigste histologische Subtyp (Lheureux et al. 2019). Durch ihre höhere mitotische Aktivität sprechen sie jedoch auch besser auf Chemotherapeutika an (73-81%) als der low-grade Typ, rezidivieren aber häufiger (Jang et al. 2017).

Bedingt durch die unterschiedliche Tumorbilogie ergibt sich eine sehr unterschiedliche Prognose: Das 5-JÜ bei LGSCs beträgt 75%, bei HGSC lediglich 40% (Kaldawy et al. 2016). In sehr seltenen Fällen scheint ein Übergang von einem Low-grade in ein High-grade Ovarialkarzinom möglich.

Endometrioid epitheliale Ovarialkarzinome sind deutlich weniger aggressiv als das HGSC und treten häufig unilateral im Stadium I auf. Sie sind mit Endometriose assoziiert (Lheureux et al. 2019). In der Vergangenheit wurde in 10-20% ein synchrones Endometriumkarzinom des Corpus uteri beschrieben (Zaino et al. 2001). Es besteht die Vermutung, dass es sich dabei selten um zwei unabhängige Entitäten handelt, da in den beiden Tumoren teilweise klonisch verwandte Zellen gefunden wurden, sondern um ein zusammenhängendes Tumorgeschehen (Blake Gilks, Singh 2019).

Neben den endometrioiden Karzinomen sind die seltenen **klarzelligen** Ovarialkarzinome stark mit Endometriose assoziiert; 50-70% dieses Typs entstehen auf Basis einer Endometriose (Ogawa et al. 2000). Sie haben im fortgeschrittenen Stadium eine ähnlich schlechte Prognose wie HGSCs, da sie sehr häufig rezidivieren und meist resistent gegenüber Platin-Chemotherapien sind.

Muzinöse Ovarialkarzinome weisen Epithel vom gastralen oder intestinalen Typ auf, weshalb das Vorliegen einer Metastase von gastrointestinalen Karzinomen durch zusätzliche immunhistochemische Färbungen ausgeschlossen werden muss. In der Vergangenheit wurde dieser Subtyp deutlich häufiger diagnostiziert, da Metastasen fälschlicherweise für Primärtumoren gehalten wurden. Die Überlebensaussicht ist stark abhängig davon, ob ein expansiler oder infiltrativer Typ vorliegt und in welchem Stadium die Diagnose gestellt wird. In 80% geschieht dies im Stadium I (Ramalingam 2016). Wenn der Tumor erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und der infiltrativen Typ vorliegt, besteht eine sehr schlechte Prognose, da diese Karzinome nur schwach auf Chemotherapeutika ansprechen (Hess et al. 2004).

In sehr seltenen Fällen treten **undifferenzierte** Karzinome auf. Dabei handelt es sich häufig um ausgedehnte und hoch proliferative Tumormassen, die erst im weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und keinerlei Gewebedifferenzierung aufweisen.

Nicht-epitheliale Ovarialkarzinome machen etwa 5% aller Malignome der Ovarien aus, und gehen in den allermeisten Fällen aus den Keimzellen oder dem Keimstrangstroma hervor. Sie betreffen meist jüngere Frauen und werden überwiegend im Stadium I diagnostiziert, in welchem eine exzellente Prognose mit einem 5-JÜ von 98% besteht (Torre et al. 2018).

1.4 Anatomie und physiologische Funktion der Ovarien

Die Ovarien liegen im kleinen Becken dorsolateral zu beiden Seiten des Uterus und sind bei der geschlechtsreifen Frau etwa 4 x 2 x 1 cm groß. Ihre Blutversorgung erfolgt einerseits über die Arteria ovarica, welche direkt aus der abdominellen Aorta entspringt und im Ligamentum suspensorium ovarii (Lig. infundibulopelvicum) von der Beckenwand zum Ovar gelangt. Zum anderen ziehen aus der Arteria uterina Äste zur Tube (Ramus tubarius) und zum Ovar (Ramus ovaricus); letzterer verläuft im Ligamentum ovarii proprium und bildet Anastomosen mit der A. ovarica.

Mikroskopisch ist das Ovar aus vier Schichten aufgebaut. Durch die intraperitoneale Lage bedingt ist das Organ, ebenso wie die Tube, größtenteils von kubischem Peritonealepithel überzogen. Darunter befindet sich eine bindegewebige Organkapsel, die Tunica albuginea. Das Parenchym besteht aus Rinden- und Markzone. Im Cortex ovarii umgibt dichtes Bindegewebe die Ovarialfollikel, welche die Eizellen enthalten und in unterschiedlichen Entwicklungsstufen vorliegen. In der Medulla ovarii befinden sich Blutgefäße und Nerven. Neben der Bereitstellung der Keimzellen erfüllen die Ovarien in der Prämenopause eine essenzielle endokrine Funktion. Während die Thecazellen der Follikel zyklusabhängig Androgene produzieren, wandeln die Granulosazellen diese in Östrogene um. Nach der Menopause erlischt die ovarielle Funktion und die Größe der Ovarien nimmt deutlich ab. Die Östrogenproduktion findet dann nur noch im peripheren Gewebe statt, vor allem im Fettgewebe.

1.5 Ausbreitung und Metastasierung

Die lokale Ausbreitung des EOC erfolgt *per continuitatem* durch Einwachsen in die benachbarten Organe. Durch die Beteiligung der Tuben in der Karzinogenese (siehe 1.2) sind diese häufig primär infiltriert. Darüber hinaus kann sich das Karzinom in den Uterus und in die Parametrien ausbreiten. Typischerweise ist ab dem zweiten Stadium das Peritoneum im kleinen Becken betroffen, worüber es zu Infiltrationen der Darmwand kommen kann. Durch Kompression der Ureteren oder des Darms durch Tumormasse kann ein EOC symptomatisch werden

(Lengyel 2010). In fortgeschrittenen Stadien ist schließlich fast immer das Omentum majus, sowie häufig das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens betroffen (Zwerchfell, Leber- oder Milzkapsel). Die omentale Tumormasse kann häufige abdominale Symptome wie Obstruktions- und Völlegefühle verursachen (siehe 1.7).

Während andere Karzinome vorwiegend hämatogen metastasieren, nutzen maligne Tumoren des Ovars vor allem den lymphogenen Metastasierungsweg. Etwa 50% der Patientinnen mit serösen Ovarialkarzinomen haben bei Diagnosestellung regionäre Lymphknotenmetastasen (Harter et al. 2007). Typischerweise sind paraaortale und parakavale sowie pelvine Lymphknoten im Retroperitonealraum betroffen. Zu letzteren zählen die Lymphknoten entlang der Iliakalgefäße, in der Fossa obturatoria und am Os sacrum. Infiltrierte mesokolische Lymphknoten gelten ebenfalls als regionäre Metastasen, da sie die Lymphe des Peritoneums drainieren. In seltenen Fällen lassen sich auch inguinale Lymphknotenmetastasen beobachten, welche allerdings als Fernmetastasen gelten, da diese Knoten nicht zu den regionären Lymphabflusswegen gehören (Kleppe et al. 2015).

Abgesehen von der aggressiven Ausdehnung in der Peritonealhöhle spielt die lymphogene Ausbreitung die größte Rolle beim EOC. Sie hat außerdem prognostische Bedeutung, da befallene Lymphknoten die Einordnung in das FIGO-Stadium III bedeuten (siehe Folgekapitel 1.6).

1.6 FIGO-Stadien

Die anatomische Tumorausdehnung wird nach FIGO-Kriterien (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) eingeteilt und korrekterweise nach operativem und histopathologischem Staging bestimmt. Die TNM-Klassifikation nach UICC (*Union internationale contre le cancer*) lässt sich nur teilweise in jene der FIGO übertragen, weshalb häufig beide Einteilungen angegeben werden, so auch in Abbildung 4.

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor auf Ovarien oder Tuben beschränkt
1a	IA	Auf ein Ovar oder eine Tube beschränkt, deren Oberfläche tumorfrei ist (Kapsel intakt), Spülzytologie negativ
1b	IB	Beide Ovarien oder Tuben befallen, Oberfläche tumorfrei, Spülzytologie negativ
1c	IC	Beide Ovarien oder Tuben befallen und IC1: iatrogene Kapselruptur IC2: präoperative Kapselruptur oder Tumor auf Oberfläche IC3: maligne Zellen im Aszites oder in Spülzytologie
T2	II	Ein oder beide Ovarien oder Tuben befallen und Ausbreitung des Tumors innerhalb des kleinen Beckens oder primäres Peritonealkarzinom
2a	IIA	Ausbreitung auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
2b	IIB	Weitere intraperitoneale Strukturen im kleinen Becken befallen
T3	III	Ein oder beide Ovarien oder Tuben befallen oder primäres Peritonealkarzinom und Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder auf retroperitoneale Lymphknoten
3a	IIIA	IIIA1: retroperitoneale LK-Metastasen (N1) IIIA2: Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum mit oder ohne retroperitoneale LK-Metastasen
3b	IIIB	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale LK-Metastasen
3c	IIIC	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale LK-Metastasen, inklusive Ausbreitung auf Leberkapsel und/ oder Milzkapsel
M1	IV	Fernmetastasen
M1a	IVA	Maligne Zellen im Pleuraerguss
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/ oder Milz, Metastasen in extraabdominellen Organen inklusive extraabdomineller LK-Metastasen z.B. inguinal

Abbildung 4: Tumorstadien nach TNM und FIGO (nach Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019; LK= Lymphknoten)

Im FIGO-Stadium I ist der Tumor auf die Ovarien oder Tuben begrenzt. Sobald er sich darüber hinaus auf weitere Strukturen des kleinen Beckens ausbreitet oder ein primäres Peritonealkarzinom diagnostiziert wird, liegt ein Stadium II vor. Wenn Organe außerhalb des kleinen Beckens infiltriert sind oder regionäre Lymphknotenmetastasen im Retroperitonealraum vorliegen (N1), besteht ein Stadium III. Bei FIGO IV lassen sich Fernmetastasen nachweisen; beispielsweise Metastasen in der Pleura, inguinale oder thorakale Lymphknotenmetastasen oder parenchymale Metastasen der Leber oder Milz.

Das Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose ist entscheidend für die Prognose einer Patientin. Früh diagnostiziert, besteht im Stadium I und II ein gutes Überleben von 83% (Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe, 2019). Da jedoch der Großteil der Karzinome (76%) in fortgeschrittenen Stadien festgestellt wird, ergibt sich insgesamt eine deutlich schlechtere Prognose: Das 5-JÜ in FIGO III beträgt 41% und in IV nur mehr 17% (Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe, 2019). In einigen Fällen besteht durch die stark fortgeschrittene Tumorausdehnung folglich schon ab der Diagnose eine palliative Situation. Dann sind die Ziele der Therapie nicht mehr kurativer Natur, es stehen hingegen die Symptomkontrolle und die bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund.

1.7 Symptome

Das EOC zeichnet sich nicht durch eine typische Frühsymptomatik aus, wodurch die Erkrankung lange unerkannt bleiben kann. Auch im fortgeschrittenen Stadium treten nur unspezifische Beschwerden auf, welche wie oben beschrieben durch die zunehmende abdominelle Tumormasse verursacht werden.

In einer Metaanalyse von Bankhead et al. 2005 waren durchschnittlich 7 % der direkt befragten Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose symptomfrei. Demnach hat eine große Mehrheit zum Zeitpunkt der Diagnose bereits unspezifische Symptome. Die häufigsten Beschwerden bei etwa der Hälfte der Patientinnen sind abdominelle Schmerzen oder Unwohlsein, sowie Blähung und Schwellung des Bauches. EOC-Patientinnen haben 7-mal häufiger eine Bauchumfangszunahme als die Kontrollgruppe. Chan et al. 2003 und Webb et al. 2004 versuchten charakteristische Symptome für die verschiedenen Stadien des Karzinoms zu ermitteln. Dabei waren gastrointestinale Beschwerden bzw. Verdauungsstörungen signifikant häufiger bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium. Im Stadium I und II kann hingegen eher eine erhöhte Miktionsfrequenz auftreten (Vine et al. 2003).

Insgesamt ergibt sich beim EOC eine Gruppe von diffusen Symptomen. Während beispielsweise beim Mamma-Karzinom frühe Diagnosen - nebst effektivem

Screening durch Mammographie - durch auffällige Tastbefunde möglich sind, lassen sich die Beschwerden beim EOC auch vielen anderen Grunderkrankungen zuordnen. Daher sind häufig mehrere Arztkontakte notwendig, bevor die richtige Diagnose gestellt wird.

1.8 Screening

In Anbetracht der hohen Sterblichkeit des EOC scheint die Etablierung eines Screenings sinnvoll. Dessen Indikation wurde in den vergangenen Jahren immer wieder untersucht, konnte jedoch bisher nicht bestätigt werden. Eine Vorsorgeuntersuchung mittels transvaginaler Sonographie (TVS) oder Bestimmung des Tumormarkers CA-125 (*Cancer Antigen 125*) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (Charkhchi et al. 2020).

Auch in Risikopopulationen, in welchen eine familiäre Prädisposition bekannt war, konnte keine Mortalitätssenkung durch ein Screening bewirkt werden. Van der Velde et al. 2009 stellten fest, dass selbst Mutationsträgerinnen der Risikogene BRCA 1 und 2 nicht von einer jährlichen gynäkologischen Untersuchung, TVS und CA-125-Bestimmung profitieren. Nichtsdestotrotz empfiehlt die S3-Leitlinie für maligne Ovarialtumoren, Frauen mit positiver Familienanamnese eine gynäkologische Untersuchung sowie eine humangenetische Testung auf die Risikomutationen der BRCA-Gene anzubieten.

Eine große randomisierte Studie aus Japan (Screening n= 40.799, Kontrollgruppe n= 41.688) untersuchte den Effekt einer Vorsorgeuntersuchung durch bimanuelle gynäkologische Untersuchung, TVS und CA-125-Bestimmung. Bei Auffälligkeiten wurde eine Operation zur Diagnosesicherung vorgenommen. Das Screening hatte keinen direkten Vorteil, da in der Kontrollgruppe sogar mehr Fälle von EOC diagnostiziert wurden (n= 32 vs. 27 in der Studiengruppe). Jedoch wurde unter den Probandinnen mit Screening ein höherer Anteil der Tumore im Stadium I (63%) als in der Kontrollgruppe (38%, p= 0,23) diagnostiziert, was darauf hindeutet, dass ein Screening eventuell Krebsdiagnosen in früheren

Stadien ermöglicht und dadurch einen indirekten positiven Effekt auf die Mortalität haben könnte (Kobayashi et al. 2008).

1.9 Diagnostik und Bildgebung

Die klinische Untersuchung, Bestimmung des Tumormarkers CA-125 und die bildgebende Diagnostik sind elementare Bestandteile der Diagnosefindung. Zuerst erfolgt dabei die gynäkologische Tast- und Spiegeluntersuchung des Genitals. Außerdem müssen die Leiste, Axilla und die Supraklavikularregion auf palpable Lymphknoten kontrolliert werden.

Im Bereich der apparativen Diagnostik kommt als erstes die Sonographie sowohl abdominell als auch transvaginal (TVS) zum Einsatz. Hinweise auf maligne Prozesse können neben einer Raumforderung im Bereich der Ovarien Aszites oder eine Peritonealkarzinose sein. Wenn der Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor besteht, wird die CT zum Staging eingesetzt, welche bei Notwendigkeit durch die MRT, PET oder PET/CT ergänzt wird. So kann die lokale und regionäre Ausdehnung weiter beurteilt und außerdem eine mögliche Metastasierung untersucht werden.

Diverse Studien haben jedoch gezeigt, dass keine apparative Diagnostik existiert, die ein operatives Staging ersetzt. Die Ausdehnung eines Ovarialkarzinoms lässt sich dafür in CT- oder MRT-Bildern nicht genau genug beurteilen (Forstner et al. 1995; Dauwen et al. 2013). Auch die Beurteilung der Operabilität durch die CT scheint begrenzt. Nur in circa 60% kann die Bildgebung die Operabilität korrekt vorhersagen (Gemer et al. 2009). In unklaren Fällen kann eine diagnostische Laparoskopie zur Einschätzung der Tumorausdehnung und der Operabilität vorgenommen und außerdem Biopsien für die vorzeitige histopathologische Typisierung des Karzinoms gewonnen werden. Dieses operative Staging ermöglicht außerdem eine Entscheidung bezüglich einer eventuellen neoadjuvanten Chemotherapie.

Der Tumormarker CA-125 sollte auf Grund seiner relativ geringen Sensitivität und Spezifität für das EOC (78,7% bzw. 77,9%) nur gemeinsam mit der zuvor genannten Diagnostik bewertet werden (Dodge et al. 2012). Neben Ovarialkarzinomen können beispielsweise eine Schwangerschaft, Endometriose, die Menstruation oder benigne Zysten, aber auch andere Karzinome von Pankreas, Mamma, Magen oder Kolon, das CA-125 erhöhen. Nichtsdestotrotz sollte bei einem CA-125-Anstieg von über 65 U/ml bei einer Frau in der Postmenopause an die Möglichkeit eines Ovarialkarzinoms gedacht werden (Cannistra 2004). Darüber hinaus wird der CA-125-Spiegel im Rahmen der Nachsorge zur Therapiekontrolle bestimmt, und ist bei Patientinnen mit initial erhöhtem CA-125 typischerweise der erste Hinweis auf ein Rezidiv (siehe 1.13.1).

Bei entsprechender Symptomatik oder Verdacht auf Infiltration der angrenzenden Organe sollte außerdem eine Koloskopie und Zystoskopie erfolgen. Im Falle eines Pleuraerguss sollte eine Punktion zum Nachweis maligner Zellen vorgenommen werden, welche neben diagnostischer Bedeutung auch therapeutischen Wert haben kann.

1.10 Risikofaktoren für primäre Ovarialkarzinome

1.10.1 Genetische Risikofaktoren

Mindestens 10% der Ovarialkarzinome sind hereditären Ursprungs, während der überwiegende Großteil sporadisch auftritt. Bei den vererbaren Typen sind zwei Tumorsyndrome von besonderer Relevanz: das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom (*hereditary breast ovarian cancer syndrome*, HBOC) und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC, auch Lynch-Syndrom).

Beim **HBOC-Syndrom** liegen Keimbahn-Mutationen der Tumorsuppressorgene BRCA 1 (hohe Penetranz, lokalisiert auf Chromosom 17q) oder BRCA 2 (niedrige Penetranz, Chromosom 13q) vor. Diese Gene spielen eine Schlüsselrolle in der homologen Rekombination, dem wichtigsten DNA-Reparaturmechanismus zur

Korrektur von Doppelstrangbrüchen (Pennington et al. 2014). Sie werden autosomal-dominant vererbt und bedingen 90% der hereditären und 15% aller Ovarialkarzinome (Yoshida, Miki 2004; Pan, Xie 2017). Darüber hinaus können diese Genmutationen auch somatisch im Tumorgewebe auftreten und nicht vererbt werden.

Obwohl die meisten BRCA-Tumore vom aggressiven Typ des HGSC sind und sich im Schnitt 10 Jahre früher manifestieren, haben sie eine leicht bessere Prognose als sporadische Karzinome. Eine Begründung dafür ist die höhere Sensitivität von Karzinomen mit BRCA-Mutationen gegenüber Zytostatika. Da die homologe Rekombination durch die Mutationen stark eingeschränkt bzw. verhindert wird, bleiben die von der Chemotherapie herbeigeführten DNA-Strangbrüche in den Karzinomzellen eher bestehen als bei funktionstüchtigen BRCA-Proteinen (Pan, Xie 2017). Deshalb sind Karzinome mit BRCA-Mutation seltener resistent gegenüber platinhaltigen Chemotherapeutika (Vencken et al. 2011).

Abgesehen davon sind diese mutierten Zellen auf alternative DNA-Reparaturmechanismen wie das PARP-Enzym (Poly(ADP-ribose)-Polymerasen) angewiesen, was wiederum therapeutisch durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren genutzt werden kann (siehe 1.12.3).

Durch die erhöhte Chemosensitivität und die Inhibition des PARP-Enzyms besteht primär ein höherer Therapieerfolg, welcher jedoch im Verlauf abnimmt. Letztlich können auch BRCA-Tumorzellen Resistenzmechanismen gegen die gängigen Zytostatika entwickeln, weshalb trotz längerem progressionsfreiem Überleben kein besseres Gesamtüberleben der betroffenen Gruppe im Vergleich zu BRCA-negativen Frauen erkennbar ist (Biglia et al. 2016).

Im Falle einer somatischen oder hereditären BRCA1-Mutation beträgt das EOC-Risiko bis zum 70. Lebensjahr 40%. Bei einer BRCA2-Mutation ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit 18% deutlich niedriger (Chen, Parmigiani 2007). Demnach ist das Erkrankungsrisiko bei Mutationsträgerinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (1,5%) etwa 27- bzw. 12-mal höher. Bei nachgewiesener BRCA-Mutation sollte deshalb nach erfolgter Risikoauflärung

eine prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie mit anschließender Hormonersatztherapie ab einem Alter von etwa 40 Jahren angeboten werden, da dies das Karzinomrisiko um 80% reduziert (Finch et al. 2014).

Das **HNPCC-/ Lynch-Syndroms** wird durch Mutationen der Reparaturgene MLH1, MSH2 und MSH6 charakterisiert, welche typischerweise kolorektale Karzinome verursachen können. Zusätzlich erhöht dieses Syndrom das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom auf 6-8% und bedingt wie hereditäre BRCA-Mutationen eine deutlich frühere Manifestation (Lu, Daniels 2013).

1.10.2 Endokrine Risikofaktoren

Infolge der „incessant ovulation“-Hypothese nach Fathalla (siehe 1.2) entsteht ein Teil der EOC durch Schleimhautdefekte infolge von Ovulationen. Demnach sollte das Krebsrisiko positiv mit der Anzahl der Ovulationen korrelieren, die eine Frau im Laufe ihres Lebens hat. Diese Anzahl wird durch den Zeitpunkt der Menarche und der Menopause, sowie durch die Anzahl der Schwangerschaften, die Stilldauer und die Einnahme von Ovulationshemmern beeinflusst.

Bisher konnte eine frühe Menarche jedoch nicht als eindeutiger Risikofaktor identifiziert werden. Gong et al. 2012 haben in einer Metastudie dargestellt, dass bei späterer Menarche ein leicht geringeres relatives Risiko von 0,86 im Vergleich zu einem jüngeren Alter besteht. Andere Arbeiten zeigen, dass eine hohe Anzahl von ovulatorischen Zyklen das Karzinomrisiko zwar bis zu 1,8-fach steigert, eine frühe Menarche aber keinen signifikanten Einfluss hat.

Die Menopause scheint eine etwas größere Bedeutung für das EOC-Risiko zu haben; ihr Beginn nach dem 45. Lebensjahr erhöht das Risiko 1,5 bis 1,7-fach, nimmt jedoch oberhalb von 53 Jahren wieder ab (Pelucchi et al. 2007). Insgesamt wird die Hypothese von Fathalla vor diesem Hintergrund in Frage gestellt, da sich keine starken und konsistent reproduzierbaren Zusammenhänge der Ovulationsanzahl mit dem Karzinomrisiko ergeben.

Davon ausgenommen sind Multiparität und Einnahme von oralen Kontrazeptiva, welche seit Jahren als signifikant protektive Faktoren gelten. Während die erste

und zweite Schwangerschaft einer Frau keine Risikosenkung bewirken, fällt die Wahrscheinlichkeit ab dem dritten Kind mit jeder Parität. Mütter von vier oder mehr Kindern haben ein 50% niedrigeres Risiko für ein Ovarialkarzinom (Chiaffarino et al. 2001). Ähnlich stark präventiv wirkt sich die langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva aus. Pro fünfjährige Einnahmedauer fällt das Risiko um 29% in den 10 Jahren nach Einnahmeende und auch über 30 Jahre später besteht eine Risikoreduktion (*Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer* 2008).

1.10.3 Adipositas

Adipositas (BMI ≥ 30) ist ein etablierter und essenzieller Risikofaktor für postmenopausale Mamma- und Endometriumkarzinome. Abgesehen von der generalisierten chronischen Inflammation infolge von zusätzlichem Fettgewebe, werden diese Tumore über ihre Hormonsensitivität stark durch die zusätzliche Östrogenproduktion in den Adipozyten stimuliert (Kyrgiou et al. 2017). Vor allem seröse und endometrioid EOC können ebenfalls Östrogen- und Progesteronrezeptoren tragen, ihre mögliche Induktion durch Übergewicht ist jedoch weniger gut belegt.

Eine umfangreiche Metastudie zeigte, dass ein BMI von über 30 im Erwachsenenalter das Risiko für ein EOC um 26-30% erhöht (Olsen et al. 2007). Pavelka et al. 2006 ermittelten ein reduziertes Gesamtüberleben bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Patientinnen mit malignen Tumoren des Ovars, jedoch ohne signifikanten Unterschied (62 vs. 80 Monate; $p = 0,30$).

1.10.4 Vorerkrankungen

Wie bereits beschrieben, ist das EOC eine Erkrankung der älteren Frau und die typische Patientin älter als 65 Jahre. Diese Altersgruppe ist klassischerweise von chronischen Volkskrankheiten wie der arteriellen Hypertonie (aHT; Prävalenz bei Frauen ohne EOC 43,5%) oder Diabetes mellitus Typ II (DM; Prävalenz bei Frauen ohne EOC 12,5%) betroffen (Chia et al. 2013). Die aHT und der DM stellen mit 52% und 13% auch unter den EOC-Patientinnen über 66 Jahren zwei der vier häufigsten Komorbiditäten in dieser Gruppe dar.

Der Einfluss des **Diabetes** auf die Inzidenz von EOC wird gegenwärtig diskutiert. Lee et al. 2013 und Wang et al. 2017 ermittelten jeweils in einer Metastudie ein um 17% bzw. 19% erhöhtes Risiko bei Diabetikerinnen an diesem Karzinom zu erkranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. In einer anderen Analyse von sechs Studien wiesen zwei ein erhöhtes Risiko nach; vier Arbeiten konnten keinen Zusammenhang ermitteln (Vrachnis et al. 2015). Die Rolle der **arteriellen Hypertension** in Bezug auf das Ovarialkarzinom untersuchten Bar et al. 2016 und beobachteten ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben bei Hypertonie. Andere Studien konnten hingegen keinen Einfluss der aHT oder kardialen Erkrankungen auf die Mortalität oder das progressionsfreie Überleben bei EOC-Patientinnen feststellen (Minlikeeva et al. 2018). Der Einfluss von DM und aHT auf die Inzidenz des primären EOC ist folglich fraglich. Unter 1.13.4 wird auf den Einfluss dieser Erkrankungen auf das Rezidiv eingegangen.

1.11 Prognosefaktoren

Das EOC ist wie bereits beschrieben eine sehr heterogene Erkrankung, deren Prognose je nach Fall variiert. Um die Aussichten einer Patientin bewerten zu können müssen deshalb mehrere Faktoren berücksichtigt werden, welche den Krankheitsverlauf bestimmen. In den vorherigen Kapiteln wurden bereits einige Variablen aufgeführt, die das Überleben maßgeblich beeinflussen. Besonders zu betonen ist in dieser Hinsicht das **Tumorstadium** bei Erstdiagnose. Unter 1.6 wurde die Prognose je nach FIGO-Stadium und das drastisch sinkende 5-JÜ bei fortschreitender Erkrankung besprochen. Abbildung 5 veranschaulicht diese Zahlen anhand des UICC-Stadiums.

Die prognostische Rolle der **Karzinom-Histologie** wurde ebenfalls bereits beleuchtet. Durch die sehr heterogene Tumorbilogie der verschiedenen histologischen Typen schwankt das 5-JÜ zwischen 40% beim High-grade serösen Adenokarzinom und 98% bei nicht-epithelialen Ovarialkarzinomen der Keimzellen oder des Keimstrangstromas.

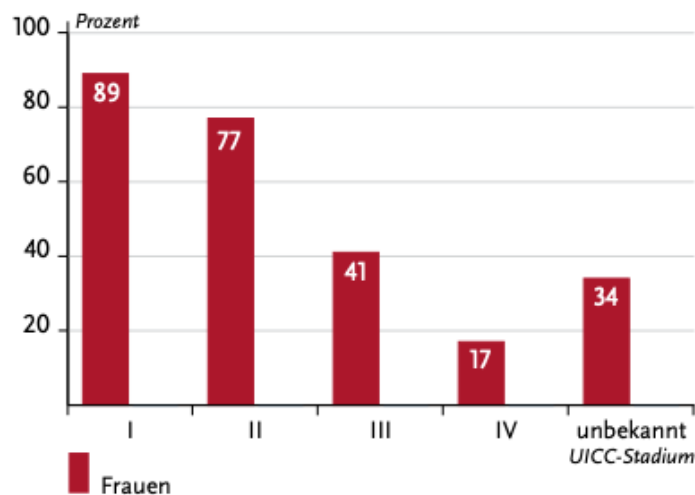


Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium 2015-2016 (Krebs in Deutschland 2015/2016, Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 12. Ausgabe, 2019)

Das mittlere progressionsfreie Überleben bei HGSCs beträgt 18 Monate (Despierre et al. 2014). Das **Grading** bzw. der Differenzierungsgrad (G1-G3) ist ein weiterer histopathologischer Prognosefaktor, besonders in frühen FIGO-Stadien. Patientinnen im Stadium I mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) haben ein fast 9-fach höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden als jene mit gut differenzierten Tumoren (G1) im selben Stadium (Vergote et al. 2001). Bei fortgeschrittenen Karzinomen liegt dagegen ohnehin meist ein schlecht differenzierter Tumor vor, sodass das Grading eine untergeordnete Rolle in der Prognose spielt.

Abgesehen von FIGO-Stadium und Histologie spielt der **postoperative Tumorrest** die entscheidendste Rolle. Die UICC bestimmte für dessen Einteilung 1987 folgende Gruppen, wobei eine Beurteilung durch den Operateur und einen Pathologen vorgesehen war (Hermanek und Wittekind 1994):

- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor

Im Gegensatz zu anderen Karzinomen erfolgt die Beurteilung des Residualtumors beim EOC nur klinisch durch den Operateur. R0 bedeutet deshalb „makroskopisch kein Tumorrest“. Viele klinische Studien nutzen eine

Differenzierung des Residualtumors in *kein sichtbarer Tumorrest*, $R \leq 1\text{cm}$ und $R > 1\text{cm}$; bzw. $R < 1\text{cm}$ und $R \geq 1\text{cm}$ (Du Bois et al. 2009; Manning-Geist et al. 2019).

In einer Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-OVAR) mit über 3000 Probandinnen ergaben sich bemerkenswerte Unterschiede bezüglich des Überlebens je nach Tumorrest nach der Primäroperation. Während Patientinnen ohne sichtbares residuales Tumorgewebe (R0) ein mittleres Gesamtüberleben von 99 Monaten hatten, überlebten jene mit Residualtumor (R1) von unter 1 cm im Schnitt 36 Monate und solche mit mehr als 1 cm knapp 30 Monate (Du Bois et al. 2009). Diese Ergebnisse unterstreichen die herausragende Bedeutung, welche der operativen Ovarialkarzinom-Therapie im Vergleich zu weiteren Therapieoptionen zukommt, und begründen weshalb stets eine makroskopische Komplettresektion angestrebt wird (siehe 1.12.2).

Darüber hinaus wird das **Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose** als prognostischer Faktor angesehen, wonach Frauen über 75 Jahren ein deutlich schlechteres 5-JÜ hatten als jene unter 45 Jahren (20% vs. 70%; Colombo et al. 2006). Dies hängt unter anderem mit den für jüngere Frauen typische, weniger aggressiven Karzinomtypen zusammen. Darüber hinaus leiden ältere Patientinnen eher an Komorbiditäten und einem reduzierten Allgemeinzustand, was wiederum die Therapiemöglichkeiten einschränken kann (van Walree et al. 2019).

1.12 Primärtherapie

1.12.1 Therapiestrategie

Die Planung einer Therapie wird mit Rücksicht auf das Tumorstadium, die Histologie, frühere Behandlungen und Komorbiditäten vorgenommen. Die explorative Längslaparotomie mit maximaler Zytoreduktion, gefolgt von einer platinhaltigen Chemotherapie (CTX) bilden den Goldstandard (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner

Ovarialtumoren, 2022). Bei fortgeschrittenen EOC und primär inoperablen Befunden kann eine neoadjuvante CTX indiziert sein, bevor eine Debulking-Operation vorgenommen werden kann (Vergote et al. 2010). Wenn durch diese Operation Tumorfreiheit (R0) erreicht wird, sind die beiden Therapiewege prognostisch vergleichbar.

1.12.2 Zytoreduktive Operation

Die Operation stellt die wichtigste Therapiesäule beim EOC dar, da der Resektionsstatus den größten therapeutischen Einfluss auf die Prognose hat (siehe 1.12). Die Primäroperation erfüllt mehrere Zwecke: Die Stadieneinteilung durch Exploration des Abdomens, die histologische Sicherung, die Beurteilung der Operabilität sowie die maximale Zytoreduktion der Tumormasse. Das Ziel ist die makroskopische Komplettresektion (Du Bois et al. 2009).

Abbildung 6 gibt die aktuelle Empfehlung der S3-Leitlinie zum Umfang dieser Operation wieder. Diese Empfehlung gilt sowohl für das frühe EOC (FIGO I-IIA), als auch für das fortgeschrittene Karzinom (FIGO IIB-IV); eine Ausnahme bildet die Lymphonodektomie (s.u.).

Die Indikation für eine umfassende Zytoreduktion wird breit gestellt, da das Tumorausmaß durch die konventionelle Diagnostik nur begrenzt eingeschätzt werden kann. Die operative Exploration ermöglicht eine genauere Beurteilung des Stadiums und damit eine eventuelle Anpassung der adjuvanten Therapie.

Operative Therapie des Ovarialkarzinoms
<ul style="list-style-type: none">• Längsschnittlaparotomie• Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle• Peritonealzytologie• Biopsien aus allen auffälligen Stellen• Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen• Adnexextirpation beidseits• Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen• Omentektomie mindestens infrakolisch• Appendektomie bei muzinösem oder unklarem Tumortyp• Lymphonodektomie je nach FIGO-Stadium, Resektions- und Nodalstatus

Abbildung 6: Operative Primärtherapie (nach Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022)

Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine systematische Lymphonodektomie (bds. pelvin (Vasa iliaca communis, externa und interna; Fossa obturatoria; praesacral) und paraaortal sowie paracaval und interaortocaval) variiert je nach FIGO-Stadium, Resektions- und Nodalstatus. Sie wird in den frühen Stadien (I- IIA) als Staging empfohlen. Ab dem Stadium IIB soll bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten keine LNE erfolgen, da dadurch die Komplikationsrate steigt und keine Verbesserung des PFS und OS beobachtet wurde (Harter et al. 2019). Bei einem Tumorrest >1cm und befallenen Lymphknoten wird sie in den fortgeschrittenen Stadien ebenfalls nicht empfohlen.

Beim fortgeschrittenen EOC sind zum Erreichen der kompletten Tumorfreiheit häufig umfangreiche Resektionen nötig, welche möglichst En-bloc erfolgen sollen. Typischerweise muss das Blasen-, Douglas-, Bauchwand- und Beckenwandperitoneum reseziert werden, sowie ggf. das Zwerchfellperitoneum. In etwa 40% der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome ist außerdem ein Darmeingriff erforderlich (Son et al. 2019). Bei sehr ausgedehntem Befall der Darmwand oder Infiltration der Mesenterialwurzel kann primär keine Tumorfreiheit erreicht werden, sodass diese Befunde die Radikalität begrenzen. Dann kann zunächst eine Chemotherapie verabreicht und anschließend erneut evaluiert werden, ob eine R0-Resektion möglich ist. Häufig führen diese Befunde jedoch zu einer palliativen Situation.

1.12.3 Systemische Therapie

Die systemische Therapie des OC ist abhängig von Erkrankungsstadium und Tumorgrading. In der Regel wird sie im Anschluss an die maximale Zytoreduktion eingesetzt.

Chemotherapie

Abbildung 7 fasst die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine adjuvante Chemotherapie (CTX) je nach FIGO-Stadium und Grading zusammen. Sie beinhaltet in früheren Stadien eine Behandlung mit Platin-Zytostatika, typischerweise Carboplatin. Eine Ausnahme stellt das Stadium IA G1 dar, in dem keine Systemtherapie erfolgt. Ab FIGO IIB wird eine Kombination von Carboplatin

AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) intravenös über sechs Zyklen alle drei Wochen empfohlen (Du Bois et al. 2003). Diese Zytostatika-Kombination und besagtes Schema sind anderen Wirkstoffen und Dosierungen überlegen, weshalb sie mittlerweile als Standard gelten (Clamp et al. 2019). Das Therapieregime erzielt klinische Response-Raten von 60 – 73% bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Karzinom (McMeekin et al. 2004).

Bei fortgeschrittenem Alter, Vorerkrankungen oder palliativer Situation kann eine Carboplatin-Monotherapie über 12 Zyklen verabreicht werden. Diese hat durch den Verzicht auf Taxane ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (*International Collaborative Ovarian Neoplasm* 2002).

Adjuvante Chemotherapie des Ovarialkarzinoms
<ul style="list-style-type: none"> • FIGO IA, G1: keine adjuvante CTX, vollst. operatives Staging vorausgesetzt • FIGO IA, G2; FIGO IB, G1-2: optional platinhaltige CTX (6 Zyklen) • FIGO IA/B, G3; FIGO IC, G1-3, FIGO IIA, G1-3: platinhaltige CTX (6 Zyklen) • FIGO IIB-IV: Carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m² i.v. (6 Zyklen, q3w)

Abbildung 7: adjuvante Chemotherapie (nach Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022; CTX= Chemotherapie; vollst.= vollständig; AUC= Area under the curve; i.v.= intravenös; q3w= alle drei Wochen)

Die Wirkstoffkombination von Carboplatin und Paclitaxel ist ebenfalls der Standard für eine neoadjuvante CTX. Primär inoperablen Patientinnen können drei Zyklen davon verabreicht werden, gefolgt von einer Intervalllaparotomie mit maximaler Zytoreduktion und weiteren drei Zyklen. Eine Studie nach diesem Schema konnte zwar keine signifikanten Überlebensunterschiede gegenüber der Operation mit adjuvanter CTX ermitteln, jedoch war die Rate an Komplettresektionen höher (Greimel et al. 2013).

Monoklonaler Antikörper Bevacizumab

Seit etwa einem Jahrzehnt werden außerdem zielgerichtete Therapeutika in das Behandlungsschema integriert. Der VEGF-Antikörper (*vascular endothelial growth factor*) Bevacizumab hemmt die Angiogenese, und wird bereits seit längerem in der Therapie von z.B. Kolon- und Bronchialkarzinomen eingesetzt. In Studien wurde durch die Hinzunahme zur adjuvanten Therapie bzw. als

Erhaltungstherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von EOC-Patientinnen erzielt. In der amerikanischen GOG-218-Studie konnte das PFS von Patientinnen mit Stadium III oder IV mit 15 mg/kg Bevacizumab alle drei Wochen über 15 Monate von 10,3 auf 14,1 Monate verlängert werden (Burger et al. 2011). Das Gesamtüberleben wurde dadurch jedoch nicht verbessert.

Die S3-Leitlinie empfiehlt folglich ab dem Stadium IIIB die Ergänzung der Chemotherapie mit einem monoklonalen Antikörper zu erwägen, und diesen nach Ende der Zytostatika-Gabe als Erhaltungstherapie weiter zu verabreichen. Limitierend für diese Behandlung sind ihre Nebenwirkungen, u.a. verzögerte Wundheilung, Blutungen und in seltenen Fällen Darmperforationen (Hershman et al. 2013). Deshalb sollte die Indikation insbesondere bei stattgehabter Darmresektion geprüft werden. Darüber hinaus kann Bevacizumab eine Hypertension induzieren, weshalb die Indikation unter strenger Rücksichtnahme auf eventuelle kardiovaskuläre Vorerkrankungen, z.B. auch Thrombosen und Lungenarterienembolien, zu stellen ist (Li, Kroetz 2018).

Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren

Poly-(ADP-Ribose-)Polymerasen (PARP) sind DNA-Reparatur-Enzyme, welche Strangbrüche beheben, die in Krebszellen beispielsweise durch Zytostatika verursacht werden. Unterdrückt man diese Enzyme wird die Reparatur von Tumor-DNA-Strangbrüchen verhindert. Normale Körperzellen können auf alternative Reparaturmechanismen zurückgreifen, z.B. durch homologe Rekombination. Krebszellen mit Mutationen der Komponenten der homologen Rekombination (*homologous recombination deficiency = HRD*), sind besonders anfällig für die Inhibition der PARP-Enzyme. Zu der Gruppe der HRD gehören unter anderem die Mutationen der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2, weshalb deren Trägerinnen besonders sensibel für eine Therapie mit PARP-Inhibitoren (PARPi) sind (Gonzalez-Martin et al. 2019).

Die ersten PARPi wurden vor wenigen Jahren für die Therapie von Ovarialkarzinom-Rezidiven bei Patientinnen zugelassen, die zuvor auf eine platinhaltige CTX angesprochen hatten (s.u.). Nachdem in diesem Bereich eine nachhaltige Wirksamkeit gezeigt wurde, untersuchten mehrere Phase-III-Studien das Potential der PARPi in der Primärtherapie. In der SOLO1-Studie mit BRCA-Mutationsträgerinnen zeigte sich, dass eine Erhaltungstherapie mit dem Wirkstoff Olaparib über zwei Jahre zu einer deutlichen Verlängerung des medianen PFS von 13,8 auf 56 Monate führte (DiSilvestro et al. 2020). Patientinnen ohne BRCA-Mutation oder eine andere HRD profitierten ebenfalls von Niraparib, wenngleich in diesen Fällen das PFS um nur 2,7 Monate verlängert wurde (Gonzalez-Martin et al. 2019). Auf Basis dessen ist Olaparib seit 2019 für die primäre Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit BRCA-Mutation, sowie Niraparib unabhängig vom Mutationsstatus, zugelassen.

Trotz des umfangreichen Therapiekonzepts bestehend aus radikaler Operation und medikamentöser Behandlung ist die Prognose verglichen mit anderen malignen Tumoren der Geschlechtsorgane weiterhin relativ schlecht. Im frühen Stadium ist das EOC durch die beschriebene Therapie häufig heilbar, was die Bedeutung von guter Diagnostik unterstreicht (Lheureux et al. 2019). Da der Großteil aber erst im Stadium III und IV diagnostiziert wird, führen Operation und Systemtherapie häufig nicht zur Heilung. Abgesehen von verbesserter Diagnostik wird die Zukunft des Ovarialkarzinom-Managements in einer Präzisierung der Therapie liegen. Aktuell werden die Tumoren zwar abhängig vom Stadium therapiert, aber ohne große Rücksichtnahme auf die Histologie. Der oben beschriebene Chemotherapie-Standard orientiert sich stark am High-grade serösen Karzinom. Low-grade seröse und klarzellige Karzinome werden zurzeit genauso therapiert, sind aber relativ chemoresistent (Farley et al. 2013). Ein wichtiger Schritt in Richtung der individuelleren Therapie wurde mit der Standardisierung der BRCA- und zunehmenden HRD-Testung gemacht, welche die präzisere Erstlinientherapie mit PARPi und Bevacizumab ermöglicht.

1.13 Das Rezidiv

Ovarialkarzinom-Rezidive stellen eine große Herausforderung für die gynäkologische Onkologie dar. Etwa 70-80% der fortgeschrittenen EOC rezidivieren im Verlauf; diese Karzinome werden als faktisch nicht heilbar betrachtet (Armbruster et al. 2017). Die betroffenen Patientinnen überleben je nach Art des Rezidivs 9 – 24 Monate (Gupta et al. 2019).

1.13.1 Definition und Diagnostik des Rezidivs

Die Diagnose eines EOC-Rezidivs erfolgt anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde. Erste Zeichen eines Rezidivs sind häufig ein Anstieg des Tumormarkers CA-125 sowie Symptome wie Verschlechterung des Allgemeinzustands, abdominelle Schmerzen, Obstipation bis hin zum Subileus, vergrößerte Lymphknoten oder Aszites (Kemppainen et al. 2019).

Als *Rezidiv* ist im engeren Sinne ein Neuauftreten von Karzinomgewebe nach Tumorfreiheit (R0) durch eine optimale zytoreduktive Operation und systemische Therapie definiert (Marcus et al. 2014). Die Diagnose erfolgt durch eine Kombination von Kriterien für die Bildgebung und den Tumormarker CA-125, welche von der *Gynaecologic Cancer Intergroup* (GCIG) entwickelt wurden: Neuaufgetretenes Gewebe entsprechend der RECIST-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) und/ oder ein pathologischer CA-125-Wert, welcher zwei Mal im Abstand von mindestens einer Woche erhoben wurde (Rustin et al. 2011). Als pathologischer Wert gilt bei Patientinnen, bei denen sich das CA-125 während der Primärtherapie normalisiert hat (<35 U/ml), ≥ 70 U/ml. Wenn der Wert stets >35 U/ml war, gilt ein Marker $\geq 2x$ Nadir als pathologisch.

Als *Progress* wird das erneute Wachstum von bestehender Tumormasse nach suboptimaler Operation (R1/ R2) und systemischer Therapie bezeichnet, wobei radiologisch ein Wachstum von 20% der Gesamttumormasse vorliegen muss und/ oder ein pathologischer CA-125-Wert entsprechend den oben genannten Grenzwerten (Rustin et al. 2011).

Von einem *biochemischen Rezidiv* spricht man, wenn ein auffälliger CA-125-Wert ohne radiologischen Nachweis von Tumorgewebe vorliegt (Wang et al. 2021). Wird in diesen Fällen direkt eine Rezidivtherapie begonnen, im Schnitt fast fünf Monate früher als infolge anderer Diagnostik, hat dies keine Überlebensverlängerung zufolge (Rustin et al. 2010).

Die radiologische Standarddiagnostik im Rahmen des Follow-Up und zur Sicherung eines Rezidivs ist die kontrastmittel-gestützte CT (KM-CT) mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 84%. Die MRT erzielt ähnliche Werte in der Erkennung von rezidivierenden Tumormassen (Gu et al. 2009). Beiden Bildgebungsmethoden und auch der Tumormarker-Bestimmung überlegen ist die FDG-PET/CT, welche eine Sensitivität und Spezifität von über 90% aufweist (Suppiah et al. 2017). Aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit und der schnellen und kostengünstigen Durchführbarkeit wird zur primären Rezidiv-Diagnostik aber in der Regel die KM-CT genutzt, welche im Zweifel um weitere Bildgebungen ergänzt werden kann.

In 70% der Fälle entsteht das Rezidiv in Form einer disseminierten Peritonealkarzinose an der Becken- oder Bauchwand (Amate et al. 2013). Weiterhin sind größere Raumforderungen als Auflagerungen an soliden Organen möglich; typischerweise können größere Gewebemassen am Scheidenstumpf nach erfolgter Hysterektomie entstehen. Darüber hinaus wird der neu auftretende Befall von pelvinen und paraaortalen Lymphknoten als Lokalrezidiv gewertet.

1.13.2 Einteilung der Rezidive

Die Therapiemöglichkeiten des Rezidivs sind maßgeblich abhängig davon, in welchem Maße der Primärtumor auf die CTX mit Platin-Zytostatika angesprochen hat, weshalb die Einteilung danach erfolgt. Sie ist von entscheidender Bedeutung, um die passende Sekundärtherapie zu wählen und bestimmt die jeweilige Prognose. Bisher wurde eine Klassifikation genutzt, welche sich streng nach dem Zeitraum zwischen dem Abschluss der platinhaltigen Primärtherapie

und dem Auftreten des Rezidivs richtet (platinfreies Intervall, PFI; *Gynecologic Cancer InterGroup* 2010; Stuart et al. 2011). Sie ermöglicht die grobe Evaluation des Nutzens einer erneuten Platin-CTX anhand des Erfolgs der First-Line-Therapie mit Platin. Patientinnen, welche im Rahmen der Primärtherapie nicht mit Platin behandelt wurden, gelten stets als sensitiv.

Platinsensitives Rezidiv

- primäres Ansprechen auf platinhaltige Primärtherapie
- Rezidiv/ Progress frühestens 6 Monate nach Abschluss der Platin-Primärtherapie
- Subgruppe: partiell platinsensitiv
 - Rezidiv innerhalb 6 - 12 Monate nach Abschluss der Primärtherapie

Primär platinresistentes Rezidiv

- Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate
- Subgruppe: platinrefraktär
 - kein primäres Ansprechen oder Progress innerhalb von 4 Wochen nach Abschluss der Primärtherapie

Die Zelltoxizität von Platin-Zytostatika beruht auf der Blockade der DNA-Replikation durch die Quervernetzung der DNA-Stränge (*inter-strand crosslinks*) und daraus resultierenden Strangbrüchen und Einleitung der Apoptose. Platinresistenzen können durch reduzierte Aufnahme des Zytostatikums in die Karzinomzelle, erhöhtes Ausschleusen aus der Zelle, intrazellulärer Konversion des Platins in dysfunktionale Moleküle oder gesteigerte DNA-Reparaturmechanismen entstehen (Davis et al. 2014). Eine Platinresistenz kann sich primär oder sekundär, nach erneuter Platintherapie des Rezidivs, entwickeln. Sekundäre Platinresistenzen werden auch als *erworben* bezeichnet, da das Tumorgewebe zunächst platinsensitiv war und sekundär durch Mutationen Mechanismen gegen die Zytotoxizität des Platins entwickelt hat (Slaughter et al. 2016).

Die oben beschriebene Einteilung der Rezidive nutzt den fixen Cut-off Wert von 6 Monaten für das PFI, was seit fast einer Dekade als inadäquat diskutiert wird, da sie der Dynamik der Erkrankung nicht gerecht wird und von diversen Faktoren wie z.B. dem Zeitpunkt einer Follow-Up-Untersuchung abhängt (Davis et al. 2014). Deshalb sollen systematisch weitere Faktoren in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden, statt sich ausschließlich nach dem PFI zu richten. Der ESMO-ESGO-Konsens (*European Society for Medical Oncology* und *European Society of Gynaecological Oncology*) empfiehlt seit 2019 in *platin-geeignete* und *platin-ungeeignete* Patientinnen zu unterscheiden. Als ungeeignet gelten jene, deren Karzinom während und direkt nach der platinhaltigen Chemotherapie fortschreitet, oder solche mit Kontraindikationen gegen eine Platin-Therapie (z.B. Allergie, schwere Nieren- oder Knochenmarksinsuffizienz). Alle anderen gelten als geeignet (Colombo et al. 2019). Aktuell ist die beschriebene kalendarische Einteilung im klinischen Kontext jedoch noch sehr gebräuchlich. Da das PFI einen konkreten retrospektiven Vergleich von Daten zum Rezidiv ermöglicht und in fast allen aktuellen Studien weiterhin als Definition dient, wird es auch in dieser Arbeit verwendet.

1.13.3 Überleben von Rezidiv-Patientinnen

Das PFI bzw. die Platinsensitivität oder -resistenz hat starken Einfluss auf die Prognose einer Patientin, da große Überlebensunterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen (siehe Abb. 8).

	OS (Monate)	PFS (Monate)
Platinsensitives Rezidiv	24-36	9-12
Platinresistentes Rezidiv - platinrefraktär	9-12 3-5	3 -

Abbildung 8: Medianes Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach Davis et al. 2014

Bei platinrefraktären Karzinomen besteht die schlechteste Überlebensprognose mit 3 bis 5 Monaten; gefolgt von Patientinnen mit platinresistenten Tumoren (OS 9-12 Monate). Bei Platinsensitivität ist das Gesamtüberleben median mehr als

doppelt so lang im Vergleich zu platinresistenten Rezidiven (OS 24-36 Monate; Davis et al. 2014). Luo et al. 2016 stellte bei Platinresistenz eine 4,4-fach erhöhte Todesrate im Vergleich zu platinsensitiven EOC fest. Diese Daten unterstreichen, dass platinrefraktäre und platinresistente Rezidive mit ihrer hohen Mortalität die ungünstigste Diagnose für Ovarialkarzinom-Patientinnen darstellen.

1.13.4 Klinische Risikofaktoren für Rezidive

Bisher konnten kaum verlässliche Parameter für die Vorhersage des individuellen Rezidiv-Risikos nach erfolgter Primärtherapie ermittelt werden (Okunade et al. 2020). Es werden selten Rezidivraten für einzelne Tumorcharakteristika wie histologischer Typ, FIGO-Stadium und Grading angegeben. Laut Prat et al. 2009 besteht ein großer Bedarf, frühe Indikatoren für das Rezidiv zu identifizieren, um das therapeutische Management zu optimieren.

Karzinom-Charakteristika

Ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs mit einem relativen Risiko von 1,7 (Yan et al. 2005). Rizutto et al. 2015 bestätigte dies für die Stadien III und IV. Patientinnen in diesen Tumorstadien erleiden außerdem früher einen Tumorprogress als jene mit FIGO I oder II (HR 2,30; Miyamoto et al 2013).

Abgesehen davon ist der histologische Typ bei der Betrachtung des Rezidivs von Bedeutung. Dabei zeigt sich, dass klarzellige Ovarialkarzinome in fortgeschrittenen Stadien schneller rezidivieren als alle serösen Tumorarten (Lheureux et al. 2019; Miyamoto et al 2013).

Bezüglich des Gradings zeigte Vergote et al. 2001, dass im Stadium I bei schlecht differenzierten Tumoren (G3) ein fast 9-fach höheres Rezidivrisiko besteht, als bei gut differenzierten Tumoren (G1) im selben Stadium. Rizutto et al. 2015 ermittelten eine G3-Differenzierung als unabhängigen Risikofaktor in allen Tumorstadien.

Primärtherapie

Okunade et al. 2020 machten die suboptimale zytoreduktive Operation als einzigen unabhängigen Risikofaktor aus, welcher die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs innerhalb von nach 12 Monaten der Primärtherapie 8-fach erhöht. Zwischen neoadjuvant und adjuvant therapierten Patientinnen wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rezidivrisikos festgestellt.

Eine britische Studie mit über 350 Probandinnen definierte *Residualtumor im posttherapeutischen CT* sowie ein *erhöhtes CA-125 bei Diagnose* als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv (Rizzuto et al. 2015).

Vorerkrankungen

In einem vorangegangenen Kapitel wurde bereits der Einfluss von Vorerkrankungen auf die Primärerkrankung besprochen. Frauen mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie erleiden darüber hinaus auch eher ein Rezidiv (HR 2,69 und 1,20; Bar et al. 2016). Bakhru et al. 2011 stellte fest, dass 65% der Diabetikerinnen ein Rezidiv bekamen, im Vergleich zu 56% in der Kontrollgruppe.

1.13.5 Klinische Risikofaktoren für eine primäre Platinresistenz

Karzinom-Charakteristika

Risikofaktoren für ein frühes bzw. platinresistentes Rezidiv mit einem PFI <6 Monaten wurden in verschiedenen Studien untersucht. Muzinöse, klarzellige und low-grade seröse EOC gelten als relativ platinresistent; bei diesen histologischen Typen treten deutlich häufiger frühe Rezidive auf als bei seröser Histologie (Davis et al. 2014, Mackay et al. 2010, Pujade-Lauraine et al. 2019).

In einer retrospektiven Analyse von Frauen mit klarzelligen und endometrioiden Karzinomen von Ren et al. 2018 traten im fortgeschrittenen Stadium, bei befallenen Lymphknoten, und im Zustand nach einem Mamma-Karzinom signifikant häufiger Platinresistenzen auf. Luo et al. 2016 konnte hingegen keinen Zusammenhang der Platinresistenz mit dem FIGO-Stadium und Grading feststellen.

Wie bereits unter 1.10.1 beschrieben, stellt eine BRCA-Mutation einen protektiven Faktor für eine Platinresistenz da. Durch die Mutationen der DNA-Reparaturgene haben diese Karzinome eine höhere Chemosensitivität.

Primärtherapie

Said et al. 2021 beobachtete, dass Patientinnen welche durch eine neoadjuvante CTX mit einem Intervall-Debulking therapiert wurden, eher platinresistente Rezidive entwickelten, als Betroffene welche primär zytoreduktiv operiert wurden und eine adjuvante CTX erhielten. Eine andere Studie bestätigte dies als unabhängigen Risikofaktor in einem Kollektiv von FIGO IIIC- und IV-Patientinnen und ermittelte ein OR von 2,95 für ein platinresistentes Rezidiv bei Neoadjuvanz im Vergleich zur Adjuvanz (Luo et al. 2016).

Als weitere Risikofaktoren wurden eine nicht-vorgenommene Lymphonodektomie sowie Residualtumor von > 1cm Größe festgestellt, welcher die Chance 2,92-fach erhöhte (Ren et al. 2012, Luo et al. 2016).

1.13.6 Systemische Rezidivtherapie

Wie bereits beschrieben gilt das Ovarialkarzinom-Rezidiv als unheilbar. Die Systemtherapie hat deshalb an dieser Stelle andere Ziele als eine vollständige Beseitigung des Tumors. Beim platinresistenten Rezidiv wird damit eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens angestrebt. In der Behandlung von rezidierten platinresistenten Tumoren stehen die Symptomkontrolle und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund.

Für jeden Rezidiv-Fall muss abgewogen werden, ob der Nutzen einer erneuten Systemtherapie die Nebenwirkungen dieser überwiegt. Bei ausgeprägten, möglicherweise platinresistenten Rezidiven, reduziertem Allgemeinzustand oder hohem Alter kann es angebracht sein, von einer weiteren Therapie abzuraten und mit der Patientin andere palliative Maßnahmen zu besprechen. In einer Symptom- vs. Benefit-Studie brachen 20% der Probandinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinom-Rezidiv die angedachte Chemotherapie ab. Gründe dafür waren persönliche Präferenzen, rapider Progress oder Tod

(Roncolato et al. 2017). Dies zeigt, dass bei ungünstiger Prognose im Sinne guter Palliativarbeit nicht jede formal mögliche Therapie verordnet bzw. auf nebenwirkungsarme Optionen zurückgegriffen werden sollte.

Chemotherapie

Die zytostatische Therapie des Rezidivs ist je nach PFI unterschiedlich. **Platinsensitive Rezidive** sprechen in 50-65% gut auf eine erneute Platiningabe an, weshalb die Re-Induktion mit dem Platinzytostatikum der Primärtherapie das Mittel der Wahl ist (Lheureux et al. 2019). Die Kombinationstherapien aus Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Gemcitabin sind der Monotherapie mit Platin, sowie anderen Kombinations- und Monotherapien, z.B. mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD), Cyclophosphamid oder Topotecan überlegen (Parmar et al. 2003, Pfisterer et al. 2006). Außerdem konnte ein Vorteil im PFS von Carboplatin kombiniert mit PLD gegenüber Carboplatin/Paclitaxel ermittelt werden (Pujade-Lauraine et al. 2010).

Es muss jedoch beachtet werden, dass die Sensitivität eines Tumors für Platin mit jedem Progress sinkt. Bei einer Drittlinien-Therapie sprechen nur noch 12% der Karzinome darauf an (Gupta et al. 2019). Aufgrund dessen benötigen viele Patientinnen im Verlauf eine Behandlung mit einem nicht-platinhaltigen Regime.

Bei **platinrefraktären oder -resistenten** Tumoren ist eine Re-Induktion mit Platin-Zytostatika nicht indiziert, weshalb sie mit alternativen Chemotherapeutika behandelt werden. Dazu werden die bereits genannten Wirkstoffe wie z.B. PLD, Paclitaxel, Gemcitabin und Topotecan in Monotherapien verwendet. Kombinationen dieser Zytostatika bieten keinen Vorteil (Sehouli et al. 2008). Die Response-Raten fallen mit jeweils 10- 15% ähnlich niedrig aus, sodass die Palliation im Vordergrund steht und die Wahl des Zytostatikums vor allem anhand des Nebenwirkungsprofils erfolgt. Zuletzt konnte die wöchentliche Gabe von Paclitaxel mit einem Ansprechen von 20-30% die besten Ergebnisse erzielen (Pujade-Lauraine et al. 2019). Allerdings treten unter dieser Therapie häufig Alopezie, Neuropathie, Myelosuppression und Fatigue auf (Markman et al. 2006). Die Verlängerung des PFS und des OS ist unabhängig vom Wirkstoff auf 3 bis 4

bzw. 12 Monate beschränkt, was die schlechte Prognose der platinresistenten Rezidive erklärt.

Monoklonale Antikörper: Bevacizumab

Der aus der Primärtherapie bekannte VEGF-Inhibitor Bevacizumab hat mittlerweile auch in der Rezidivbehandlung einen Stellenwert und wird als Ergänzung der oben beschriebenen Chemotherapien bei Patientinnen ohne vorherige VEGF-gerichtete Therapie eingesetzt. Darüber hinaus wird der Antikörper als Erhaltungstherapie nach Ende der Zytostatika-Gabe verabreicht. Bei **platinsensitiven Rezidiven** kann das PFS damit durchschnittlich um vier Monate verlängert werden; auf das OS hat Bevacizumab keinen Einfluss (Aghajanian et al. 2012. Aghajanian et al. 2015).

Die antiangiogenetische Therapie **platinresistenter Rezidive** wurde in der AURELIA-Studie der AGO-OVAR untersucht: Die Addition von Bevacizumab zu einer der Standard-Monotherapien des platinresistenten Rezidivs verbesserte das progressionsfreie Überleben signifikant (6,7 vs. 3,4 Monate). In Kombination mit Paclitaxel betrug das PFS sogar 10,4 vs. 3,9 Monate. Außerdem wurden tumorbedingte abdominelle Beschwerden gelindert (Pujade-Lauraine et al. 2019). Vor dem Hintergrund der bescheidenen Prognose der platinresistenten Rezidive lassen diese Daten auf eine Verbesserung der Behandlung und damit der Perspektive der Patientinnen hoffen.

PARP-Inhibitoren

Wie unter 1.12.3 beschrieben wurden PARPi zunächst für die Therapie platinsensitiver Rezidive zugelassen, haben seit neustem aber Einzug in die Primärtherapie erhalten. Die Ausnahme bildet Rucaparib, welches bisher nur in der Rezidivtherapie Anwendung findet.

Niraparib (300 mg/d) → Erhaltungstherapie bei platinsensitiven Rezidiven eines High-grade serösen Ovarialkarzinoms nach Remission durch platinhaltige Chemotherapie

Olaparib (600 mg/d) → Erhaltungstherapie bei platinsensitiven Rezidiven eines High-grade serösen Ovarialkarzinoms bei BRCA-Mutationsträgerinnen nach Remission durch platinhaltige Chemotherapie

Rucaparib (600 mg/d) → Monotherapie bei Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten HGSC mit 2 oder mehr platinhaltige Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind (Empfehlung im Mai 2022 aufgrund eines Rote-Hand-Briefs ausgesetzt)

Randomisierte Studien zu allen drei Medikamenten haben signifikante Verlängerungen des progressionsfreien Überlebens ergeben, wobei Patientinnen mit BRCA-mutierten und **platinsensitiven Tumoren** durchweg stärker profitieren als jene ohne Mutation. Das PFS der erstgenannten Gruppe betrug 21 Monate mit Niraparib versus 5,5 im Placebo-Arm. Der PARPi senkt das Risiko für einen Progress dieser Patientinnen um mehr als 70%. Bei einem platinsensitiven Rezidiv eines HGSC ohne BRCA-Mutation betrug das PFS 9,3 Monate mit Niraparib versus 3,9 ohne. (Mirza et al. 2016). Olaparib und Rucaparib erzielen in den beiden Gruppen etwas niedrigere Überlebensunterschiede (PFS BRCA-pos.: Olaparib 11,2 vs. 4,3; Rucaparib 16,6 vs. 5,4 Monate; PFS BRCA-neg.: Olaparib 7,4 vs. 5,5; Rucaparib 9,7 vs. 5,4 Monate; Ledermann et al. 2014, Coleman et al. 2017). Auf Basis dieser Ergebnisse wurde eine Erhaltungstherapie mit PARPi bei platinsensitiven Rezidiven in den letzten Jahren zum Standard.

Für die Behandlung von **platinresistenten Rezidiven** werden in der Regel keine PARP-Inhibitoren eingesetzt. Studien haben jedoch Hinweise darauf gefunden, dass auch diese Gruppe davon profitieren kann, wenn eine BRCA-Mutation vorliegt (Moore et al. 2019).

Bei der Wahl des Wirkstoffes müssen die Nebenwirkungen beachtet werden, welche vor allem die Hämatopoese betreffen. Das Ausmaß dieser je Wirkstoff wurde bisher nicht vergleichend untersucht.

1.13.7 Operative Rezidivtherapie

Im Rahmen der DESKTOP I-Studie der AGO-Ovar wurde ein Score erarbeitet, um die Operabilität von Ovarialkarzinom-Rezidiven einzuschätzen. Dieser beinhaltet die Kriterien (1) tumorfreie Resektion durch die Primäroperation, (2) guter Allgemeinzustand nach ECOG-Performance Status (*Eastern Cooperative Oncology Group*), sowie (3) kein Aszites (Harter et al. 2006). In der Folgestudie DESKTOP II wurde seine Validität bestätigt: Bei Patientinnen, die alle drei Kriterien erfüllten, konnte in 76% Tumorfreiheit durch die Rezidiv-Operation erreicht werden (Harter et al. 2011).

In der DESKTOP III-Studie wurde der Nutzen der Rezidiv-OP randomisiert untersucht (n= 407). Bei Patientinnen mit **platin sensitiven Rezidiven** wurde im Vergleich zu einer alleinigen Systemtherapie durch die Operation gefolgt von einer erneuten Platin-CTX eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht (medianes OS 46 vs. 53,7 Monate.; p= 0,02). Bei einer R0-Situation betrug das OS 61,9 Monate (Harter et al. 2021). Bei einem PFI >6 Monaten ist die erneute Operation folglich eine Option, welche den Betroffenen angeboten werden sollte.

Bisher konnte in keiner Studie gezeigt werden, dass das Überleben von Patientinnen mit **platinresistenten Rezidiven** durch eine Operation verlängert werden kann.

Abgesehen von einer zytoreduktiven Rezidivoperation kann eine palliative Operation indiziert sein, wenn dadurch schwere symptomatische Darmobstruktionen oder -verschlüsse beseitigt werden können, beispielsweise durch Teilresektionen oder in Form eines protektiven Stomas.

1.14 Nachsorge

Die Nachsorge beinhaltet verschiedene Maßnahmen, welche die somatischen und psychischen Bedürfnisse der Patientin registrieren und behandeln sollen, und nicht zuletzt der Erkennung eines Rezidivs bzw. Progresses dienen. Außerdem gehört das Monitoring von längerfristigen Erhaltungstherapien z.B. mit

PARP-Inhibitoren dazu. Aufgrund dessen und der Tatsache, dass Spätrezidive erst nach 5 Jahren auftreten können und häufig Langzeitnebenwirkungen durch Chemotherapien entstehen, empfiehlt die S3-Leitlinie eine lebenslange Nachsorge anzubieten.

Das Follow-Up sollte bei einer symptomfreien Patientin aus einer ausführlichen Anamnese, der körperlichen und gynäkologischen Untersuchung sowie der Vaginalsonographie bestehen. Typische Zeitintervalle für das Follow-Up sind alle 3 Monate im 1. bis 3. Jahr und alle 6 Monate im 4. und 5. Jahr. Diese Intervalle sind Teil des Expertenkonsens, beruhen jedoch auf keiner Evidenz. Deshalb ist im Sinne der individuellen Behandlung ein Abweichen (Intensivierung oder geringere Frequenz) möglich. Dazu ist auch auf die Bedürfnisse der Patientinnen Rücksicht zu nehmen, welche stark schwanken können. Während die eine Patientin ein maximales Sicherheitsbedürfnis hat, fühlt die andere sich möglicherweise durch häufige Untersuchungen belastet und in der Lebensqualität eingeschränkt.

Für die Nachsorge empfiehlt die S3-Leitlinie folgende Maßnahmen: eine ausführliche Anamnese, die körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer und rektaler Untersuchung, sowie die transvaginale Sonographie. Die routinemäßige Bestimmung des Tumormarkers CA-125 in der Nachsorge bzw. Rezidivdiagnostik resultiert wie zuvor beschrieben nicht in einem verbesserten Überleben und ist deshalb kein Teil der routinemäßigen Nachsorge. Außerdem besteht keine Indikation für weitere apparative Diagnostik z.B. die abdominale CT bei asymptomatischen Patientinnen, sondern soll nur bei Verdacht auf ein Rezidiv gemacht werden, welcher sich wiederum durch Symptome oder auffällige Befunde bei der Untersuchung ergeben kann (Gadducci et al. 2007). Eine FDG-PET/CT ist indiziert, wenn Symptome oder auch ein erhöhtes CA-125 vorliegen, aber die konventionelle CT nicht eindeutig oder negativ ist. Außerdem wird sie zur Abklärung der Operabilität für eine eventuelle Rezidiv-Operation verwendet.

Eine weitere Sparte der Nachsorge bildet die Prävention und supportive Therapie von Nebenwirkungen der Primär- oder Rezidivtherapie. Typische Folgen sind Fatigue, Lymphödeme der Beine infolge von pelvinen Lymphonodektomien oder periphere Polyneuropathie. Sport bzw. körperliche Aktivität hat sich bei Fatigue als hilfreich erwiesen (Cramp und Byron-Daniel 2012). Lymphödeme der unteren Extremität können die körperliche Aktivität einschränken und darüber hinaus eine psychische Belastung darstellen, da Betroffene evtl. Scham bezüglich ihres veränderten Körpers empfinden. Die Ödeme lassen sich in Anlehnung an die Therapie Mamma-Ca-bedingter Lymphödeme durch Physiotherapie, Hautpflege, manuelle Lymphdrainage, Bewegung und Kompression therapieren (Devoogdt et al. 2011).

Die zur Therapie des Ovarialkarzinoms standardmäßig verwendeten Zytostatika Carboplatin und mehr noch Paclitaxel haben neurotoxische Nebenwirkungen, welche zu einer sensorischen, peripheren Polyneuropathie (PNP) führen können. Die PNP ist einer der häufigsten Gründe für die Dosisreduktion dieser Chemotherapien. Zur Verhinderung oder Linderung der Missempfindungen oder gar Gangstörungen, welche Folge der gestörten Tiefensensibilität sein können, hat ein sensomotorisches Training gute Effekte gezeigt (Streckmann et al. 2014).

An der Nachsorge einer Patientin sind häufig mehrere behandelnde Personen beteiligt, beispielsweise Fach- und Hausärztinnen sowie Psycho-, Physio- und Ergotherapeuten. Dieses Netzwerk ermöglicht eine gute interdisziplinäre Versorgung, setzt aber auch gute Kommunikation zwischen allen Parteien voraus, um eine optimale Betreuung zu gewährleisten.

Zusammenfassend betrachtet erfolgt die Nachsorge relativ uniform. Aus Mangel an evidenzbasierten Kriterien für die zeitlichen Intervalle und Art des Follow-Up wird sie meist ohne individuelle Anpassung vorgenommen (Okunade et al. 2020). Rizzutto et al. 2015 bemängeln außerdem, dass die Langzeitfolgen der Erkrankung und ihrer Therapie kaum beobachtet werden, was vor allem bei

einem OS >5 Jahren inadäquat sei. Insgesamt scheint der Bedarf für eine individuellere Nachsorge (*tailored survivorship*) zu bestehen.

1.15 Psychoonkologische Versorgung

Die Psychoonkologie spielt in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Ovarialkarzinom-Patientinnen eine große Rolle. Steele und Fitch 2008 zeigten, dass acht von zehn der häufigsten Versorgungsbedürfnisse von Frauen mit gynäkologischen Krebsentitäten nicht-somatischen Ursprungs sind; beispielsweise die Angst vor einem Tumorwachstum oder -rückfall. Etwa ein Drittel der Ovarialkarzinom-Betroffenen berichten von depressiven Symptomen, welche meist durch Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit verursacht werden (Kornblith et al. 1995). Es gibt außerdem Anzeichen dafür, dass bei diesen Karzinomen größere psychische Belastung besteht, als bei anderen malignen Erkrankungen (Norton et al. 2004). Trotz dessen nimmt ein Großteil keine psychoonkologische Unterstützung in Anspruch.

Darüber hinaus können Störungen der Sexualfunktion infolge der Erkrankung und ihrer Therapie die Lebensqualität einschränken. Eine Studie untersuchte diese Folgen und teilte dafür Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinome in die Gruppen „sexuell aktiv“ und „sexuell inaktiv“. In ersterer gaben etwa 50% an keine oder wenig Lust zu verspüren, 80% beklagten eine geringe Lubrikation und circa 60% verspürten Schmerzen bei der Penetration. Gründe für die sexuelle Inaktivität der zweiten Gruppe waren unter anderem fehlendes Interesse und Fatigue (Carmack Taylor et al. 2004). Einschränkungen der Sexualität sollten von den behandelnden Personen aktiv thematisiert werden, da durch die Schambesetzung und Tabuisierung Patientinnen Hemmungen verspüren können dieses Thema anzusprechen.

Zur Einschätzung der Lebensqualität und Ermittlung des individuellen Bedarfs für psychoonkologische Interventionen können Screeningverfahren genutzt werden, z.B. die *Hospital Anxiety und Depression Scale (HADS)*, der *Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK)* oder die *Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado)*.

1.16 Fragestellung

Die vorausgegangene Einleitung hat gezeigt, dass das epitheliale Ovarialkarzinom und sein Rezidiv große Aufgaben mit einigen offenen Fragen für die Gynäkologie und ihre benachbarten Fachbereiche in Diagnostik, Therapie und Nachsorge darstellen.

Es wurde erläutert, dass große Überlebensunterschiede unter Betroffenen des EOC bestehen, wobei die Art des Rezidivs bzw. die Platinsensitivität eine entscheidende Rolle spielt. Gemäß dem Stand der Forschung besteht der Bedarf Prognosefaktoren für das Rezidiv zu bestimmen (Prat et al. 2009; Okunade et al. 2020). Im Folgenden werden daher verschiedene klinische Faktoren auf ihren Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidiv des epithelialen Ovarialkarzinoms untersucht. Darüber hinaus sollen Merkmale ermittelt werden, die insbesondere platinresistente Rezidive begünstigen, da diese Patientinnen die schlechteste Prognose unter den Erkrankten aufweisen (Davis et al. 2014). Im Zuge dessen soll geprüft werden, ob bereits bekannte Risikofaktoren für ein Rezidiv bestätigt werden können und ob sich bisher unbekannte Zusammenhänge zeigen lassen. Eventuell lassen sich dadurch bestimmte Merkmale als eher irrelevant für die Entwicklung eines Rezidivs ermitteln und somit in Zukunft bei der Prognose vernachlässigen.

Viele klinische Studien geben Daten zur Rezidiv- bzw. Platinresistenzhäufigkeit für Parameter wie den histologischen Typ, das FIGO-Stadium und das Grading an. Eine ausführliche systematische Übersicht über die Rezidiv- bzw. Platinresistenz-Rate sowie Risiko-Maße für einzelne Faktoren wird jedoch selten präsentiert. Zusätzliche Erkenntnisse zum Einfluss dieser Faktoren auf das Rezidiv würden zu einer individuelleren Risikoabschätzung für die einzelne Patientin beitragen und eventuell ihre Therapie und Nachsorge positiv beeinflussen. Daher wird in dieser Arbeit eine breite Auswahl an klinischen Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ovarialkarzinom-Rezidiv und die Platinresistenz untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Zur Untersuchung der obengenannten Fragestellung wurde das Krankengut der Universitätsfrauenklinik Tübingen verwendet. Es wurden alle Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovariakarzinom mit Erstdiagnose zwischen dem 01.01.2014 und 31.12.2016 evaluiert, bei denen eine Dokumentation bis zum Stichtag der Auswertung vorlag, welche eine Aussage zum Rezidivstatus bot (Rezidiv bzw. Rezidivfreiheit; n= 134). Ein Einschlusskriterium war ein histologisch gesichertes primäres epitheliales Karzinom des Ovars, der Tuben oder des Peritoneums. Patientinnen mit nicht-epithelialen Karzinomen, benignen Tumoren, semimaligen Borderlinetumoren oder Karzinosarkomen (Maligner Müllerscher Misch tumor) wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein primärer Progress (n= 9) oder der perioperative Tod (n= 1). Darüber hinaus wurden sieben Probandinnen ausgeschlossen, da sie nachweislich infolge anderer Erkrankungen verstarben, beispielsweise eines Pankreas-Karzinoms, eines fortgeschrittenen Multiplen Myeloms oder einer Sepsis.

Bei 56 Patientinnen war der Rezidiv-Status unklar; das heißt es wurde kein Rezidiv diagnostiziert, es lag aber auch kein Follow-Up bis zum Stichtag vor, sodass sie nicht in die *kein Rezidiv*-Gruppe aufgenommen werden konnten und folglich ausgeschlossen wurden.

Alle einbezogenen Patientinnen sowie die Ethik-Kommission der Universitätsklinik Tübingen haben der Auswertung der Daten zugestimmt (Projektnummer des Ethikvotums: 803/2021BO2).

Zur Erstellung der Primärdaten wurden die Akten dieser Patientinnen mehrmals intensiv und systematisch gesichtet. Stichtag der Datenerhebung war der 01.04.2020.

2.2 Einteilung der Studiengruppen *Rezidiv* und *kein Rezidiv*

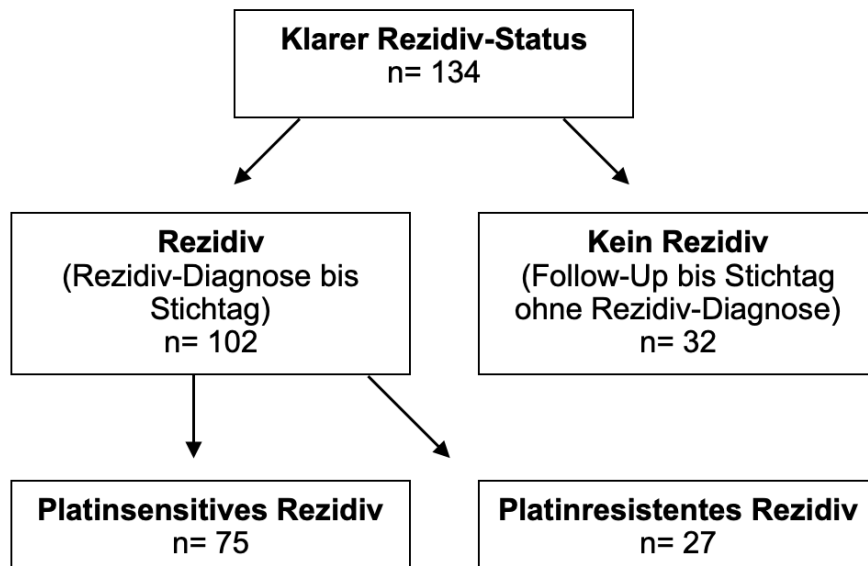


Abbildung 9: Einteilung der Studiengruppen

Zur Ermittlung von Risikofaktoren für das Rezidiv wurden aus den EOC-Patientinnen jene ausgewählt, bei denen ein Status im Sinne einer Rezidiv-Diagnose bis zum 01.04.2020 (*Rezidiv-Gruppe*) oder einer unauffälligen Nachsorge bis zum 01.04.2020 (*kein Rezidiv-Gruppe*) dokumentiert war. Dies war bei insg. 134 Patientinnen der Fall, welche anschließend in folgende Studiengruppen unterteilt wurden (siehe Abbildung 9):

Gruppe der Patientinnen mit Rezidiv (n= 102)

Diese Gruppe besteht aus Patientinnen, welche nach dem primären epithelialen Ovarialkarzinom ein Rezidiv dieser Erkrankung bekamen. Dieses musste vor dem Stichtag diagnostiziert worden sein. Die Diagnose wurde der Akte entnommen und erfolgte anhand klinischer sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Untersuchungen. Es wurden überwiegend lokoregionäre Rezidive diagnostiziert, welche als Karzinose des Peritoneums, der regionären pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten oder als solider Tumor im kleinen Becken definiert sind. Darüber hinaus gab es einige wenige Fälle, welche bei unauffälligem Lokalbefund eine distante Metastasierung des

Ovarialkarzinoms aufwiesen. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Gruppe beträgt 34,0 Monate.

Gruppe der Patientinnen ohne Rezidiv (n=32)

Diese Gruppe besteht aus Patientinnen welche bis zum Stichtag des 01.04.2020 lebten, in Nachsorge waren und in dieser Zeit kein Rezidiv bekamen. Durch regelmäßige klinische, sonographische, histologische, zytologische oder radiologische Untersuchungen wurde das Wiederauftreten des Karzinoms ausgeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Gruppe beträgt 51,5 Monate.

2.3 Einteilung der Studiengruppen *platinsensitives Rezidiv* und *platinresistentes Rezidiv*

Für die Ermittlung von Risikofaktoren für ein platinresistentes Rezidiv wurde innerhalb der *Rezidiv*-Gruppe (n= 102) eine Unterteilung in platinsensitive und platinresistente Rezidive vorgenommen, welche sich an die Definition der S3-Leitlinie anhand des PFI hält.

Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv (n= 75)

- Primäres Ansprechen auf eine adjuvante oder neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie
- Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss dieser Chemotherapie (platinfreies Intervall >6 Monate)
- Ausnahme: Patientinnen, die primär keine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben gelten unabhängig vom zeitlichen Intervall als platinsensitiv

Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv (n= 27)

- Primäres Ansprechen auf eine adjuvante oder neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie, Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss dieser Chemotherapie (platinfreies Intervall <6 Monate)

- kein primäres Ansprechen oder Progress innerhalb von vier Wochen nach Abschluss der primären Chemotherapie (platinrefraktär)

Bei neoadjuvant Therapierten wurde das platinfreie Intervall ebenfalls ab der letzten Gabe des Regimes berechnet. In manchen Fällen wurden drei Zyklen neoadjuvant verabreicht, gefolgt von einer Intervalloperation und Komplettierung mit drei weiteren Zyklen, wobei die letzte Gabe der Komplettierung für die PFI-Berechnung verwendet wurde.

2.4 Definition und Einteilung der untersuchten Variablen

Im Folgenden wird genauer auf die untersuchten personen-, tumor- oder therapiebezogenen Variablen und ihre Definitionen für diese Arbeit eingegangen.

2.4.1 Datum der Erstdiagnose

Dieses Datum entspricht dem Datum der Operation, infolge derer histopathologisch die Diagnose eines Ovarialkarzinoms gestellt wurde.

2.4.2 Ereigniszeitanalysen

Das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die Nachbeobachtungszeit (*follow-up time*) wurden vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des letzten Vitalstatus (Ende der Beobachtung) bzw. bei verstorbenen Patientinnen bis zum Todesdatum berechnet.

Das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS) wurde ab der Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Rezidivs berechnet, welches der Akte entnommen wurde. Bei Patientinnen, welche kein Rezidiv bekamen, entspricht das PFS dem OS.

Das Überleben nach dem Rezidiv (*post-progression survival*, PPS) wurde vom Datum des ersten Rezidivs bis zum Ende der Beobachtung bzw. bei verstorbenen Patientinnen bis zum Todesdatum berechnet.

2.4.3 Tumorstadium

Die Dokumentation des Tumorstadium wurde nach den Kriterien der FIGO-Klassifikation vorgenommen und stimmt mit der aktuellen, oben beschriebenen Stadieneinteilung überein.

2.4.4 Histologie

Die histopathologische Diagnostik mit Bestimmung des Karzinom-Typs erfolgte durch das pathologische Institut der Universitätsklinik Tübingen. In der Auswertung wurden folgende histologische Typen unterschieden:

- High-grade seröses Adenokarzinom
- Low-grade seröses Adenokarzinom
- Endometrioides Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Klarzelliges Adenokarzinom
- Gemischtzelliges Adenokarzinom

2.4.5 Nodalstatus/ regionäre Lymphknotenmetastasen

In diese Variable sind regionäre Lymphknoten eingegangen, welche bei der Primäroperation entnommen wurden. Die histopathologisch untersuchten Lymphknoten wurden in tumorfreie (pN0) und -befallene Lymphknoten (pN1) unterschieden. Für Letztere wurde in einer zweiten Variable außerdem nach der Region der lymphogenen Metastase aufgeschlüsselt (pelvine, paraaortale oder beides). Patientinnen, welche im Rahmen der zytoreduktiven Operation keine Lymphonodektomie bekamen, wurden mit „NX“ markiert.

2.4.6 Grading, Tumorbefall von Lymphbahnen und Blutgefäßen

Das Grading nach UICC-Kriterien sowie die histopathologische Untersuchung der Lymphbahnen (pL0 oder pL1) und Blutgefäßen (pV0 oder pV1) auf Invasion durch Tumorzellen wurde ebenfalls vom pathologischen Institut übernommen. Bei fehlender Befundung wurde „GX“, bzw. „LX“ oder „VX“ dokumentiert.

2.4.7 Stadiengerechte Primärtherapie

Zur gemeinsamen Beurteilung der operativen und systemischen Primärtherapie wurden vier Gruppen gebildet:

- stadiengerechte Therapie (OP und Chemotherapie)
- stadiengerechte Operation und unvollständige oder keine Chemotherapie
- Unvollständige Operation und stadiengerechte Chemotherapie
- Unvollständige oder keine Operation und Chemotherapie

Die erste Gruppe schließt Patientinnen ein, welche entsprechend der S3-Leitlinie therapiert wurden; laut Goldstandard bestehend aus Operation und Chemotherapie. Als komplette Operation wurde eine stadiengerechte Staging-Operation (siehe 2.4.9) gewertet; fehlten einzelne Resektionen (z.B. die Omentektomie) galt die OP als inkomplett. Stattgehabte Operationsschritte in früheren OPs wurden berücksichtigt und folglich als vollständig gewertet. Als komplette Chemotherapie wurde die adjuvante oder neoadjuvante Gabe von 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel alle drei Wochen oder von 6 bis 12 Zyklen Carboplatin alle zwei Wochen gewertet.

Im Stadium IA G1 wird im Anschluss an die OP keine Chemotherapie empfohlen (siehe 1.12.3), weshalb diese Fälle auch ohne CTX in die erste Gruppe eingeschlossen wurden.

2.4.8 Primäre zytoreduktive OP und adjuvante CTX (PDS) versus neoadjuvante CTX und Intervalldebulking (NACT-IDS)

In dieser Variable wurde die primäre zytoreduktive OP und adjuvante CTX (PDS, *primary debulking surgery*) mit der neoadjuvante CTX und einem Intervalldebulking (NACT-IDS, *neoadjuvant chemotherapy- interval debulking surgery*) verglichen. Dafür wurden lediglich Patientinnen eingeschlossen, welche eine komplette Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel oder 6-12 Zyklen Carboplatin) sowie eine stadiengerechte zytoreduktive Operation erhalten hatten.

2.4.9 Operation

- Stadiengerechte Operation

Zum Vergleich der Patientinnen hinsichtlich ihrer operativen Therapie wurden sie nach dem Umfang ihrer Staging-Operation gruppiert. Dazu wurde unterschieden, ob folgende Kriterien zum Umfang dieser Operation der AMWF S3-Leitlinie (Version 3.0, Januar 2019) eingehalten wurden (*stadiengerecht*) oder ob Resektionsschritte fehlten (*nicht stadiengerecht*; siehe Einleitung unter 1.12.2):

- Adnexektomie beidseits
- Hysterektomie
- Omentektomie
- Appendektomie bei muzinösen Karzinomen

Unter 1.12.2 wurde beschrieben, dass die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine systematische Lymphonodektomie je nach FIGO-Stadium, Resektions- und Nodalstatus variiert. Deshalb wurde sie in dieser Auswertung nicht als Kriterium vorausgesetzt.

Wenn Patientinnen zu einem früheren Zeitpunkt bereits einen der aufgeführten Operationsschritte hatten (z.B. Hysterektomie), wurde dieser mitgerechnet.

- Lymphonodektomie

Folgende Gruppen wurden eingeteilt, um die Bedeutung der Lymphonodektomie (LNE) zu untersuchen:

- Systematische LNE von pelvinen und paraaortalen Lymphknoten
- Pelvine LNE
- Paraaortale LNE
- Lymphknoten-Sampling von auffälligen Lymphknoten (*bulky nodes*) pelvin oder paraaortal
- Keine LNE

Die letzten vier Gruppen wurden in einer zweiten Variable zu „keine systematische LNE“ zusammengefasst.

- Residualtumor

Die Angabe zum Residualtumor wurde den Operationsberichten entnommen. Die R-Klassifikation erfolgt nach UICC und wird rein aus klinischer Perspektive durch den Operateur bestimmt. Folgende Gruppen wurden dokumentiert:

- R0: kein Residualtumor (makroskopische Komplettresektion)
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor
- RX: Resektionsstatus unbekannt

Als R0 beurteilte Fälle dieses Kollektivs sind aufgrund der ausschließlich klinischen Definition des Resektionsstatus nicht sicher mikroskopisch tumorfrei. Deshalb wurde in einer zweiten Variable zwischen makroskopischer Tumorfreiheit (R0 und R1) und makroskopischem Tumorrest (R2) unterschieden.

- Diagnosesicherung mittels operativer Intervention

In einigen Fällen erfolgte bei unklarem Befund im Adnex-Bereich ohne weitere suspekte Parameter (z.B. Aszites), bei dringendem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom oder bei fraglichem Erreichen einer maximalen Zytoreduktion eine Operation zur histologischen Sicherung und zur Abklärung der Operabilität. Meist erfolgte dies per Laparoskopie (LSK), manchmal per explorativer Längslaparotomie (LLAP).

Diese Eingriffe wurden in folgenden Gruppen dokumentiert:

- Diagnostische Operation (LSK oder LLAP)
- Keine diagnostische Operation

2.4.10 Initiale Peritonealkarzinose

Auf Basis der Operationsberichte wurde dokumentiert, ob die Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und vor Beginn der operativen oder systemischen Therapie einen Karzinombefall des Peritoneums hatten.

2.4.11 Systemische Therapie

Das übliche Standardschema der Chemotherapie sieht entsprechend der S3-Leitlinie eine Kombinationstherapie von Carboplatin AUC5 sowie 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle drei Wochen (q3w) für sechs Zyklen vor. Eine Monotherapie mit Carboplatin (z.B. AUC2) alle zwei Wochen (q2w) für 6-12 Zyklen gilt ebenfalls als leitliniengerecht. Teilweise wurde die Dosis der Zytostatika im Verlauf z.B. auf Grund stattgehabter Nebenwirkungen reduziert, beispielsweise die Paclitaxel-Dosis auf 140 mg/m² KOF.

- Adjuvante Chemotherapie

Zur Beurteilung der adjuvanten zytostatischen Therapie wurden folgende Gruppen gebildet:

- 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel q3w (vollständig)
- 1-5 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel q3w
- 6-12 Zyklen Carboplatin q2w (vollständig)
- 1-5 Zyklen Carboplatin q2w
- Andere Zytostatika-Kombinationen
- Vollständige neoadjuvante Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin/ Paclitaxel q3w oder 6-12 Zyklen Carboplatin q2w)
- Keine Chemotherapie

- VEGF-Antikörper Bevacizumab

Wenn in der adjuvanten systemischen Therapie der VEGF-Antikörper Bevacizumab verabreicht wurde, erfolgte dies stets in einer Dosierung von 15 mg/m² KOF.

- Min. 15 Gaben
- 2-14 Gaben
- Keine Bevacizumab-Therapie
- Unklar

2.4.12 Sonstige Malignome

Es wurden weitere diagnostizierte maligne Erkrankungen der Patientinnen erfasst. Deren Diagnosezeitpunkt konnte vor oder nach der Erstdiagnose (ED) des EOC liegen.

Es wurde außerdem dokumentiert, wenn die Malignome innerhalb von zwei Monaten vor oder nach der Ovarialkarzinom-Diagnose diagnostiziert wurden (synchrone Malignome). Alle anderen Malignome wurden als metachron bezeichnet.

2.4.13 BRCA-Mutationen

Die Befunde der genetischen Untersuchung auf somatische oder hereditäre BRCA-Mutationen wurden den Akten entnommen. Folgende Gruppierung wurde vorgenommen:

- BRCA-Mutation: nachgewiesene somatische oder hereditäre Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens
- Keine BRCA-Mutation: somatische oder hereditäre Mutation von BRCA1- und BRCA2-Gen ausgeschlossen
- Kein Befund

2.4.14 Tumormarker CA-125

- Prätherapeutisches CA-125

In dieser Variable wurde der prätherapeutische CA-125-Wert dokumentiert, welcher vor Beginn der operativen oder systemischen Therapie bestimmt wurde. Zum Vergleich der Gruppen wurde der gängige Cut-Off-Wert von 35 U/ml für suspekta Befunde berücksichtigt.

- Posttherapeutisches CA-125

Hier wurde dokumentiert, wenn nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie erneut ein CA-125-Wert bestimmt wurde.

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Datenauswertung wurde das Programm *SPSS Statistics* (Version 27.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp. 2020) verwendet.

Zur Bestimmung des Überlebens wurde unter Berücksichtigung der zensierten Daten die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Um die prozentuale Häufigkeit der aufgetretenen Rezidive in den verschiedenen Ausprägungen bzw. Subgruppen der unabhängigen Variablen zu bestimmen, wurde in 3.2 jeweils die Rezidivrate berechnet, indem die Anzahl der Patientinnen mit Rezidiv in dieser Subgruppe (z.B. FIGO-Stadium I) durch die Gesamtheit dieser Subgruppe geteilt wurde (siehe Zeilenprozentage in den Ergebnistabellen). Dasselbe Vorgehen wurde in 3.3 zur Bestimmung der Platinresistenz-Rate angewendet.

2.5.1 Signifikanztests

Bei einer ausreichenden Fallzahl wurde ein Signifikanzwert (p-Wert) angegeben. Je nach Skalenniveau und Verteilung der Daten wurden folgende Signifikanztests verwendet:

Vergleich des medianen Überlebens

- Log-Rank-Test

Nominale und ordinale Variablen

- Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test)
- ≤ 5 Fälle in einer Zelle: exakter Fisher-Test

Metrische Variablen

- Parametrisch
 - 2 unabhängige Gruppen: Students t-Test
 - > 2 unabhängige Gruppen: ANOVA
- Nicht parametrisch
 - 2 unabhängige Gruppen: Mann-Whitney-U-Test
 - > 2 unabhängige Gruppen: Kruskal-Wallis-Test

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

2.5.2 Logistische Regression zur Bestimmung von Odds Ratios

Bei Signifikanz in den zuvor genannten Tests und bei ausreichender Fallzahl pro Zelle wurden Odds Ratios (OR) mit dem Endpunkt *Rezidiv* bzw. *platinresistentes Rezidiv* mittels binärer logistischer Regressionen bestimmt. Dieser Wert gibt das Verhältnis der Erkrankungs-Chance der Gruppe mit einem Risikofaktor (z.B. High-grade seröse Histologie) zu der Erkrankungs-Chance einer Gruppe ohne diesen Risikofaktor an (z.B. andere Histologie).

Das 95%-ige Konfidenzintervall (95%-KI), der Signifikanzwert sowie die Referenzkategorie (Ref.) für die logistische Regression sind jeweils angegeben.

2.5.3 Stratifizierte Auswertung nach FIGO-Stadium

Zusätzlich wurde bei Variablen mit signifikanten Unterschieden das FIGO-Stadium als Schicht ausgewertet, um eine Beeinflussung durch diesen Faktor zu untersuchen. Dafür wurden das Stadium I und II sowie Stadium III und IV zusammengefasst. Bei ausreichender Fallzahl ist für jede der beiden Schichten (FIGO I u. II sowie FIGO III u. IV) ein Signifikanzwert angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Merkmale der Studiengruppen *Rezidiv* und *kein Rezidiv*

Tabelle 1: Merkmale des Gesamtkollektivs (SD= Standardabweichung; HGSC= High-grade seröses Ovarialkarzinom; AC= Adenokarzinom; CTX= Chemotherapie; PDS= primäre zytoreduktive OP mit adjuvanter Chemotherapie; NACT-IDS= Neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalldebulking)

	Kein Rezidiv		Rezidiv		Gesamt n	
	Mean	SD	Mean	SD		
Erkrankungsalter (Jahre)	58,6	16,2	62,1	11,0	134	134
	n	%	n	%		
FIGO-Stadium						134
• I	13	40,6	3	2,9	16	
• II	3	9,4	3	2,9	6	
• III	13	40,6	77	75,5	90	
• IV	3	9,4	19	18,7	22	
Histologie						134
• HGSC	19	59,4	86	84,4	105	
• Endometrioides AC	6	18,7	3	2,9	9	
• LGSC	1	3,1	3	2,9	4	
• Muzinöses AC	3	9,4	1	1,0	4	
• Klarzelliges AC	3	9,4	4	3,9	7	
• Gemischtzelliges AC	0	0,0	5	4,9	5	
Grading						134
• G1	8	25,0	4	3,9	12	
• G2	3	9,4	1	1,0	4	
• G3	21	65,6	97	95,1	118	
Nodalstatus						134
• pN0	22	68,7	41	40,2	63	
• pN1	10	31,3	52	51,0	62	
• NX	0	0,0	9	8,8	9	
Primäre Fernmetastasen						134
• cM0	29	90,6	83	81,4	112	
• cM1	3	9,4	19	18,6	22	
BRCA 1/2- Mutation						134
• Wildtyp	12	37,5	51	50,0	63	
• Mutation	4	12,5	17	16,7	21	
• Kein Befund	16	50,0	34	33,3	50	

	Kein Rezidiv		Rezidiv		Gesamt n	
	Median	Min./ Max.	Median	Min./ Max.		
CA-125 prätherapeutisch (U/ml)	92,0	3/ 2800	443,5	7/ 32336	127	134
• Kein Befund	3		4		7	
	n	%	n	%		
Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie						134
• Stadiengerecht (OP und CTX)	24	75,0	88	86,3	112	
• Nicht stadiengerecht (OP o. CTX o. beides)	8	25,0	14	13,7	22	
PDS vs. NACT-IDS						134
• PDS	21	65,6	58	56,9	79	
• NACT-IDS	1	3,1	30	29,4	31	
• Nicht zuzuordnen	10	31,3	14	13,7	24	
Residualtumor						134
• R0	31	96,9	68	66,7	99	
• R1	0	0,0	24	23,5	24	
• R2	0	0,0	9	8,8	9	
• RX	1	3,1	1	1,0	2	
Bevacizumab adjuvant (FIGO III u. IV)						112
• Min. 15 Gaben	7	43,8	25	26,0	32	
• 2-14 Gaben	2	12,5	25	26,0	27	
• Keine	6	37,6	43	44,9	49	
• Fehlende Werte	1	6,1	3	3,1	4	
	Median	Min./ Max.	Median	Min./ Max.		
CA-125 posttherapeutisch (U/ml)	8,0	3/ 28	12,5	2/ 1347	75	134
• Kein Befund	13		46		59	

3.2 Vergleich der Studiengruppen *Rezidiv* und *kein Rezidiv*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der beiden Studiengruppen *Rezidiv* und *kein Rezidiv* in Bezug auf diverse Parameter dargestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit (Follow-Up) der 134 Patientinnen betrug 39 Monate.

3.2.1 Übersicht Studiengruppen

Tabelle 2: Übersicht Studiengruppen

	n	%
Rezidiv	102	76,1
Kein Rezidiv	32	23,9
Gesamt	134	

Die Rezidivrate des Kollektivs von 134 Patientinnen betrug 76,1%.

3.2.2 Ereigniszeitanalysen

Tabelle 3: Ereigniszeitanalysen der Studiengruppen "Rezidiv" und "kein Rezidiv"

	Kein Rezidiv		Rezidiv		p-Wert (Log-Rank-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
Nachbeobachtungszeit (Monate)	51,5	39/73	34,0	6/68	<0,001
Gesamtüberleben (Monate)	-	-	34,0	6/68	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	-	-	14,0	2/56	
Gesamt n	32		102		

Für den Einschluss in die *kein Rezidiv*-Gruppe bestand das Kriterium, dass die Patientinnen bis zum Stichtag (01.04.2020) in Nachsorge und am Leben waren.

Somit gibt es in dieser Gruppe per Definition keine Todesfälle, weshalb für diese Gruppe kein medianes Gesamtüberleben angegeben werden kann.

In der *Rezidiv*-Gruppe verstarben 67 Patientinnen, bei 16 erfolgte die Nachbeobachtung nach der Rezidiv-Diagnose nicht bis zum Stichtag. 19 Patientinnen waren bis zum Ende der Datenerfassung in Nachsorge. Das mediane Gesamtüberleben betrug 34 Monate.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der *Kein Rezidiv*-Gruppe ist mit 51,5 Monaten 3,7-fach länger als die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv (PFS 14,0 Monate), weshalb ein Rezidiv mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

3.2.2.1 Gesamtüberleben

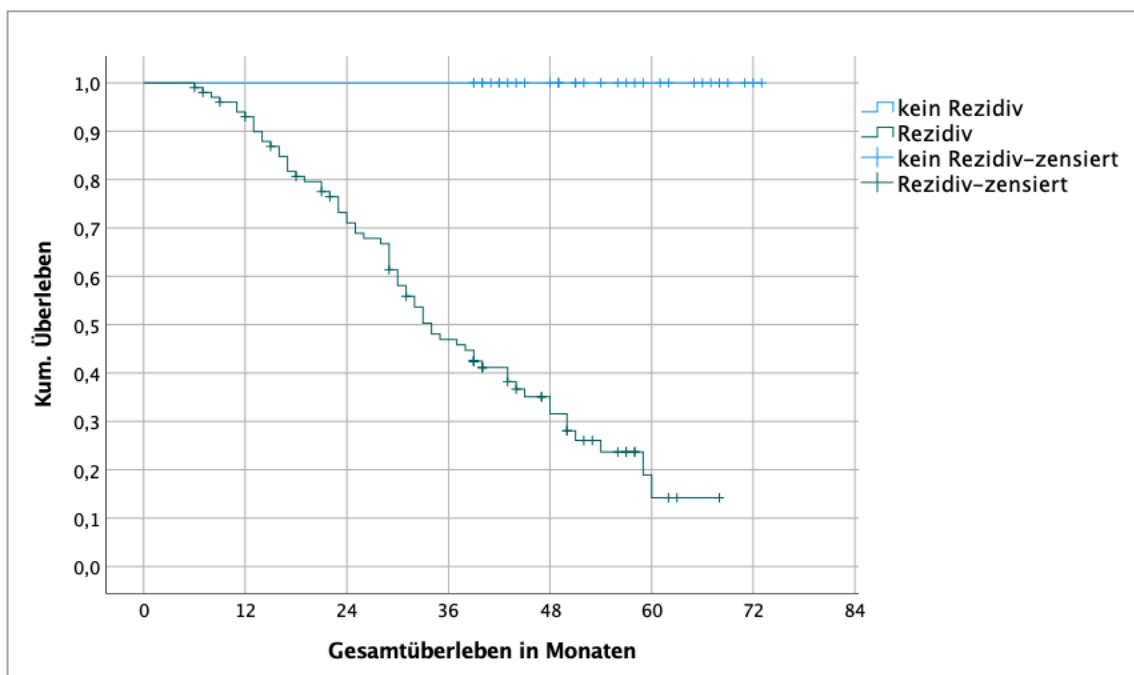


Abbildung 10: Gesamtüberleben der Studiengruppen "Rezidiv" (n=102, davon 35 zensiert) und "kein Rezidiv" (n=32, davon 32 zensiert)

In der *Rezidiv*-Gruppe betrug das mediane Gesamtüberleben 34,0 Monate, das 1-Jahres-Überleben 93,0% und das 3-Jahres-Überleben 45,8%. Fünf Jahre nach Erstdiagnose lebten noch 14,2% der Rezidiv-Patientinnen.

Alle 32 Patientinnen der *kein Rezidiv*-Gruppe lebten bis zum Ende der Datenerfassung.

3.2.2.2 Progressionsfreies Überleben

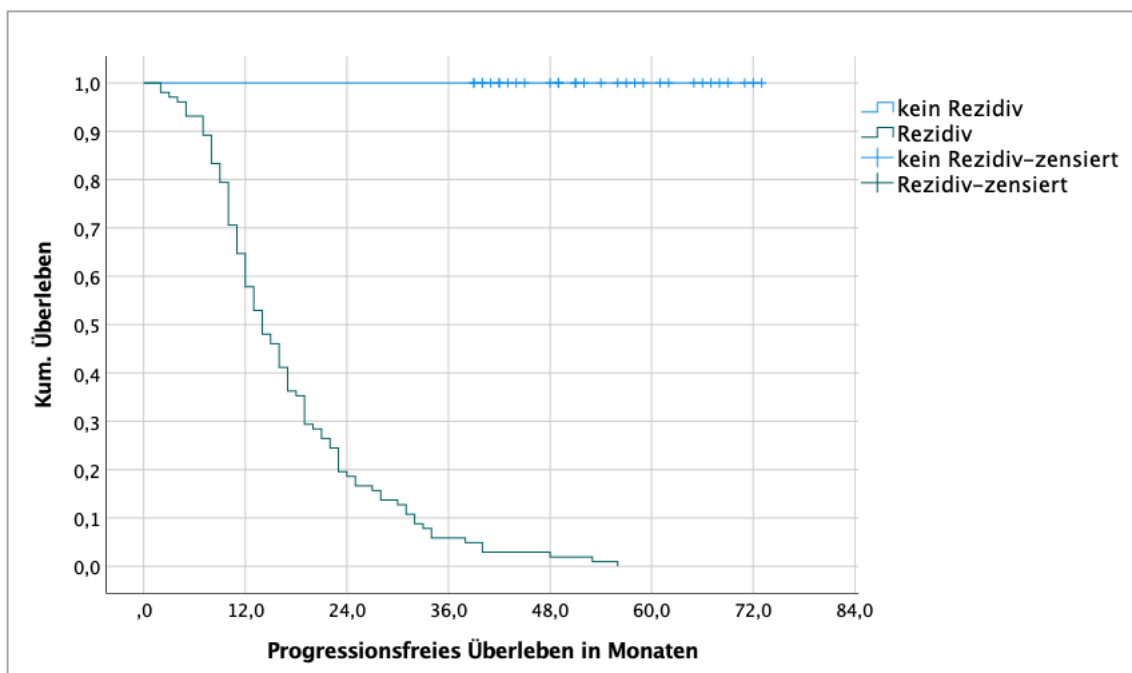


Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben der Rezidiv-Gruppe (n=102, davon 0 zensiert) und kein Rezidiv-Gruppe (n= 32, davon 32 zensiert)

Das mediane progressionsfreie Überleben der Rezidiv-Gruppe betrug 14,0 Monate. Das 1-Jahres-PFS lag bei 57,8%. Somit bekamen 42,2% der Patientinnen ihr Rezidiv bereits im ersten Jahr nach der Erstdiagnose. Innerhalb von zwei Jahre nach ED wurden 81,4% aller Rezidive diagnostiziert (2J-PFS= 18,6%). Drei Jahre nach ED waren 95,1% der Rezidivfälle bekannt und noch 4,9% (n=5) der Gruppe rezidivfrei.

3.2.2.3 Überleben nach dem Rezidiv (*post-progression survival*)

Tabelle 4: Medianes *post-progression survival* der Rezidiv-Gruppe

	Rezidiv	
	Median	Min./Max.
Überleben nach Rezidiv (Monate)	16,0	0/49
Gesamt n	102	

In der Rezidiv-Gruppe (n= 102) betrug das mediane Überleben nach dem Auftreten des Rezidivs 16 Monate.

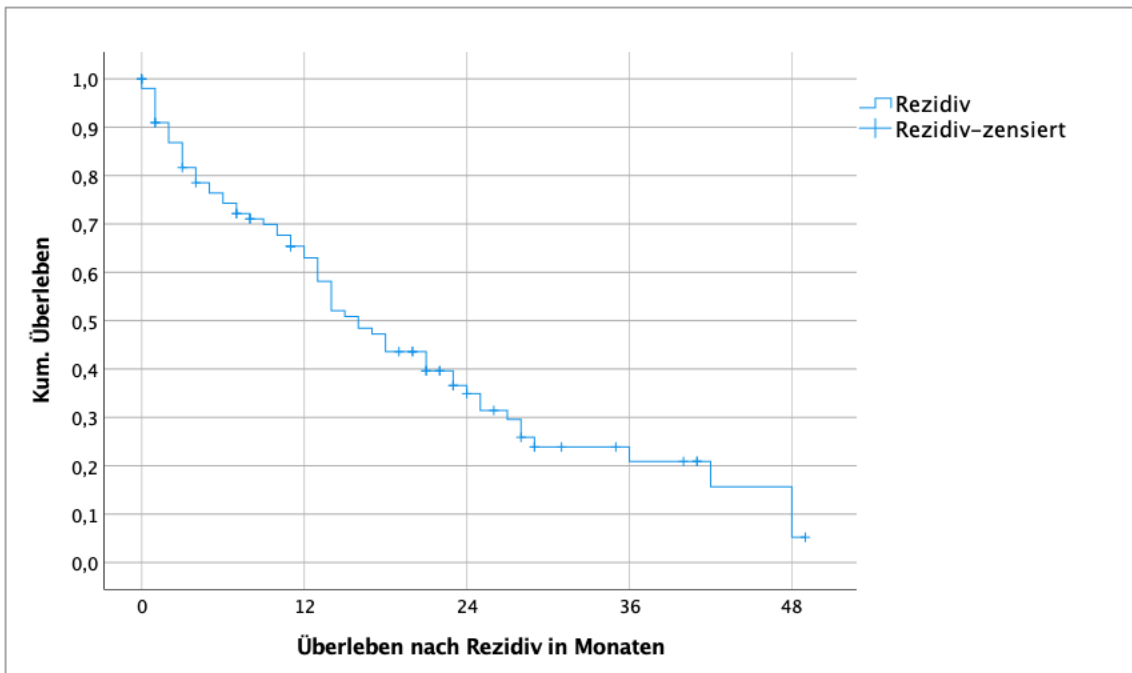


Abbildung 12: Überleben nach dem Rezidiv (n=102, davon 35 zensiert)

Ein Jahr nach Auftreten des Rezidivs waren 63,0% der Rezidiv-Patientinnen am Leben, nach zwei Jahren 34,9% und nach drei Jahren 20,9%. Somit verstarben 79,1% der Patientinnen innerhalb von drei Jahren nach der Rezidivdiagnose.

3.2.3 FIGO-Stadium

Tabelle 5: Detaillierte Deskription der FIGO-Stadien

FIGO-Stadium	Kein Rezidiv		Rezidiv		Gesamt n
	n	%	n	%	
IA	8	25,0	0	0,0	8
IB	0	0,0	0	0,0	0
IC	5	15,5	3	2,9	8
IIA	2	6,3	0	0,0	2
IIB	1	3,1	3	2,9	4
IIIA	2	6,3	6	5,9	8
IIIB	2	6,3	10	9,8	12
IIIC	9	28,1	61	59,9	70
IVA	1	3,1	5	4,9	6
IVB	2	6,3	14	13,7	16
Gesamt	32	100,0	102	100,0	134

Patientinnen ohne Rezidiv hatten bei Erstdiagnose 50,0% (n= 16) ein Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I oder II, die andere Hälfte befand sich in höheren Stadien. Der Großteil der Patientinnen die ein Rezidiv bekamen, hatte ursprünglich ein Karzinom im Stadium III oder IV (94,1%; n= 96), lediglich 6 (5,9%) von ihnen wurden in niedrigeren Stadien diagnostiziert. Aufgrund der geringen Fallzahlen in FIGO I und II werden diese beiden Stadien in Tabelle 6 gemeinsam betrachtet.

Tabelle 6: FIGO-Stadien zusammengefasst mit Odds Ratios (Ref.= Referenzkategorie; KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

FIGO-Stadium		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.
I u. II	n	16	6	22	<0,001	Ref.		
	%	72,7	27,3					
III	n	13	77	90		15,8	5,2-47,8	<0,001
	%	14,4	85,6					
IV	N	3	19	22		16,9	3,6-78,6	<0,001
	%	13,6	86,4					
Gesamt n		32	102	134				

Die Rezidivrate (RR) betrug in den Stadien I und II 27,3% (n= 6), im Stadium III 85,6% (n=77) und Stadium IV 86,4% (n=19). Im Stadium IV war die RR mehr als dreimal so groß wie im Stadium I u. II. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FIGO-Stadium und dem Rezidivaufreten ($p < 0,001$).

Im Stadium III ist die Chance ein Rezidiv zu entwickeln im Vergleich zu Stadium I und II 15,8-fach erhöht (95%-KI 5,2-47,8). Im Stadium IV ist die Chance 16,9-fach erhöht (95%-KI 3,6-78,6). Die Größe des jeweiligen Konfidenzintervalls deutet auf eine begrenzte Validität dieser beiden Werte hin.

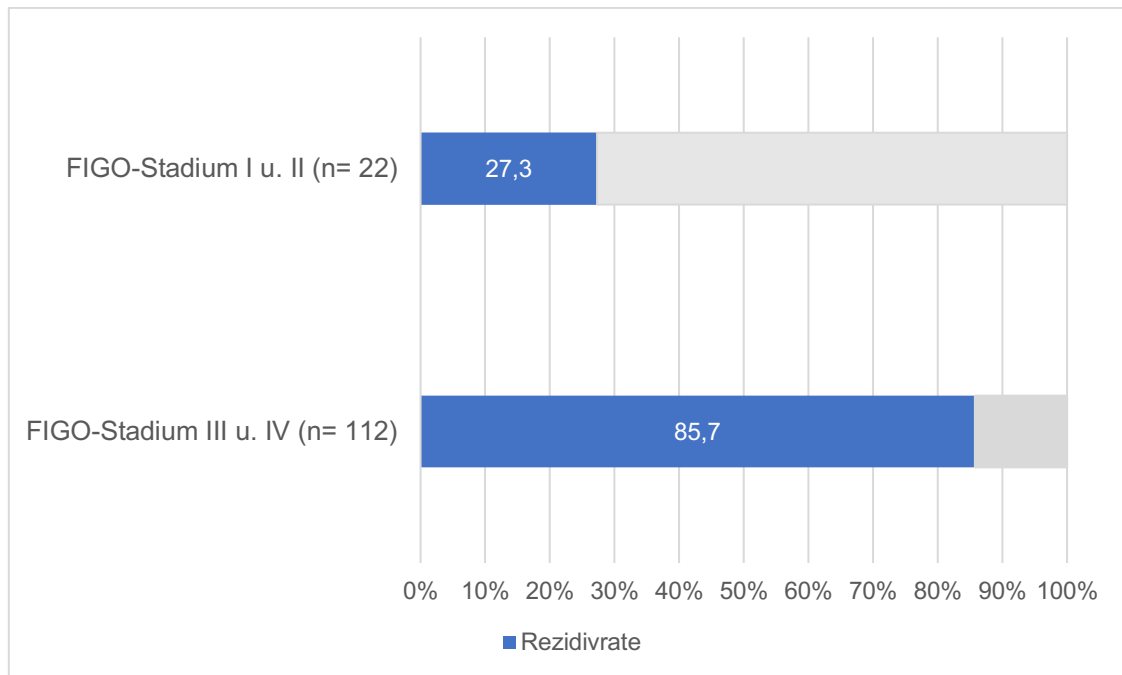


Abbildung 13: Rezidivrate in Prozent im FIGO-Stadium I u. II bzw. III u. IV

Abbildung 13 stellt die Rezidivrate in den Stadien I und II (27,3%; Gesamt n= 22) sowie III und IV (85,7%; Gesamt n= 112) dar.

3.2.3.1 Überleben der *Rezidiv*-Gruppe in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Tabelle 7: Gesamtüberleben (OS) der *Rezidiv*-Gruppe nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Rezidiv		Gesamt n	p-Wert (Log- Rank -T.)
	OS (Monate)			
	Median	Min./Max.		
I u. II	43	6/ 63	6	0,680
III	34	6/ 62	77	
IV	30	7/ 68	19	
Gesamt n			102	

In der Gruppe der *Rezidiv*-Patientinnen sank das mediane Überleben mit steigendem FIGO-Stadium. Es besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang des Tumorstadiums mit dem medianen OS ($p= 0,680$).

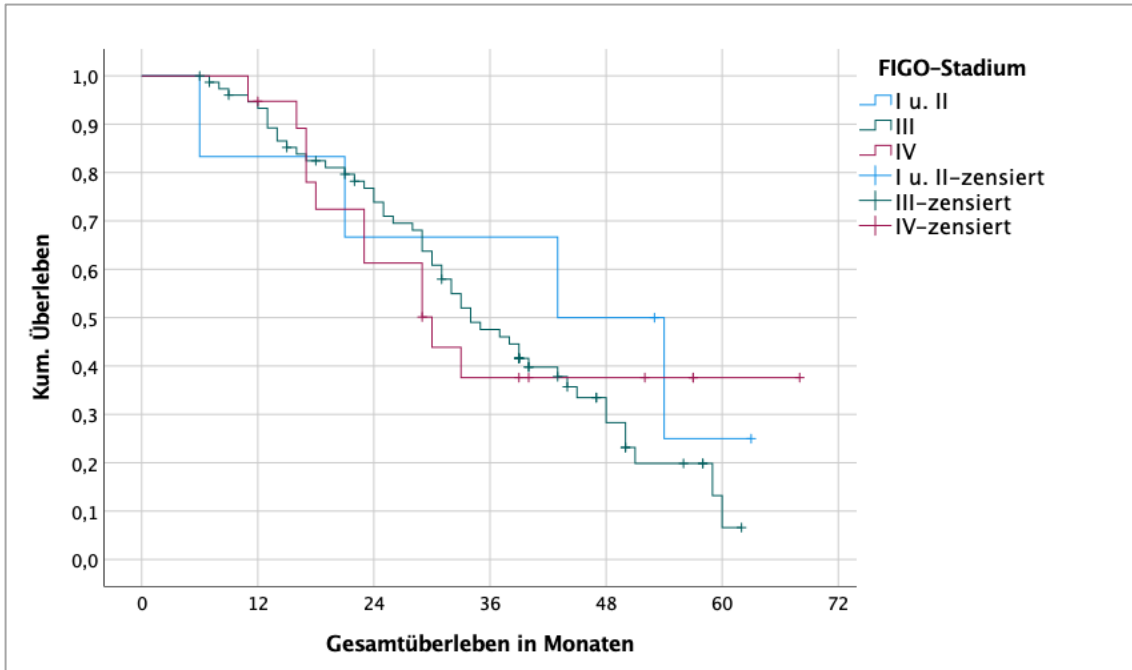


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Rezidiv-Gruppe nach FIGO-Stadium (St. I u. II n=6, davon 2 zensiert; St. III n=77, davon 25 zensiert; St. IV n=19, davon 8 zensiert)

Das 3-Jahres-Überleben der *Rezidiv*-Gruppe betrug im FIGO-Stadium I und II 66,7%, im Stadium III 47,5% und im Stadium IV 37,6%. Fünf Jahre nach der ED lebten im Stadium I und II noch 25,0% und im Stadium III 6,6%. In der FIGO IV-Gruppe trat der letzte bekannte Todesfall 33 Monate nach der ED auf, die verbliebenen fünf Fälle sind zensiert.

3.2.4 Histologie

Tabelle 8: Histologie detailliert (AC= Adenokarzinom; EOC= epitheliales Ovarialkarzinom)

	Kein Rezidiv		Rezidiv		Gesamt n
	n	%	n	%	
HGSC	19	59,4	86	84,4	105
Endometrioides AC	6	18,7	3	2,9	9
Low-grade seröses AC	1	3,1	3	2,9	4
Muzinöses AC	3	9,4	1	1,0	4
Klarzelliges AC	3	9,4	4	3,9	7
Gemischtzelliges AC	0	0,0	5	4,9	5
Gesamt	32	100,0	102	100,0	134

Der häufigste histologische Subtyp war in beiden Gruppen das HGSC; 59,4% (n= 19) in der *Kein Rezidiv*- und 84,4% (n= 86) in der *Rezidiv*-Gruppe. Bei Patientinnen die kein Rezidiv entwickelten wurden häufiger endometrioides AC diagnostiziert (18,7%; n= 6), während diese nur 2,9% der Histologien unter Rezidiv-Patientinnen ausmachten (n= 3). In allen Fällen von gemischtzelligen AC trat ein Rezidiv auf (n= 5). Abgesehen vom HGSC war die Fallzahl der übrigen histologischen Typen sehr gering, weshalb kein Signifikanzwert angegeben wird und diese in Tabelle 9 gesammelt ausgewertet werden.

Tabelle 9: Histologie zusammengefasst mit Odds Ratio (HGSC= High-grade seröses Adenokarzinom; EOC= epitheliales Ovarialkarzinom; KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.	
HGSC	n	19	86	105	0,004	3,7	1,5-8,9	0,004	
	%	18,1	81,9						
Andere EOC	n	13	16	29		Ref.			
	%	44,8	55,2						
Gesamt n		32	102	134					

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Histologie und dem Rezidivaufreten (p= 0,004): Die RR war unter HGSC-Patientinnen verglichen mit den restlichen Histologien gemeinsam betrachtet deutlich höher. 81,9% (n= 86) der High-grade serösen Karzinome rezidierten im Verlauf. Für andere epitheliale Ovarialkarzinome betrug die RR 55,2% (n= 16).

Patientinnen mit einem HGSC hatten 3,7-fach höhere Odds für ein Rezidiv als jene mit anderen epithelialen Karzinomen (95%-KI 1,5-8,9).

3.2.4.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung

Tabelle 10: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der Histologie (HGSC= High-grade seröses Adenokarzinom; EOC= epitheliales Ovarialkarzinom; *= aufgrund geringer Fallzahl kein Signifikanzwert angegeben)

Schicht	Histologie		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO I u. II	HGSC	n	4	1	5	*
		%	80,0	20,0		
	Andere EOC	n	12	5	17	
		%	70,6	29,4		
	Gesamt n (%)		16 (72,7)	6 (27,3)	22	-
FIGO III u. IV	HGSC	n	15	85	100	1,000
		%	15,0	85,0		
	Andere EOC	n	1	11	12	
		%	8,3	91,7		
	Gesamt n (%)		16 (14,3)	96 (85,7)	112	-
Gesamt n		32	102	134		

Es lässt sich im Gegensatz zu Tabelle 9 beobachten, dass die Rezidivrate innerhalb der Schichten jeweils für *andere EOC* höher ist als die der HGSC-Gruppe. Die RR von HGSC ist in fortgeschrittenen Stadien (III u. IV; 85,0%) mehr als viermal höher als in niedrigen Stadien (I u. II; 20,0%). Innerhalb des FIGO-Stadiums I und II ist die Fallzahl für HGSC zu gering, um einen Signifikanzwert anzugeben. Im Stadium III und IV besteht kein signifikanter Zusammenhang der Histologie mit dem Auftreten eines Rezidivs ($p= 1,000$).

3.2.5 Grading

Tabelle 11: Grading detailliert

	Kein Rezidiv		Rezidiv		Gesamt n
	n	%	n	%	
G1	8	25,0	4	3,9	12
G2	3	9,4	1	1,0	4
G3	21	65,6	97	95,1	118
Gesamt	32	100,0	102	100,0	134

Tabelle 11 zeigt, dass der Großteil der Karzinome in beiden Studiengruppen schlecht differenziert war (G3), wobei dieses Grading in der Rezidiv-Gruppe häufiger auftrat (*Kein Rezidiv* G3= 65,6% vs. *Rezidiv* G3= 95,1%). Für G1 und G2 war die Fallzahl sehr gering, weshalb kein Signifikanzwert angegeben ist und diese Fälle in Tabelle 12 zusammen ausgewertet werden.

Tabelle 12: Grading zusammengefasst (KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.
G1 u. G2	n	11	5	16	<0,001	Ref.		
	%	68,7	31,3					
G3	n	21	97	118		10,2	3,2-32,3	<0,001
	%	17,8	82,2					
Gesamt n		32	102	134				

Bei G1- und G2-Karzinomen betrug die RR 31,3% (n= 5); bei einem G3-Karzinom entwickelten 82,2% ein Rezidiv (n= 97). Somit traten Rezidive deutlich häufiger bei G3- als bei G1/G2-Karzinomen auf. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang des Gradings mit dem Rezidivaufreten ($p < 0,001$), wobei die geringe Fallzahl in der G1/G2-Gruppe beachtet werden muss.

Bei G3- Tumoren war die Rezidiv-Chance im Vergleich zu G1 und G2 10,2-fach erhöht (95%-KI: 3,2-32,3).

3.2.5.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung

Tabelle 13: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des Gradings

Schicht	Grading		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
FIGO I u. II	G1 u. G2	n	9	0	9
		%	100,0	0,0	
	G3	n	7	6	13
		%	53,8	46,2	
	Gesamt n (%)			16 (72,7)	6 (27,3)
FIGO III u. IV	G1 u. G2	n	2	5	7
		%	28,6	71,4	
	G3	n	14	91	105
		%	13,3	86,7	
	Gesamt n (%)			16 (14,3)	96 (85,7)
Gesamt n			32	102	136

Im FIGO-Stadium I und II bekamen nur Patientinnen mit G3-Karzinomen ein Rezidiv (46,2%; n= 6); alle mit G1- oder G2-Grading blieben rezidivfrei (n=9). In diesen Stadien scheint das Grading Einfluss auf das Rezidivauftreten zu haben, wobei die geringe Fallzahl die Validität limitiert und keine Angabe eines Signifikanzwerts erlaubt.

In den beiden höheren Tumorstadien ist die RR bei G3-Karzinomen zwar etwas höher (86,7%; n= 91) als bei G1 und G2 (71,4%; n= 5), der Unterschied ist aber deutlich geringer als im Stadium I und II und aufgrund der geringen Fallzahl von G1 und G2 nicht verlässlich zu bewerten.

3.2.6 Nodalstatus/ regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 14: Nodalstatus (LNE= Lymphonodektomie; KI= Konfidenzintervall; Regr.= Regression; ;
 *= trotz zytoreduktiver OP keine LNE erfolgt)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.
pN0	n	22	41	63	0,023	Ref.		
	%	34,9	65,1					
pN1	n	10	52	62		2,8	1,2-6,5	0,018
	%	16,1	83,9					
NX (keine LNE)*	n	0	9	9				
	%	0,0	100,0					
Gesamt n		32	102	134				

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang des Nodalstatus mit dem Rezidivaufreten ($p= 0,023$): Patientinnen ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (pN0) bekamen zu 65,1% ($n= 41$) ein Rezidiv, während die RR bei lymphogen metastasierten Karzinomen 83,9% ($n= 52$) betrug. Bei 9 Patientinnen wurden trotz zytoreduktiver Operation keine Lymphknoten zur histopathologischen Untersuchung entnommen.

Die Odds für ein Rezidiv erhöhten sich durch regionäre Lymphknotenmetastasen 2,8-fach (95%-KI: 1,2-6,5).

3.2.6.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung

Im Stadium I u. II gibt es per FIGO-Definition keine LK-Metastasen, bei pN1 erfolgt mindestens die Einordnung ins Stadium III. Deshalb sind in Tabelle 15 nur Patientinnen im Stadium III und IV mit bekanntem Nodalstatus (ohne NX) aufgeführt:

Tabelle 15: Nach FIGO-Stadium III und IV stratifizierte Auswertung des Nodalstatus (ohne NX; *= aufgrund geringer Fallzahl kein Signifikanzwert angegeben)

Schicht	Nodalstatus		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO III	pN0	n	5	31	36	1,000
		%	13,9	86,1		
	pN1	n	8	42	50	
		%	16,0	84,0		
	Gesamt n (%)		13 (15,1)	73 (84,9)	86	-
FIGO IV	pN0	n	1	5	6	*
		%	16,7	83,3		
	pN1	n	2	10	12	
		%	16,7	83,3		
	Gesamt n (%)		3 (16,7)	15 (83,3)	18	-
Gesamt n		16	88	104		

Betrachtet man die Stadien III und IV getrennt voneinander zeigt sich, dass im Stadium III kein Unterschied bezüglich der Rezidiv-Häufigkeit zwischen pN0 und pN1 besteht (pN0 RR 86,1%; pN1 RR 84,0%; p= 1,000). Im Stadium IV sind die RR mit 83,3% identisch. Wegen Gesamt n= 6 für pN0 ist kein Signifikanzwert angegeben.

3.2.6.2 Lokalisation der LK-Metastasen

Tabelle 16: Lokalisation der Lymphknotenmetastase (nur pN1; KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

pN1		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.	
paraaortal	n	6	11	17	0,048	Ref.			
	%	35,3	64,7						
pelvin	n	1	14	15			7,6	0,8-73,1	0,078
	%	6,7	93,3						
pelvin u. paraaortal	n	3	27	30			4,9	1,1-23,0	0,045
	%	10,0	90,0						
Gesamt n		10	53	62					

Tabelle 16 bildet die 62 Patientinnen mit positivem Nodalstatus (pN1) ab, von denen alle ein EOC im FIGO-Stadium III oder IV hatten. Die geringste Rezidivrate unter ihnen hatten jene mit paraaortalen Metastasen (64,7%; n= 11). Höher war die RR bei befallenen pelvinen (RR 93,3%; n= 14) bzw. pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (90,0%; n= 27). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen mit dem Auftreten eines Rezidivs (p= 0,048). Bei pelvinen und paraaortalen LK-Metastasen betrug das Rezidiv-OR 4,9 (95%-KI: 1,1-23,0).

3.2.7 Primäre Fernmetastasen

Tabelle 17: primäre Fernmetastasen

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
cM0	n	29	83	112	0,281
	%	25,9	74,1		
cM1	n	3	19	22	
	%	13,6	86,4		
Gesamt n		32	102	134	

16,4% des Kollektivs hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose klinisch bestimmte Fernmetastasen (n= 22). Diese Patientinnen entwickelten etwas häufiger ein Rezidiv (RR 86,4%; n= 19), als jene ohne (RR 74,1%; n= 83). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (p= 0,281).

3.2.8 Lymphangiosis carcinomatosa

Tabelle 18: Lymphangiosis carcinomatosa

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
pL0	n	23	59	82	0,142
	%	28,0	72,0		
pL1	n	8	41	49	
	%	16,3	83,7		
pLX	n	1	2	3	
	%	33,3	66,7		
Gesamt n		32	102	134	

Gruppenübergreifend hatten 37,4% aller Patientinnen deren Lymphgefäße auf eine Karzinose untersucht wurden eine Lymphangiosis carcinomatosa (pL1; n= 49); häufiger waren die Lymphgefäße frei von Karzinomzellen (pL0; 62,6%; n= 82).

83,7% (n=41) der Patientinnen mit Lymphgefäßinvasion (pL1) bekamen im Verlauf ein Rezidiv, im Vergleich zu 72,0% (n=59) der Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa (pL0). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede (p= 0,142). Bei drei Patientinnen wurden die Lymphgefäße nicht histopathologisch untersucht.

3.2.9 Venöse Angiosis carcinomatosa

Tabelle 19: Venöse Angiosis carcinomatosa

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
pV0	n	29	95	124
	%	23,4	76,6	
pV1	n	2	2	4
	%	50,0	50,0	
pVX	n	1	5	6
	%	16,7	83,3	
Gesamt n		32	102	134

96,9% derjenigen bei denen eine histopathologische Untersuchung der Venen vorgenommen wurde, hatten keine venöse Angiosis carcinomatosa (pV0; n= 124). Insgesamt wurde diese lediglich bei vier Patientinnen festgestellt. Diese Fallzahl ist nicht ausreichend, um den Einfluss auf das Rezidiv zu untersuchen.

3.2.10 Initiale Peritonealkarzinose

Tabelle 20: Initiale Peritonealkarzinose (IPC; KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.
IPC	n	14	90	104	<0,001	9,6	3,8- 24,3	<0,001
	%	13,5	86,5					
Keine IPC	n	18	12	30		Ref.		
	%	60,0	40,0					
Gesamt n		32	102	134				

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang der initialen Peritonealkarzinose mit dem Rezidivaufreten beobachtet ($p < 0,001$): 86,5% (n= 90) der Patientinnen mit initialem Befall des Peritoneums entwickelten ein Rezidiv; ohne Peritonealkarzinose war die RR weniger als halb so groß (40,0%; n= 12).

Bei initialer Infiltration des Peritoneums war die Chance für ein Rezidiv 9,6-fach erhöht (95%-KI: 3,8-24,3).

3.2.10.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung

Tabelle 21: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der initialen Peritonealkarzinose (IPC; *= aufgrund geringer Fallzahl kein Signifikanzwert angegeben)

Schicht			Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO I u. II	IPC	n	1	2	3	*
		%	33,3	66,7		
	Keine IPC	n	15	4	19	
		%	78,9	21,1		
	Gesamt n (%)		16 (72,7)	6 (27,3)	22	
FIGO III u. IV	IPC	n	13	88	101	0,192
		%	12,9	87,1		
	Keine IPC	n	3	8	11	
		%	27,3	72,7		
	Gesamt n (%)		16 (14,3)	96 (85,7)	112	
Gesamt n			32	102	134	

97,1% Patientinnen mit IPC befanden sich im FIGO-Stadium III oder IV (n=101). In beiden Tumorstadien-Schichten ist die RR mit IPC zwar höher als ohne, im Stadium I und II ist die Fallzahl mit IPC jedoch nicht ausreichend für eine Signifikanzbewertung. In den beiden höheren Stadien besteht kein signifikanter Zusammenhang der Peritonealkarzinose mit dem Rezidiv (p= 0,192).

3.2.11 BRCA 1/2-Mutation

Tabelle 22: BRCA 1/2-Mutationsstatus (Mut.= Mutation, WT= Wildtyp)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
BRCA 1/2- Mut.	n	4	17	21	1,000
	%	19,0	81,0		
BRCA 1/2 -WT	n	12	51	63	
	%	19,0	81,0		
Kein Befund	n	16	34	50	
	%	32,0	68,0		
Gesamt n		32	102	134	

Der BRCA-Mutationsstatus war von insgesamt 84 der 134 Patientinnen bekannt (62,7%); bei 21 von ihnen wurde eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen nachgewiesen (25,0%). Die RR lag sowohl in der Mutations- als auch in der Wildtyp-Gruppe bei 81,0%. Es besteht kein Zusammenhang zwischen einer BRCA-Mutation und dem Rezidivaufreten ($p= 1,000$).

3.2.12 Alter bei Erstdiagnose

Tabelle 23: Alter bei Erstdiagnose

	Kein Rezidiv		Rezidiv		p-Wert (Students-T-T.)
	Mean	SD	Mean	SD	
Erkrankungsalter (Jahre)	58,6	16,2	62,1	11,0	0,131
Gesamt n	32		102		

Patientinnen, die ein Rezidiv entwickelten, waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Durchschnitt 3,5 Jahre älter (62,1 vs. 58,6 Jahre). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,131$).

Tabelle 24: Alter bei Erstdiagnose gruppiert

Erkrankungsalter		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
< 60 Jahre	n	13	41	54	1,000
	%	24,1	75,9		
≥ 60 Jahre	n	19	61	80	
	%	23,9	76,1		
Gesamt n		32	102	134	

In beiden Studiengruppen waren ca. 40% zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter 60 Jahren (n= 54) und ca. 60% 60 Jahre oder älter (n= 80). Die RR war in den beiden Altersgruppen mit 75,9% (n= 41) bei den unter 60-jährigen bzw. 76,1% (n= 61) bei den über 60-Jährigen nahezu identisch. Somit scheint das Erkrankungsalter keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidiv zu haben ($p= 1,000$).

3.2.13 BMI

Tabelle 25: BMI

	Kein Rezidiv		Rezidiv		p-Wert (Students-T-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
BMI	24,6	17/ 39	24,5	17/ 44	0,868
Gesamt n	31		99		

Der BMI konnte bei 130 der 134 Patientinnen berechnet werden. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich des medianen BMI ($p= 0,868$).

3.2.14 ASA-Score

Tabelle 26: ASA-Score

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
ASA 1	n	3	8	11	0,889
	%	27,3	72,7		
ASA 2	n	24	74	98	
	%	24,5	75,5		
ASA 3	n	5	20	25	
	%	20,0	80,0		
ASA 4	n	0	0	0	
	%	0,0	0,0		
Gesamt n		32	102	134	

Mit steigendem ASA-Score nahm die RR leicht zu (ASA 1 72,7%; ASA 2 75,5%; ASA 3 80,0%). Es scheint jedoch keinen signifikanten Zusammenhang dieses Faktors mit dem Auftreten eines Rezidivs zu geben ($p=0,889$).

3.2.15 Diabetes mellitus

Tabelle 27: Diabetes mellitus (DM)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
DM	n	3	11	14	1,000
	%	21,4	78,6		
Kein DM	n	29	91	120	
	%	24,2	75,8		
Gesamt n		32	102	134	

Von den 134 Patientinnen hatten insgesamt 14 (10,4%) einen Diabetes mellitus Typ I oder II. Der Anteil mit DM war in beiden Studiengruppen ähnlich (*Kein Rezidiv* 9,4% bzw. *Rezidiv* 10,8%). Die RR bei DM betrug 78,6% ($n=11$) und 75,8% ($n=91$) ohne DM. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede ($p=1,000$).

3.2.16 Arterielle Hypertonie

Tabelle 28: Arterielle Hypertonie (aHT)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
aHT	n	12	41	53	0,838
	%	22,6	77,4		
Keine aHT	n	20	61	81	
	%	24,7	75,3		
Gesamt n		32	102	134	

Von den hier betrachteten Patientinnen hatten insg. 53 (39,5%) einen arteriellen Hypertonus. In beiden Studiengruppen waren die Anteile mit aHT ähnlich groß (*Kein Rezidiv* 37,5% bzw. *Rezidiv* 40,2%) und auch die RR war mit 77,4% (n=41) bei Hypertension bzw. 75,3% (n=61) bei Normotension vergleichbar. Somit ist kein signifikanter Zusammenhang der aHT mit dem Rezidivaufreten erkenntlich (p= 0,838).

3.2.17 Sonstige Malignome

Tabelle 29: sonstige Malignome

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
Sonstige Malignome	n	6	19	25	1,000
	%	24,0	76,0		
Keine sonstigen Malignome	n	26	83	109	
	%	23,9	76,1		
Gesamt n		32	102	134	

Bei insgesamt 25 Patientinnen aus beiden Studiengruppen wurde abgesehen vom Ovarialkarzinom ein weiteres Malignom diagnostiziert (19,5%). Die Entitäten dieser Malignome sind in Tabelle 30 aufgeführt.

3.2.17.1 Entität der sonstigen Malignome

Tabelle 30: Entität der sonstigen Malignome

Malignome		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
Mamma-Ca	n	2	12	14
	%	14,3	85,7	
Corpus uteri- Ca	n	2	4	6
	%	33,3	66,7	
Ca des GI-Trakts	n	2	0	2
	%	100,0	0,0	
Andere Malignome	n	0	3	3
	%	0,0	100,0	
Gesamt n		6	19	25

Unter den Patientinnen mit weiterem Malignom war dies in 88,0% der Fälle ein Karzinom (n=22). In mehr als der Hälfte der weiteren Malignome handelte es sich um Mamma-Karzinome (56,0%; n= 14). Unter *andere Malignome* wurden ein Basalzellkarzinom, ein Sarkom der Lendenwirbelsäule und eine akute myeloische Leukämie zusammengefasst.

Da das Mamma-Karzinom das häufigste weitere Malignom darstellt, wird es in Tabelle 31 gesondert ausgewertet:

Tabelle 31: Mamma-Ca als sonstiges Malignom

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
Mamma- Ca	n	2	12	14	0,517
	%	14,3	85,7		
Kein Mamma-Ca	n	30	90	120	
	%	25,0	75,0		
Gesamt n		32	102	134	

Die RR ist mit 85,7% (n= 12) unter Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom höher als ohne ein Karzinom der Mamma (75,0%; n= 90). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (p= 0,517).

Tabelle 32: Korrelation von Mamma-Ca und BRCA 1/2-Mutation

		Kein Mamma-Ca	Mamma-Ca	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
BRCA 1/2-Mutation	n	11	10	21	<0,001
	%	52,4	47,6		
BRCA 1/2-Wildtyp	n	60	3	63	
	%	95,2	4,8		
Gesamt n		71	13	84	

Tabelle 32 betrachtet die 84 Patientinnen des Kollektivs mit bekanntem BRCA 1/2- Mutationsstatus. Bei einer Mutation wurde bei 47,6% (n= 10) neben dem EOC auch ein Karzinom der Mamma diagnostiziert, während dies bei 4,8% (n= 3) ohne eine Mutation des Gens der Fall war (p< 0,001).

3.2.17.2 Synchron versus metachrone sonstige Malignome

Tabelle 33: synchrone und metachrone Malignome

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
synchron	n	3	6	9
	%	33,3	66,7	
metachron	n	3	13	16
	%	18,8	81,3	
Gesamt n		6	19	25

Tabelle 33 schließt lediglich die 25 Patientinnen ein, bei denen ein weiteres Malignom diagnostiziert wurde; bei 36,0% (n= 9) geschah dies innerhalb von 2 Monaten vor oder nach der ED des EOC (synchrones Malignom).

3.2.18 Endometriose

Tabelle 34: Endometriose

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
Endometriose	n	6	7	13	0,080
	%	46,2	53,8		
Keine Endometriose	n	26	95	121	
	%	21,5	78,5		
Gesamt n		32	102	134	

Insgesamt hatten 13 Patientinnen Endometriose (9,7%). Diese Fälle haben seltener ein Rezidiv bekommen (RR 53,8%) als jene ohne (RR 78,5%). Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p= 0,080$). Außerdem muss die geringe Gesamtanzahl der Endometriose-Fälle beachtet werden.

Tabelle 35: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der Endometriose

Schicht			Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
FIGO I u. II	Endometriose	n	6	1	7
		%	85,7	14,3	
	Keine Endometriose	n	10	5	15
		%	66,7	33,3	
	Gesamt n (%)			16 (72,7)	6 (27,3)
FIGO III u. IV	Endometriose	n	0	6	6
		%	0,0	100,0	
	Keine Endometriose	n	16	90	106
		%	15,1	84,9	
	Gesamt n (%)			16 (14,3)	96 (85,7)
Gesamt n			32	102	134

Tabelle 35 zeigt, dass im Stadium I u. II bei Endometriose weniger Rezidive auftraten (RR 14,3%) als ohne diese Erkrankung (RR 33,3%). Im Stadium III und IV bekamen hingegen alle sechs Endometriose-Patientinnen ein Rezidiv. Wegen

der geringen Fallzahlen bei FIGO I u. II und Endometriose bzw. Stadium III u. IV und Endometriose ist kein Signifikanzwert angegeben.

Tabelle 36: Korrelation von Endometriose und Histologie (AC= Adenokarzinom; EOC= epitheliales Ovarialkarzinom)

	Keine Endometriose		Endometriose		Gesamt n
	n	%	n	%	
High-grade seröses AC	101	83,5	4	30,8	105
Endometrioides AC	4	3,3	5	38,4	9
Low-grade seröses AC	3	2,5	1	7,7	4
Muzinöses AC	4	3,3	0	0,0	4
Klarzelliges AC	5	4,1	2	15,4	7
Gemischtzelliges AC	4	3,3	1	7,7	5
Gesamt	121	100,0	13	100,0	134

Tabelle 36 beschreibt die Verteilung der histologischen Subtypen bei Patientinnen mit und ohne Endometriose. Am häufigsten traten bei Endometriose-Betroffenen endometrioides Karzinome auf (38,5%; n= 5). Darüber hinaus wurden in dieser Gruppe prozentual mehr klarzellige Karzinome diagnostiziert (15,4%) als bei Patientinnen ohne Endometriose (4,1%).

3.2.19 Prätherapeutischer CA-125-Wert

Tabelle 37: Tumormarker CA-125 prätherapeutisch

	Kein Rezidiv		Rezidiv		p-Wert (Mann-Whitney-U-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
CA-125 (U/ml)	92	3/ 2800	444	7/32336	0,003
Gesamt n	29		98		

Bei 127 der 134 Fälle lag ein prätherapeutischer Wert des Tumormarkers CA-125 vor. Das mediane CA-125 vor der Primärtherapie war bei Patientinnen die später ein Rezidiv bekamen signifikant höher als bei jenen ohne Rezidiv ($p=0,003$).

Tabelle 38: Tumormarker CA-125 prätherapeutisch gruppiert (KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

CA-125		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.
< 35 U/ml	n	7	6	13	0,023	Ref.		
	%	53,8	46,2					
35- 500 U/ml	n	13	47	60		4,2	1,2-	0,024
	%	21,7	78,3				14,7	
> 500 U/ml	n	9	45	54		5,8	1,6-	0,008
	%	16,7	83,3				21,5	
Fehlende Werte	n	3	4	7				
	%	42,9	57,1					
Gesamt n		32	102	134				

Das Auftreten eines Rezidivs hängt signifikant mit dem prätherapeutischen CA-125 zusammen ($p= 0,023$): Bei einem unauffälligen Wert (<35 U/ml) betrug die Rezidivrate 46,2% ($n= 6$), bei 35-500 U/ml 78,3% ($n= 47$) und bei einem Wert über 500 U/ml bekamen 83,3% ($n= 45$) ein Rezidiv.

Ein Wert zwischen 35 und 500 U/ml erhöhte die Rezidiv-Chancen 4,2-fach (95%-KI: 1,2-14,7). Betrug der Tumormarker mehr als 500 U/ml trat 5,8-fach häufiger ein Rezidiv auf (95%-KI: 1,6-21,5).

3.2.19.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung

Tabelle 39: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des prätherapeutischen CA-125 (ohne fehlende Werte)

Schicht	Präth. CA-125		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
FIGO I u. II	< 35 U/ml	n	7	2	9
		%	77,8	22,2	
	≥ 35 U/ml	n	9	4	13
		%	69,2	30,8	
	Gesamt n (%)		16 (72,7)	6 (27,3)	22
FIGO III u. IV	< 35 U/ml	n	0	4	4
		%	0,0	100,0	
	≥ 35 U/ml	n	13	88	101
		%	12,9	87,1	
	Gesamt n (%)		13 (12,4)	92 (87,6)	105
Gesamt n		29	98	127	

Im FIGO-Stadium I u. II hatten insgesamt 59,0% einen auffälligen präth. CA-125-Wert (≥ 35 U/ml; n=13), in den höheren Tumorstadien hingegen 96,2% (n=101). Wegen der geringen Fallzahlen bei FIGO I u. II und CA-125 < 35 U/ml bzw. Stadium III u. IV und CA-125 < 35 U/ml ist kein Signifikanzwert angegeben und es ist keine definitive Wertung möglich.

3.2.20 Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie

Tabelle 40: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie (CTX= Chemotherapie)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ ² -Test)
stadiengerechte OP u. CTX	n	24	88	112	0,171
	%	21,4	78,6		
Unvollständige Therapie	n	8	14	22	
	%	36,4	63,6		
Gesamt n		32	102	134	

83,6% der hier betrachteten Patientinnen wurden operativ und zytostatisch entsprechend der S3-Leitlinie therapiert (n=112); die RR in dieser Gruppe lag bei 78,6% (n= 88). Bei unvollständiger Therapie (operativ, zytostatisch oder beides) war die RR bei entsprechender Fallzahl mit 63,6% (n= 14) etwas geringer, es besteht aber kein signifikanter Zusammenhang ($p= 0,171$).

Tabelle 41: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie detailliert (CTX= Chemotherapie; unvollst.= unvollständig)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
stadiengerechte OP u. CTX	n	24	88	112	0,091
	%	21,4	78,6		
stadiengerechte OP, unvollst./ keine CTX	n	8	12	20	
	%	40,0	60,0		
stadiengerechte CTX, unvollst./keine OP	n	0	2	2	
	%	0,0	100,0		
Unvollst./keine OP u. CTX	n	0	0	0	
	%	0,0	0,0		
Gesamt n		32	102	134	

Bei Differenzierung der unvollständig therapierten Patientinnen aus Tabelle 40 (n= 22) zeigt sich, dass 90,9% von ihnen eine unvollständige oder keine Chemotherapie erhalten hatten, obwohl eine Indikation dafür bestand (n= 20). 60,0% dieser Patientinnen bekamen ein Rezidiv. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung oder die Entscheidung gegen eine CTX waren beispielsweise Nebenwirkungen der Zytostatika (z.B. hämatologische Toxizität) oder der Wunsch der Patientin. Zwei der 20 Patientinnen erhielten eine CTX mit einer anderen Zytostatika-Kombination als von der Leitlinie empfohlen (Carboplatin/ pegyliertes liposomales Doxorubicin bzw. Carboplatin/ Gemcitabin). Die Operation erfolgte bei fast allen Patientinnen entsprechend der S3-Leitlinie und dem Tumorstadium: Lediglich bei zwei Fällen des Kollektivs war dies nicht der Fall (1,5%).

3.2.20.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung

Tabelle 42: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie (CTX= Chemotherapie)

Schicht	Primärtherapie		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO I u. II	stadiengerechte	n	10	2	12	0,348
	OP u. CTX	%	83,3	16,7		
	Unvollständige	n	6	4	10	
	Therapie	%	60,0	40,0		
	Gesamt n (%)		16 (72,7)	6 (27,3)	22	
FIGO III u. IV	stadiengerechte	n	14	86	100	0,681
	OP u. CTX	%	14,0	86,0		
	Unvollständige	n	2	10	12	
	Therapie	%	16,7	83,3		
	Gesamt n (%)		16 (14,3)	96 (85,7)	112	
Gesamt n			32	102	134	

In Tabelle 40 ist zu beobachten, dass die RR bei unvollständiger Therapie geringer war als bei vollständiger OP und Chemotherapie, wenn auch ohne signifikante Unterschiede.

Zur genaueren Untersuchung dieser Beobachtung wird erneut das FIGO-Stadium hinzugenommen: Die RR ist im Stadium I und II bei unvollständiger Therapie höher als bei Behandlung entsprechend der Leitlinie (40,0%; n= 4 vs. 16,7%; n= 2); es besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang ($p= 0,348$). Ursache für die unvollständige Therapie im Stadium I und II (n= 10) war in allen Fällen die Chemotherapie, während die OP stadiengerecht war. Eine platinhaltige Chemotherapie wäre bei diesen Patientinnen im Stadium IA G3, IC und IIB laut S3-Leitlinie indiziert gewesen. Aufgrund des Patientinnenwunsches oder unerwünschten Nebenwirkungen wurde sie gar nicht oder unvollständig verabreicht.

In den beiden höheren Tumorstadien ist die RR in beiden Therapie-Gruppen etwa gleich hoch und scheint damit im vorliegenden Kollektiv unabhängig von der

Vollständigkeit der Therapie zu sein ($p= 0,681$). Die Validität dieser Interpretation wird durch die relativ geringe Anzahl von Fällen mit unvollständiger Therapie limitiert.

3.2.21 PDS vs. NACT-IDS

Tabelle 43: primäre zytoreduktive OP mit adjuvanter Chemotherapie (PDS) vs. neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalldebulking (NACT-IDS)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95% -KI	p-Wert Regr.
PDS	n	21	58	79	0,007	Ref.		
	%	26,6	73,4					
NACT-IDS	n	1	30	31		10,9	1,4-84,7	0,023
	%	3,2	96,8					
Nicht zuzuordnen	n	10	14	24				
	%	41,7	57,3					
Gesamt n		32	102	134				

In die beiden Gruppen *PDS* (primäre zytoreduktive OP mit adjuvanter Chemotherapie) und *NACT-IDS* (neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalldebulking) wurden lediglich Patientinnen eingeordnet, welche eine vollständige CTX und OP entsprechend der Leitlinie erhalten haben. Dies war bei 24 Fällen nicht der Fall (17,9%).

59,0% aller Patientinnen hatten eine primäre Zytoreduktive OP und vollständige adjuvante Chemotherapie ($n= 79$), 23,1% wurden neoadjuvant vollständig therapiert und anschließend zytoreduktiv operiert ($n= 31$).

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang des Timings von CTX und OP mit dem Auftreten eines Rezidivs: Unter den Patientinnen mit *NACT-IDS* war die RR mit 96,8% deutlich höher als bei *PDS*- Patientinnen (RR 73,4%; $p= 0,007$).

Bei *NACT-IDS* war die Chance für ein Rezidiv im Vergleich zu *PDS* 10,9-fach erhöht (95%-KI: 1,4-84,7).

3.2.21.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung

Tabelle 44: nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der primären zytoreduktiven OP mit adjuvanter Chemotherapie (PDS) vs. neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalldebulking (NACT-IDS; *= aufgrund geringer Fallzahl kein Signifikanzwert angegeben)

Schicht			Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO I u. II	PDS	n	7	2	9	*
		%	77,8	22,2		
	NACT-IDS	n	1	0	1	
		%	100,0	0,0		
	Gesamt n (%)		8 (80,0)	2 (20,0)	10	
FIGO III u. IV	PDS	n	14	56	70	0,009
		%	20,0	80,0		
	NACT-IDS	n	0	30	30	
		%	0,0	100,0		
	Gesamt n (%)		14 (14,0)	86 (86,0)	100	
Gesamt n		22	88	110		

Bis auf eine Ausnahme waren alle Patientinnen mit NACT-IDS im FIGO-Stadium III oder IV. Bei dem Fall im Stadium II handelt es sich um eine Patientin mit simultaner Therapie eines Mamma-Karzinoms.

Im Stadium III und IV besteht weiterhin ein signifikanter Zusammenhang des Timings von OP und CTX mit dem Rezidiv ($p=0,009$): bei NACT-IDS bekamen alle 30 Patientinnen ein Rezidiv, nach PDS lediglich 80,0% ($n=56$). Somit entwickelten Patientinnen mit vergleichbar fortgeschrittenem Karzinom bei neoadjuvanter Chemotherapie mit Intervalldebulking häufiger Rezidive, als bei primärer Zytoreduktion und adjuvant zytostatischer Behandlung.

3.2.21.2 PDS vs. NACT-IDS und Residualtumor bei FIGO III und IV

Tabelle 45: nach primärer zyto-reduktiver OP mit adjuvanter Chemotherapie (PDS) vs. neoadjuvante Chemotherapie und Intervalldebulking (NACT-IDS) stratifizierte Auswertung des Residualtumors bei Patientinnen im FIGO-Stadium III u. IV (ohne Patientinnen die nicht PDS oder NACT zugeordnet werden können und ohne RX)

Schicht			Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
PDS	R0/ R1	n	13	51	64
		%	20,3	79,7	
	R2	n	0	5	5
		%	0,0	100,0	
	Gesamt n (%)			13 (18,8)	56 (81,2)
NACT-IDS	R0/ R1	n	0	29	29
		%	0,0	100,0	
	R2	n	0	1	1
		%	0,0	100,0	
	Gesamt n (%)			0 (0,0)	30 (100,0)
Gesamt n			13	86	99

Tabelle 45 zeigt bei Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV, dass sowohl bei PDS als auch NACT-IDS postoperativ meistens eine R0- oder R1-Situation vorlag. Bei PDS gab es etwas häufiger R2-Fälle (7,2%; n= 5 von 69) als bei NACT-IDS (3,3%; n= 1 von 30). Bei PDS bekamen alle Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest (R2) ein Rezidiv; bei R0/R1 war die RR mit 79,7% geringer. Alle NACT-IDS-Patientinnen im Stadium III und IV bekamen ein Rezidiv, unabhängig vom Residualtumor. Aufgrund der geringen Anzahl von R2-Fällen (insg. n= 6) ist keine Bewertung der Signifikanz der Unterschiede möglich.

3.2.22 Operative Primärtherapie

3.2.22.1 Diagnostische Operation

Tabelle 46: diagnostische Operation; LSK= Laparoskopie, LLAP= Längslaparotomie

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
Diagn. OP (LSK oder LLAP)	n	21	58	79	0,417
	%	26,6	73,4		
Keine diagn. OP	n	11	44	55	
	%	20,0	80,0		
Gesamt n		32	102	134	

Patientinnen, welche eine diagnostische Operation hatten, bekamen etwas seltener ein Rezidiv (RR 73,4%; n= 58) als jene ohne (RR 80,0%; n= 44). Diese Beobachtung ist allerdings nicht signifikant ($p= 0,417$).

3.2.22.2 Zytoreduktive Operation

Tabelle 47: zytoreduktive Operation

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
Stadiengerechte OP	n	32	100	132
	%	24,2	75,8	
Nicht-stadiengerechte OP	n	0	2	2
	%	0,0	100,0	
Gesamt n		32	102	134

Insgesamt 98,5% (n= 132) der Patientinnen wurden bei der primären zytoreduktiven Operation entsprechend der Leitlinie und ihres Tumorstadiums operiert. In zwei Fällen wurden einzelne Resektionsschritte nicht vorgenommen (z.B. Omentektomie). Diese Fallzahl erlaubt keine Rückschlüsse auf den Zusammenhang mit dem Rezidivaufreten.

3.2.22.3 Lymphonodektomie

Tabelle 48: Lymphonodektomie (LNE)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
Systematische LNE	n	31	84	115
	%	27,0	73,0	
Paraaortale LNE	n	0	2	2
	%	0,0	100,0	
Pelvine LNE	n	0	1	1
	%	0,0	100,0	
Sampling	n	1	6	7
	%	14,3	85,7	
Keine LNE	n	0	9	9
	%	0,0	100,0	
Gesamt n		32	102	134

Beim Großteil beider Studiengruppe wurde im Rahmen der zytoreduktiven Operation eine systematische LNE der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten vorgenommen (insg. 85,8%; n= 115). Bei diesen Patientinnen war die RR mit 73,0% am niedrigsten, wenngleich die Fallzahlen der restlichen LNE-Gruppen den Vergleich beschränken, weshalb kein Signifikanzwert angegeben ist. Bei insg. drei Patientinnen wurden entweder systematisch die pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten entnommen, in sieben Fällen wurde per sog. Sampling auffällige Lymphknoten (*bulky nodes*) reseziert.

Alle 9 Patientinnen, bei denen in keiner Form Lymphknoten reseziert wurden, bekamen ein Rezidiv.

Tabelle 49: Lymphonodektomie (LNE) zusammengefasst (KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95% -KI	p-Wert Regr.	
System. LNE	n	31	84	115	0,027	Ref.			
	%	27,0	73,0						
Keine system. LNE	n	1	18	19		6,6	0,9-	0,071	
	%	5,3	94,7						
Gesamt n		32	102	134					

Fasst man alle Patientinnen aus Tabelle 48 zusammen, welche keine systematische LNE hatten, besteht ein signifikanter Zusammenhang der systematischen LNE mit dem Rezidivaufreten ($p= 0,027$): Die RR war ohne systematische LNE deutlich höher (94,7%; $n= 18$ vs. 73,0%; $n= 84$).

Die Chance für ein Rezidiv erhöht sich dadurch nicht signifikant ($p= 0,071$).

3.2.22.3.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung der Lymphonodektomie

Tabelle 50: Stratifizierte Auswertung der Lymphonodektomie (LNE) nach FIGO-Stadium (system.= systematisch; *= aufgrund geringer Fallzahl kein Signifikanzwert angegeben)

Schicht	Variable		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO I u. II	Systematische LNE	n	15	5	20	*
		%	75,0	25,0		
	Keine system. LNE	n	1	1	2	
		%	50,0	50,0		
	Gesamt n (%)			16 (72,7)	6 (27,3)	22
FIGO III u. IV	Systematische LNE	n	16	79	95	0,125
		%	16,8	83,2		
	Keine system. LNE	n	0	17	17	
		%	0,0	100,0		
	Gesamt n (%)			16 (14,3)	96 (85,7)	112
Gesamt n			32	102	134	

Im FIGO-Stadium I u. II wurden bei 90,9% der Fälle systematisch Lymphknoten reseziert (n=20), in den beiden höheren Stadien bei 84,8% (n=95).

Im Stadium III und IV traten seltener Rezidive auf, wenn eine systematische LNE vorgenommen wurde (83,2%; n= 79). Alle Patientinnen ohne systematische LNE im Stadium III und IV bekamen ein Rezidiv (n= 17). Es besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang ($p= 0,125$).

3.2.22.4 Residualtumor

Tabelle 51: Residualtumor

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
R0	n	31	68	99	<0,001
	%	31,3	68,7		
R1	n	0	24	24	
	%	0,0	100,0		
R2	n	0	9	9	
	%	0,0	100,0		
RX	n	1	1	2	
	%	50,0	50,0		
Keine OP	n	0	0	0	
	%	0,0	0,0		
Gesamt n		32	102	134	

Das Rezidivaufreten hängt signifikant mit dem Residualtumor zusammen ($p < 0,001$): Wenn durch die primäre zytoreduktive OP makroskopische Tumorfreiheit erzielt wurde (R0), betrug die RR 68,7% (n= 68). Bei mikroskopischem (R1) und makroskopischem Tumorrest (R2) betrug die RR jeweils 100% (n= 24 bzw. 9). Bei zwei Patientinnen konnte der postoperative Tumorrest nicht beurteilt werden, da sie nicht in der Universitätsfrauenklinik Tübingen operiert wurden.

Mittels logistischer Regression Odds Ratios für R1 und R2 zu berechnen ist hier aufgrund von 0 Fällen in zwei Zellen nicht möglich.

Tabelle 52: Residualtumor zusammengefasst (ohne RX u. keine OP)

FIGO-Stadium		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
R0 u.	n	31	93	124	0,115
R1	%	25,0	75,0		
R2	n	0	9	9	
	%	0,0	100,0		
Gesamt n		31	101	132	

Da die Beurteilung des Residualtumors durch den Operateur erfolgt bedeutet R0, dass makroskopisch kein Residualtumor vorliegt. Deshalb fasst Tabelle 52 R0 und R1 (mikroskopischer Residualtumor) zusammen.

93,9% aller Patientinnen waren makroskopisch tumorfrei (R0 und R1; n=124). Alle Patientinnen mit makroskopischem Residualtumor (R2) bekamen ein Rezidiv (n= 9), im Vergleich zu 75,0% bei R0 und R1 (n= 93). Es bestehen jedoch keine signifikanten Unterschiede (p= 0,115), was möglicherweise u.a. an den geringen bzw. ungleich verteilten Fallzahlen liegt.

3.2.22.4.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des Residualtumors

Tabelle 53: Stratifizierte Auswertung des Residualtumors nach FIGO-Stadium (ohne RX u. keine OP; *= aufgrund geringer Fallzahl kein Signifikanzwert angegeben)

Schicht			Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO I u. II	R0 u. R1	n	16	5	21	-
		%	76,2	23,8		
	R2	n	0	0	0	
		%	0,0	0,0		
	Gesamt n (%)		16 (76,2)	5 (23,8)	21	
FIGO III u. IV	R0 u. R1	n	15	87	102	*
		%	14,7	85,3		
	R2	n	0	9	9	
		%	0,0	100,0		
	Gesamt n (%)		15 (13,5)	96 (86,5)	111	
Gesamt n		31	101	132		

Alle Patientinnen im FIGO-Stadium I und II waren nach der primären zytoreduktiven OP makroskopisch tumorfrei; im Stadium III und IV waren dies 91,9% (n= 102). In den fortgeschrittenen Stadien bekamen alle 9 Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest (R2) ein Rezidiv; bei makroskopischer Tumorfreiheit (R0 und R1) lediglich 85,3% (n= 87). Aufgrund der geringen Fallzahl von FIGO III u. IV mit R2 wird kein Signifikanzwert angegeben.

3.2.22.5 Adjuvante Chemotherapie

Tabelle 54: Adjuvante Chemotherapie (Z.= Zyklen; CTX= Chemotherapie)

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)	
Carboplatin/ Paclitaxel, 6 Z.	n	19	49	68	0,502	
	%	27,9	72,1			
Carboplatin, 6-12 Z.	n	2	10	12		
	%	16,7	83,3			
Carboplatin/ Paclitaxel, 1-5 Z.	n	1	5	6		
	%	16,7	83,3			
Andere Zytostatika	n	1	1	2		
	%	50,0	50,0			
Neoadjuvanz	n	1	31	32		
	%	3,1	96,9			
Keine CTX	n	8	6	14		
	%	57,1	42,9			
Gesamt n		32	102	134		

Insgesamt 88 Patientinnen wurden adjuvant zytostatisch behandelt, 77,3% davon mit einer vollständigen Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen (n= 68). In dieser Gruppe lag die RR bei 72,1% (n= 49). Bei einer Monotherapie mit Carboplatin bekamen 83,3% (n= 10) ein Rezidiv. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (p= 0,502).

In den übrigen Gruppen ist die Fallzahl zu gering, um einen Zusammenhang mit dem Rezidiv zu untersuchen. Die neoadjuvante CTX wird in Tabelle 43 betrachtet.

Auffällig ist die niedrige RR von 42,9% der Gruppe ohne Chemotherapie. Schlüsselt man diese Fälle nach FIGO-Stadium auf, ergibt sich folgendes:

Tabelle 55: Pat. ohne Chemotherapie (CTX) nach FIGO-Stadium

			Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n
FIGO I u. II	Keine CTX	n	7	2	9
		%	77,8	22,2	
FIGO III u. IV	Keine CTX	n	1	4	5
		%	20,0	80,0	
Gesamt n			8	6	14

Tabelle 55 zeigt, dass 64,3% der 14 Fälle ohne Chemotherapie Karzinome im Stadium I oder II hatten (n= 9). Diese Patientinnen hatten tatsächlich eine niedrige RR von 22,2% (n= 2). In höheren Tumorstadien war die RR bei Verzicht auf eine zytostatische Therapie jedoch mit 80,0% (n=4) hoch.

Die geringe Gesamt-RR von 42,9% der 14 Patientinnen ohne Chemotherapie kommt somit wahrscheinlich durch die überwiegend niedrigen Tumorstadien in dieser Gruppe zustande. Insgesamt sind die Ursachen für einen Verzicht auf eine Chemotherapie mit u.a. dem Patientinnenwunsch, unerwünschten Nebenwirkungen oder einem reduzierten Allgemeinzustand der Betroffenen vielfältig. Darüber hinaus ist die geringe Fallzahl von n= 14 zu betrachten.

3.2.22.6 Adjuvante Bevacizumab-Therapie im Stadium III und IV

Tabelle 56: adjuvante Bevacizumab-Therapie im Stadium III und IV

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
Min. 15 Gaben	n	7	25	32	0,287
	%	21,9	78,1		
2-14 Gaben	n	2	25	27	
	%	7,4	92,6		
keine	n	6	43	49	
	%	12,2	87,8		
Fehlende Werte	n	1	3	4	
	%	25,0	75,0		
Gesamt n		16	99	112	

Tabelle 56 schließt lediglich Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV ein, da bei diesen laut S3-Leitlinie eine Erhaltungstherapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab indiziert ist.

52,7% der Patientinnen im Stadium II und IV beider Studiengruppen wurden adjuvant mit Bevacizumab behandelt (n= 59), 28,6% vollständig, d.h. mit mindestens 15 Gaben á 15 mg/m² Körperoberfläche (n=32), und 24,1% unvollständig mit weniger als 15 Gaben (n=27).

Bei vollständiger Bevacizumab-Therapie bekamen prozentual weniger Patientinnen ein Rezidiv (RR 78,1%; n= 25), als bei unvollständiger Therapie (RR 92,6%; n=25). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (p= 0,287).

3.2.23 CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie

Tabelle 57: CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie

	Kein Rezidiv		Rezidiv		p-Wert (Mann-Whitney-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
CA-125 (U/ml)	8,0	3/ 28	12,5	2/ 1347	0,036
Gesamt n	19		56		

Bei etwas mehr als der Hälfte des Kollektivs (56,0%; n=75 von 134) konnte ein CA-125-Wert nach Beendigung der primären adjuvanten Chemotherapie erhoben werden. Dieser war bei Patientinnen die später ein Rezidiv bekamen median signifikant höher (12,5 vs. 8 U/ml; p= 0,036). In 59 Fällen lag kein CA-125 Wert nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie vor.

Tabelle 58: CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie gruppiert

CA-125		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
< 35 U/ml	n	19	42	61	0,015
	%	31,1	68,9		
≥ 35 U/ml	n	0	14	14	
	%	0,0	100,0		
Fehlende Werte	n	13	46	59	
	%	22,0	78,0		
Gesamt n		32	102	134	

Lag das CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie unter 35 U/ml war die RR mit 68,9% (n= 42) niedriger als bei einem Tumormarker-Wert oberhalb dieses Cut-off (siehe Tabelle 58). Alle Fälle mit einem CA-125-Wert ≥ 35 U/ml entwickelten im Verlauf ein Rezidiv (n= 14). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p= 0,015$). Aufgrund von null Fällen in einer Zelle ist es nicht möglich Odds Ratios mittels logistischer Regression zu berechnen.

3.2.23.1 Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie

Tabelle 59: Nach FIGO-Stadium stratifizierte Auswertung des CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie (ohne fehlende Werte)

Schicht	Variable		Kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (exakter Fisher-T.)
FIGO I u. II	< 35 U/ml	n	8	3	11	-
		%	72,7	27,3		
	≥ 35 U/ml	n	0	0	0	
		%	0,0	0,0		
	Gesamt n (%)		8 (72,7)	3 (27,3)	11	
FIGO III u. IV	< 35 U/ml	n	11	39	50	0,103
		%	22,0	78,0		
	≥ 35 U/ml	n	0	14	14	
		%	0,0	100,0		
	Gesamt n (%)		11 (17,2)	53 (82,8)	64	
Gesamt n		19	56	75		

Im Tumorstadium I und II hatten alle Patientinnen nach der adjuvanten CTX CA-125-Werte <35 U/ml. Im Stadium III und IV hatten insg. 78,1% einen Wert <35 U/ml (n=50) und 21,9% ≥ 35 U/ml (n= 14).

In den beiden höheren FIGO-Stadien war die RR unterhalb des Cut-Off mit 78,0% (n= 39) deutlich niedriger als bei CA-125 ≥ 35 U/ml, in welchem Fall alle Betroffenen ein Rezidiv bekamen (n= 14). Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant ($p= 0,103$).

3.2.24 Übersicht Odds Ratios

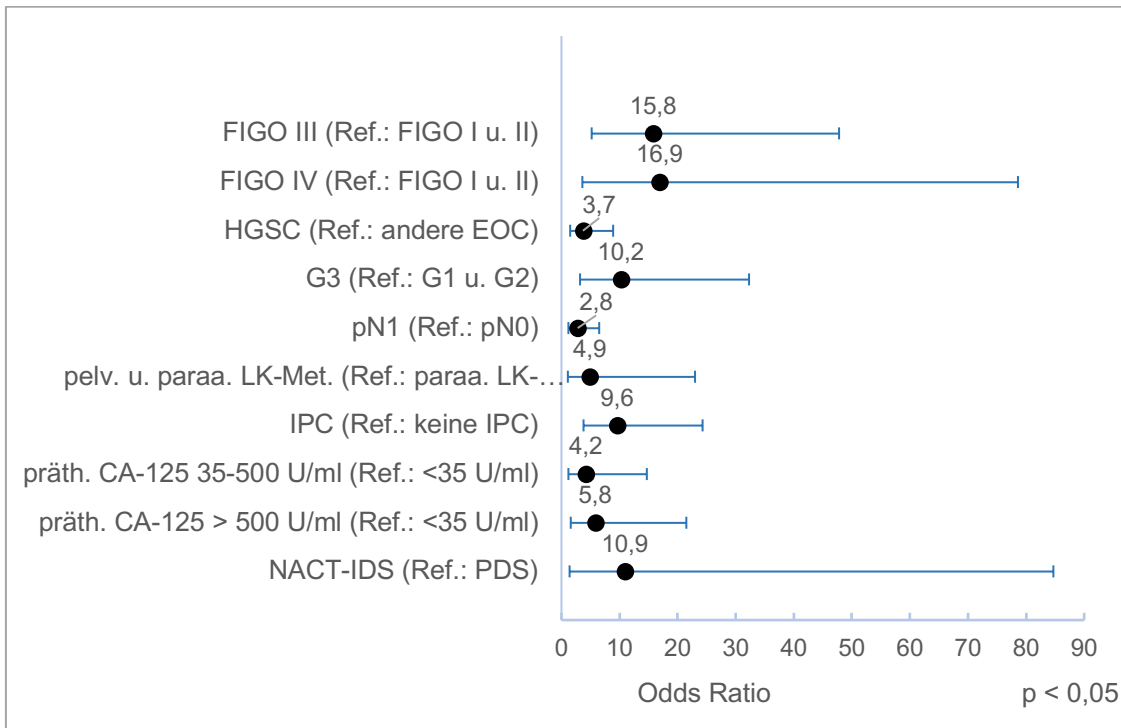


Abbildung 15: signifikante Odds Ratios für das Rezidiv (Ref.= Referenzkategorie, HGSC= High-grade seröses Adenokarzinom, pelv.= pelvin, paraa.= paraaortal, IPC= initiale Peritonealkarzinose, präth.= prätherapeutisch, prim.= primär, NACT-IDS= neoadjuvante Chemotherapie und Intervalldebulking, PDS= primäre OP und adjuvante Chemotherapie)

In diesem Kollektiv ergaben sich signifikante Erhöhungen der Rezidiv-Chance, vor allem durch Tumorcharakteristika wie u.a. Stadium, Differenzierung und histologischer Typ. Die größte Erhöhung dieser Chance barg das FIGO Stadium IV (OR 16,9; 95%-KI: 3,6-78,6; $p < 0,001$), gefolgt vom Stadium III (OR 15,8; 95%-KI: 5,2-47,8; $p < 0,001$), jeweils in Relation zu den Stadien I und II. In beiden Fällen sind die Konfidenzintervalle jedoch sehr breit, sodass die Validität der Chancenverhältnisse eingeschränkt ist.

Signifikante Odds Ratios mit schmalen Konfidenzintervall waren bei High-grade seröser Histologie (OR 3,7; 95%-KI: 1,5-8,9; $p = 0,004$) sowie bei primären Lymphknotenmetastasen (pN1; OR 2,8; 95%-KI: 1,2-6,5; $p = 0,018$) zu beobachten.

3.3 Vergleich der Studiengruppen *platinsensitives Rezidiv* und *platinresistentes Rezidiv*

Tabelle 60: Übersicht Rezidive

Art des Rezidivs	n	%
Platinsensitiv	75	73,5
Platinresistent	27	26,5
Gesamt	102	100,0

Von allen Patientinnen, welche ein Rezidiv des EOC bekamen (n= 102), entwickelten 26,5% (n= 27) dieses innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der primären platinhaltigen Chemotherapie und gelten somit als platinresistent. Etwa zwei Drittel hatten frühestens 6 Monate nach der primären Platin-Therapie ein Rezidiv (platinsensitiv; n= 75).

3.3.1 Überleben der Rezidiv-Patientinnen

Tabelle 61: Gesamtüberleben der Rezidiv-Patientinnen

	Platinsensitives Rezidiv		Platinresistentes Rezidiv		p-Wert (Log-Rank-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
Gesamtüberleben (Monate)	40,0	11/68	17,0	6/59	<0,001
Gesamt n	75		27		

Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv überlebten signifikant länger ($p < 0,001$) und median mehr als doppelt so lange als jene mit platinresistentem Rezidiv (40,0 vs. 17,0 Monate).

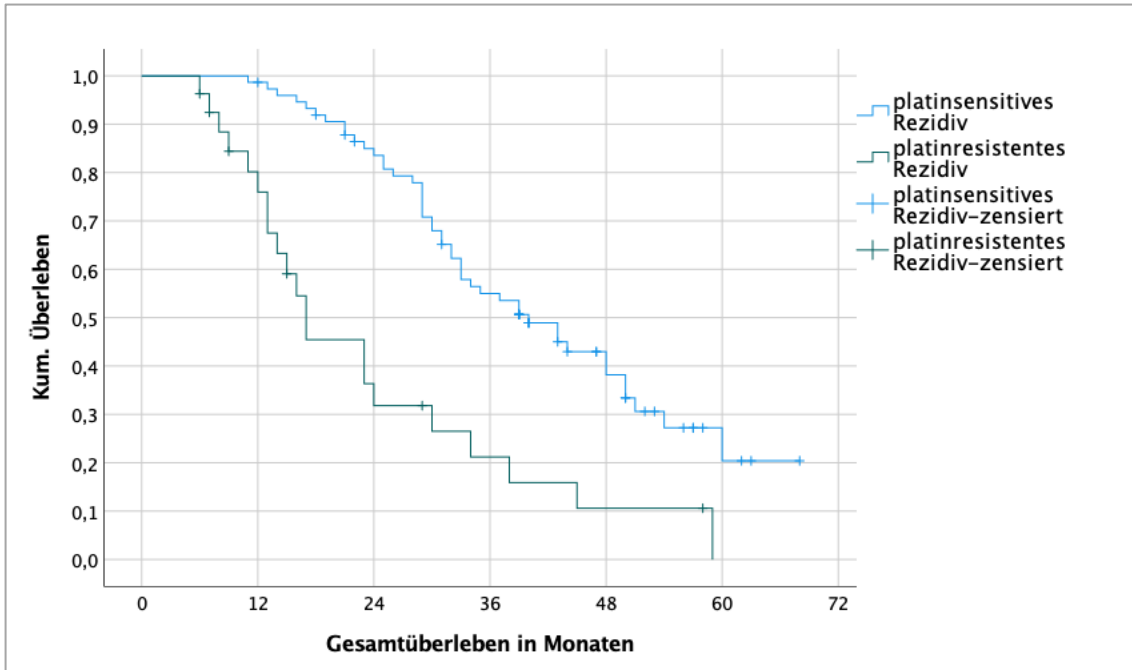


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve platinsensitive (n= 75, davon 29 zensiert) und platinresistente Rezidive (n=27, davon 6 zensiert)

In der Gruppe der platinsensitiven Rezidive (n= 75) verstarben 46 Patientinnen (61,3%), bei Platinresistenz 77,8% (n= 21 von 27). Ein Jahr nach Erstdiagnose waren 98,7% der Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv und 76,0% mit platinresistentem Rezidiv am Leben (siehe Abb. 16). Das 3-Jahres-Überleben betrug 55,0% bei Platinsensitivität und 21,2% bei -resistenz. Nach 5 Jahren waren alle Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv verstorben oder zensiert, während 20,4% der Fälle mit platinsensitivem Rezidiv noch lebten.

3.3.2 FIGO-Stadium

Tabelle 62: FIGO-Stadium detailliert

FIGO-Stadium	Platin-sensitives Rezidiv		Platin-resistentes Rezidiv		Gesamt n
	n	%	n	%	
IA	0	0,0	0	0,0	0
IB	0	0,0	0	0,0	0
IC	2	2,7	1	3,7	3
IIA	0	0,0	0	0,0	0
IIB	3	4,0	0	0,0	3
IIIA	4	5,3	2	7,4	6
IIIB	8	10,7	2	7,4	10
IIIC	45	60,0	16	59,3	61
IVA	3	4,0	2	7,4	5
IVB	10	13,3	4	14,8	14
Gesamt n	75	100,0	27	100,0	102

Wie schon unter 3.2.3 dargestellt hatte der Großteil der hier betrachteten Rezidiv-Patientinnen ein Karzinom in den fortgeschrittenen Stadien III und IV, zusammen 94,1% (n= 96). Sowohl bei Platinsensitivität als auch -resistenz war das Tumorstadium IIIC am häufigsten (60%; n= 45 bzw. 59,3%; n= 16).

Tabelle 63: FIGO-Stadium zusammengefasst

FIGO-Stadium		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
I u. II	n	5	1	6
	%	83,3	16,7	
III	n	57	20	77
	%	74,0	26,0	
IV	n	13	6	19
	%	68,4	31,6	
Gesamt n		75	27	102

Die Platinresistenz-Rate (PRR) nimmt mit steigendem Tumorstadium zu (siehe Tab. 63): In den Stadien I und II entwickelte nur circa jede sechste Frau ein platinresistentes Rezidiv (16,7%; n= 1), im Stadium III etwa jede vierte (26,0%; n=20) und im Stadium IV knapp jede dritte Patientin (31,6%; n= 6). Aufgrund der geringen Fallzahl insbesondere in den Stadien I und II ist kein Signifikanzwert angegeben.

3.3.3 Histologie

Tabelle 64: Histologie detailliert (AC= Adenokarzinom; EOC= epitheliales Ovarialkarzinom)

	Platinsens. Rezidiv		Platinresist. Rezidiv		Gesamt n
	n	%	n	%	
HGSC	63	84,0	23	85,2	86
Endometrioides AC	3	4,0	0	0,0	3
Low-grade seröses AC	3	4,0	0	0,0	3
Muzinöses AC	1	1,3	0	0,0	1
Klarzelliges AC	2	2,7	2	7,4	4
Gemischtzelliges AC	3	4,0	2	7,4	5
Gesamt	75	100,0	27	100,0	102

In beiden Studiengruppen waren High-grade seröse Adenokarzinome mit Abstand am häufigsten (platinsensitiv 84,0%; n= 63 bzw. platinresistent 85,2%; n= 23). Alle endometrioide (n= 3), Low-grade seröse (n= 3) und muzinöse Adenokarzinome (n= 1) waren platinsensitiv. Prozentual waren in der *Platinresistente Rezidive*-Gruppe klarzellige und gemischtzellige EOC häufiger, wobei die geringe Fallzahl aller nicht-HGSC Histologien beachtet werden muss.

Tabelle 65: Histologie zusammengefasst (HGSC= High-grade seröses Adenokarzinom; EOC= Epitheliales Ovarialkarzinom)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
HGSC	n	63	23	86	1,000
	%	73,3	26,7		
Andere EOC	n	12	4	16	
	%	75,0	25,0		
Gesamt n		75	27	102	

Bei Zusammenfassung der nicht-HGSC-Typen in Tab. 65 besteht kein Zusammenhang der Tumorphistologie mit der PRR ($p= 1,000$). Der Anteil an Platinresistenzen beträgt sowohl bei High-grade serösen Karzinomen als auch anderen EOC etwa ein Viertel (PRR 26,7% bzw. 25,0%).

3.3.4 Grading

Tabelle 66: Grading

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
G1 u. G2	n	5	0	5
	%	100,0	0,0	
G3	n	70	27	97
	%	72,2	27,8	
Gesamt n		75	27	102

Keine der Patientinnen mit G1- oder G2-Karzinomen bekam ein platinresistentes Rezidiv ($n= 5$), bei G3-Karzinomen hingegen circa jede dritte Betroffene (PRR 27,8%; $n= 27$). Aufgrund der geringen Fallzahl in der G1/G2-Gruppe ist kein Signifikanzwert angegeben.

3.3.5 Nodalstatus

Tabelle 67: Nodalstatus (*= trotz zytoreduktiver OP keine LNE erfolgt)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
pN0	n	32	9	41	0,635
	%	78,0	22,0		
pN1	n	38	14	52	
	%	73,1	26,9		
NX (keine LNE*)	n	5	4	9	
	%	55,6	44,4		
Gesamt n		75	27	102	

Mit primären Lymphknotenmetastasen wiesen 26,9% der Rezidiv-Patientinnen eine Platinresistenz auf (n= 14), ohne befallene Lymphknoten lag die PRR mit 22,0% etwas niedriger (n= 9). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,635$).

3.3.6 Primäre Fernmetastasen

Tabelle 68: primäre Fernmetastasen

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
cM0	n	62	21	83	0,574
	%	74,7	25,3		
cM1	n	13	6	19	
	%	68,4	31,6		
Gesamt n		75	27	102	

Die PRR war bei Patientinnen mit primären etwas Fernmetastasen höher (31,6%; n= 6) als bei cM0-Fällen (PRR 25,3%; n= 21). Es bestehen jedoch keine signifikanten Zusammenhänge ($p= 0,574$).

3.3.7 Lymphangiosis carcinomatosa

Tabelle 69: Lymphangiosis carcinomatosa

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
pL0	n	47	12	59	0,164
	%	79,7	20,3		
pL1	n	27	14	41	
	%	65,9	34,1		
LX	n	1	1	2	
	%	50,0	50,0		
Gesamt n		75	27	102	

Die PRR war bei karzinombefallenen Lymphgefäßen höher (34,1%; n=14), als ohne Lymphangiosis carcinomatosa (PRR 20,3%). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p=0,164$).

3.3.8 Venöse Angiosis carcinomatosa

Tabelle 70: Venöse Angiosis carcinomatosa

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
pV0	n	71	24	95
	%	74,7	25,3	
pV1	n	1	1	2
	%	50,0	50,0	
VX	n	3	2	5
	%	60,0	40,0	
Gesamt n		75	27	102

Insgesamt waren bei nur zwei der hier betrachteten Patientinnen venöse Gefäße infiltriert (pV1), sodass zum Zusammenhang dieses Faktors mit der Platinresistenz keine Aussage getroffen werden kann.

3.3.9 Initiale Peritonealkarzinose

Tabelle 71: Initiale Peritonealkarzinose

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (Exakter Fisher-T.)
IPC	n	64	26	90	0,175
	%	71,1	28,9		
Keine IPC	n	11	1	12	
	%	91,7	8,3		
Gesamt n		75	27	102	

In diesem Ausschnitt des Kollektivs gab es insgesamt wenig Fälle ohne initiale Peritonealkarzinose (n= 12). Bei IPC war die PRR mit 28,9% (n= 26) deutlich größer als in den Fällen ohne IPC (8,3%; n= 1), dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (p= 0,175).

3.3.10 BRCA 1/2-Mutation

Tabelle 72: BRCA 1/2-Mutation

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (Exakter Fisher-T.)
BRCA 1/2-Wildtyp	n	38	13	51	0,162
	%	74,5	25,5		
BRCA 1/2-Mutation	n	16	1	17	
	%	94,1	5,9		
Fehlende Werte	n	21	13	34	
	%	61,8	38,2		
Gesamt n		75	27	102	

Mit einer Mutation im BRCA 1- oder BRCA 2-Gen war die PRR sehr gering: Es bekam lediglich eine dieser Patientinnen ein platinresistentes Rezidiv (5,9%). 94,1% der Mutationsträgerinnen waren platin sensitiv. Bei BRCA-Wildtyp waren platinresistente Rezidive im vorliegenden Kollektiv deutlich häufiger (PRR 25,5%), dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p= 0,162).

3.3.11 Alter bei Erstdiagnose

Tabelle 73: Alter bei Erstdiagnose

	Platinsensitives Rezidiv		Platinresistentes Rezidiv		p-Wert (Students-T-T.)
	Mean	SD	Mean	SD	
Erkrankungsalter (Jahre)	60,8	11,3	65,5	9,5	0,041
Gesamt n	75		27		

Patientinnen mit Platinresistenz waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchschnittlich 4,7 Jahre älter. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang des Alters bei Erstdiagnose mit der Platinresistenz ($p=0,041$).

Tabelle 74: Alter bei Erstdiagnose gruppiert

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
< 60 Jahre	n	34	7	41	0,109
	%	82,9	17,1		
≥ 60 Jahre	n	41	20	61	
	%	67,2	32,8		
Gesamt n		75	27	102	

Bei Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter 60 Jahre alt waren, war die PRR über 15% geringer als in der älteren Gruppe. Diese Beobachtung ist jedoch nicht signifikant ($p=0,109$).

3.3.12 BMI

Tabelle 75: BMI

	Platinsensitives Rezidiv		Platinresistentes Rezidiv		p-Wert (Mann-Whitney-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
BMI	24,5	17/ 44	24,8	20/ 38	0,774
Gesamt n	72		27		

Bei 99 der 102 Patientinnen konnte ein BMI berechnet werden, dieser war in beiden Gruppen etwa gleich groß (siehe Tab. 75). Es besteht kein signifikanter

Einfluss des medianen BMI auf das Auftreten eines platinresistenten Rezidivs ($p=0,774$).

3.3.13 ASA-Score

Tabelle 76: ASA-Score (KI= Konfidenzintervall; Regr.= logistische Regression)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
ASA 1 u. 2	n	63	19	82	0,159
	%	76,8	23,2		
ASA 3	n	12	8	20	
	%	60,0	40,0		
ASA 4	n	0	0	0	
	%	0,0	0,0		
Gesamt n		75	27	102	

Patientinnen mit einem ASA-Score von 3 bekamen häufiger ein platinresistentes Rezidiv (40,0%; $n=8$) als solche mit einem Score von 1 oder 2 (23,2%; $n=19$), dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p=0,159$).

3.3.14 Diabetes mellitus

Tabelle 77: Diabetes mellitus (DM)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
DM	n	7	4	11
	%	63,6	36,4	
Kein DM	n	68	23	91
	%	74,7	25,3	
Gesamt n		75	27	102

Insgesamt 11 der Rezidiv-Patientinnen hatten einen diagnostizierten Diabetes mellitus. Diese Fallzahl ist nicht ausreichend, um einen Zusammenhang mit der Platinresistenz zu untersuchen.

3.3.15 Arterielle Hypertonie

Tabelle 78: arterielle Hypertonie (aHT)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
aHT	n	29	12	41	0,600
	%	70,7	29,3		
Keine aHT	n	46	15	61	
	%	75,4	24,6		
Gesamt n		75	27	102	

Die PRR war unter aHT-Erkrankten leicht höher als bei Patientinnen mit Normotension (29,3% vs. 24,6%). Es besteht kein signifikanter Zusammenhang von arteriellem Hypertonus mit der Platinresistenz (p= 0,600).

3.3.16 Endometriose

Tabelle 79: Endometriose

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
Endometriose	n	6	1	7
	%	85,7	14,3	
Keine Endometriose	n	69	26	95
	%	72,6	27,4	
Gesamt n		75	27	102

Insgesamt gab es zu wenig Patientinnen mit Endometriose (n= 7), um den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Platinresistenz zu untersuchen.

3.3.17 Prätherapeutischer CA-125-Wert

Tabelle 80: CA-125 prätherapeutisch

	Platinsensitives Rezidiv		Platinresistentes Rezidiv		p-Wert (Mann-Whitney-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
CA-125 (U/ml)	489	7/ 32336	338	58/16400	0,800
Gesamt n	72			26	

Bei 98 der 102 Fälle wurde das CA-125 prätherapeutisch erhoben (siehe Tab. 80). Patientinnen mit platin sensitivem Rezidiv hatten median einen etwa 100 U/ml niedrigeren Wert. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang des Tumormarkers mit der Platinresistenz ($p= 0,800$).

Tabelle 81: CA-125 prätherapeutisch gruppiert

CA-125		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
< 35 U/ml	n	6	0	6
	%	100,0	0,0	
35- 500 U/ml	n	31	16	47
	%	66,0	34,0	
> 500 U/ml	n	35	10	45
	%	77,8	22,2	
Fehlende Werte	n	3	1	4
	%	75,0	25,0	
Gesamt n		75	27	102

Keine der 6 Patientinnen mit einem prätherapeutischen CA-125-Wert <35 U/ml entwickelte ein platinresistentes Rezidiv. Bei einem Wert von 35- 500 U/ml lag die PRR bei 34,0% (n= 16); bei sehr hohen Werten >500 U/ml war die PRR hingegen geringer (22,2%; n= 10). Aufgrund der geringen Fallzahl mit einem CA-125-Wert <35 U/ml wird kein Signifikanzwert angegeben.

3.3.18 Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie

Tabelle 82: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie (CTX= Chemotherapie)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (Exakter Fisher-T.)
stadiengerechte OP u. CTX	n	64	24	88	0,755
	%	72,7	27,3		
Unvollst. Therapie	n	11	3	14	
	%	78,6	21,4		
Gesamt n		75	27	102	

Insgesamt 86,3% der hier betrachteten Fälle wurden sowohl operativ als auch zytostatisch entsprechend der Leitlinie und ihres Tumorstadiums therapiert (n= 88). 14 Patientinnen waren entweder operativ oder chemotherapeutisch unvollständig behandelt worden. In der Gruppe der stadiengerecht Therapierten entwickelten sich etwas häufiger platinresistente Rezidive als bei unvollständiger Therapie (27,3%; n= 24 vs. 21,4%; n= 3). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p= 0,755). Die geringe Fallzahl in der zweiten Gruppe limitiert die Validität der Ergebnisse aus Tabelle 82 und 83.

Tabelle 83: Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie detailliert (CTX= Chemotherapie)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (Exakter Fisher-T.)
stadiengerechte OP u. CTX	n	64	24	88	0,285
	%	72,7	27,3		
stadiengerechte OP, unvollst. CTX	n	11	1	12	
	%	91,7	8,3		
stadiengerechte CTX, unvollst. OP	n	0	2	2	
	%	0,0	100,0		
Unvollst. OP u. CTX	n	0	0	0	
	%	0,0	0,0		
Gesamt n		75	30	105	

Bei weiterer Differenzierung der Gruppe der unvollständig therapierten Patientinnen zeigt sich, dass der Großteil von ihnen keine komplette Chemotherapie entsprechend der Leitlinie erhalten hat (n= 12). Aus dieser Gruppe entwickelte nur eine Patientin ein platinresistentes Rezidiv (PRR 8,3%), 91,7% waren platinsensitiv (n= 11). Alle Patientinnen mit unvollständiger OP bekamen ein platinresistentes Rezidiv (n= 2).

3.3.19 PDS vs. NACT-IDS

Tabelle 84: primäre zytoreduktive OP und adjuvante Chemotherapie (PDS) vs. neoadjuvante Chemotherapie und Intervalldebulking (NACT-IDS)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
PDS	n	41	17	58	0,672
	%	70,7	29,3		
NACT-IDS	n	23	7	30	
	%	76,7	23,3		
Nicht zuzuordnen	n	11	3	14	
	%	78,6	21,4		
Gesamt n		75	27	102	

In die beiden Gruppen *PDS* (primäre zytoreduktive OP mit adjuvanter Chemotherapie) und *NACT-IDS* (neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalldebulking) wurden lediglich Patientinnen eingeordnet, welche eine vollständige CTX und OP entsprechend der Leitlinie erhalten haben.

56,9% wurden primär zytoreduktiv operiert und erhielten eine postoperative Chemotherapie (PDS, n= 58), 29,4% wurden präoperativ zytostatisch behandelt gefolgt von einer Intervall-OP (NACT-IDS, n= 30). Letztere hatten etwas seltener platinresistente Rezidive als die PDS-Gruppe (PRR 23,3%; n= 7 vs. 29,3%; n=17). Es besteht kein signifikanter Einfluss des Zeitpunktes der Chemotherapie bzw. der OP auf die PRR (p= 0,672).

3.3.20 Operative Primärtherapie

3.3.20.1 Diagnostische Operation

Tabelle 85: Diagnostische OP

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
Diagn. OP (LSK oder LLAP)	n	46	12	58	0,174
	%	79,3	20,7		
Keine diagn. OP	n	29	15	44	
	%	65,9	34,1		
Gesamt n		75	27	102	

56,9% der hier betrachteten Patientinnen hatten eine diagnostische OP, bevor die Primärtherapie begonnen wurde (n= 58). Unter diesen Patientinnen entstand seltener ein platinresistentes Rezidiv (PRR 20,7%; n= 12 vs. 34,1%; n= 15). Diese Beobachtung ist jedoch nicht signifikant (p= 0,174).

3.3.20.2 Zytoreduktive Operation

Tabelle 86: Zytoreduktive Operation

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
stadiengerechte OP	n	75	25	100
	%	73,5	26,5	
unvollständige OP	n	0	2	2
	%	0,0	100,0	
Gesamt n		75	27	102

98,0% der 102 Patientinnen mit einem Rezidiv wurden entsprechend der Leitlinie zytoreduktiv operiert (n= 100). Beide Fälle mit einer unvollständigen Operation bekamen ein platinresistentes Rezidiv. Diese geringe Fallzahl lässt keine Untersuchung des Zusammenhangs mit der Platinresistenz zu.

3.3.20.3 Lymphonodektomie

Tabelle 87: Lymphonodektomie (LNE; KI= Konfidenzintervall; Regr.= Regression)

		Platin-sens. Rezidiv	Platin-resist. Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)
Systematische LNE	n	65	29	84	0,057
	%	77,4	22,6		
Keine system. LNE	n	10	8	18	
	%	55,6	44,4		
Gesamt n		75	27	102	

Bei insg. 82,4% wurden systematisch die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten reseziert (n= 84). In dieser Gruppe waren mehr als drei Viertel der Rezidive platinsensitiv (77,4%; n= 65) und die PRR etwa halb so groß (22,6%; n= 29) wie in der Gruppe ohne systematische LNE (44,4%; n= 8). Dieser Unterschied ist allerdings knapp nicht signifikant ($p= 0,057$).

3.3.20.4 Residualtumor

Tabelle 88: Residualtumor (KI= Konfidenzintervall; Regr.= Regression)

		Platin-sensitives Rezidiv	Platin-resistentes Rezidiv	Gesamt n
R0 u. R1	n	70	22	92
	%	76,1	23,9	
R2	n	4	5	9
	%	44,4	55,6	
RX	n	1	0	1
	%	100,0	0,0	
Gesamt n		75	27	102

91,1% der Rezidiv-Patientinnen mit bekanntem R-Status waren nach der primären zytoreduktiven OP makroskopisch tumorfrei (R0 und R1; n=92); die PRR unter ihnen betrug 23,9% (n= 22) und mehr als drei Viertel der Gruppe hatten ein platinsensitives Rezidiv (76,1%; n= 70). Bei makroskopischem Residualtumor (R2) entwickelten 55,6% (n= 5) der Fälle Platinresistenzen. Die

Platinresistenzraten unterscheiden sich somit deutlich; in der R2-Gruppe war sie mehr als doppelt so groß als bei R0/R1. Allerdings ist die Fallzahl der erstgenannten Gruppe nicht ausreichend, um einen Signifikanzwert anzugeben (n= 9).

3.3.21 Systemische Primärtherapie

3.3.21.1 Adjuvante Chemotherapie

Tabelle 89: Adjuvante Chemotherapie (Z.= Zyklen; CTX= Chemotherapie; KI= Konfidenzintervall; Regr.= Regression)

		Platin-sens. Rezidiv	Platin-resist. Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (Exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95% -KI	p-Wert Regr.	
Carboplatin/ Paclitaxel, 6 Z.	n	39	10	49	<0,001	Ref.			
	%	79,6	20,4						
Carboplatin, 6-12 Z.	n	2	8	10			15,6	2,9-	0,002
	%	20,0	80,0				85,2		
Carboplatin/ Paclitaxel, 1-5 Z.	n	4	1	5					
	%	80,0	20,0						
Andere Zytostatika	n	1	0	1					
	%	100,0	0,0						
Neoadjuvanz	n	23	8	31					
	%	74,2	25,8						
Keine CTX	n	6	0	6					
	%	100,0	0,0						
Gesamt n		75	27	102					

48,0% der Rezidiv-Patientinnen wurden adjuvant mit der Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen behandelt (n= 49). In dieser Gruppe entwickelten mit 20,4% prozentual am wenigsten Fälle eine Platinresistenz (n= 10). Die höchste Rate an Platinresistenzen ergab sich in der Gruppe der Carboplatin-Monotherapien mit 80,0% (n= 8). In den weiteren Subgruppen ist die Fallzahl zu gering, um den Zusammenhang mit der

Platinresistenz zu untersuchen. Die Neoadjuvante CTX wurde in Tabelle 84 untersucht.

Alle Patientinnen die ein Rezidiv entwickelten und zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, gelten per Definition als platin sensitiv (n= 6; siehe S3-Leitlinie).

Die Chance für ein platinresistentes Rezidiv stieg durch die Monotherapie mit Carboplatin um das 15,6-fache (95%-KI: 2,9-85,2). Die Aussagekraft dieses Odds Ratios wird durch das breite Konfidenzintervall limitiert.

3.3.21.2 Adjuvante Bevacizumab-Therapie im FIGO-Stadium III und IV

Tabelle 90: Adjuvante Bevacizumab-Therapie im FIGO-Stadium III und IV

		Platin-sens. Rezidiv	Platin-resist. Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (Exakter Fisher-T.)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.
Min. 15 Gaben	n	24	1	25	0,003	Ref.		
	%	96,0	4,0					
2-14 Gaben	n	19	6	25		7,6	0,8-68,5	0,071
	%	76,0	24,0					
Keine Gaben	n	25	18	43		17,3	2,1-139,7	0,008
	%	58,1	41,9					
Fehlende Werte	n	2	1	3				
	%	66,7	33,3					
Gesamt n		70	26	96				

Tabelle 90 schließt lediglich Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV ein, da bei diesen laut S3-Leitlinie eine Erhaltungstherapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab indiziert ist.

Es erhielten insg. 50 Patientinnen mit Rezidiv eine primäre adjuvante Bevacizumab-Therapie (49,0%). Diese hängt signifikant mit dem Auftreten einer Platinresistenz zusammen (p= 0,003): Von den vollständig Therapierten (min. 15 Gaben) entwickelte lediglich eine ein platinresistentes Rezidiv (4,0%). Unter unvollständig therapierten Patientinnen (2-14 Gaben) betrug die PRR 24,0% (n=

6). Ohne Bevacizumab-Therapie bekamen 41,9% ein platinresistentes Rezidiv (n= 18).

Bei einer inkompletten Therapie mit 2-14 Gaben war die Chance für eine Platinresistenz nicht signifikant beeinflusst. Ohne Bevacizumab-Gaben erhöhte sie sich 17,3-fach im Vergleich zur vollständigen Therapie (95%-KI: 2,1-139,7). Erneut limitiert das breite Konfidenzintervall die Validität dieses Odds Ratios.

3.3.22 CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie

Tabelle 91: medianes CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie

	Platinsensitives Rezidiv		Platinresistentes Rezidiv		p-Wert (Mann-Whitney-T.)
	Median	Min./Max.	Median	Min./Max.	
CA-125 (U/ml)	9,5	2/588	30,5	5/1347	0,031
Gesamt n	40			16	

Nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wurde bei insgesamt 56 Patientinnen mit späterem Rezidiv der CA-125-Wert bestimmt. Dessen Median war bei Platinresistenz signifikant höher als bei Platinsensitivität (30,5 vs. 9,5 U/ml; p= 0,031).

Tabelle 92: CA-125 nach adjuvanter Chemotherapie gruppiert (KI= Konfidenzintervall; Regr.= Regression)

CA-125		Platin-sens. Rezidiv	Platin-resist. Rezidiv	Gesamt n	p-Wert (χ^2 -Test)	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert Regr.	
< 35 U/ml	n	34	8	42	0,014	Ref.			
	%	81,0	19,0						
≥ 35 U/ml	n	6	8	14			5,7	1,5-21,0	0,009
	%	42,9	57,1						
Fehlende Werte	n	35	11	46					
	%	76,1	23,9						
Gesamt n		75	27	102					

Bei einem CA-125 unter 35 U/ml nach adjuvanter Chemotherapie entwickelten 19,0% eine Platinresistenz (n= 8); lag der Wert oberhalb des Cut-Offs war die PRR mit 57,1% deutlich höher (n= 10). Es besteht ein signifikanter

Zusammenhang des posttherapeutischen CA-125 mit der Platinresistenz ($p=0,014$).

Bei einem CA-125 ≥ 35 U/ml war die Chance für ein platinresistentes Rezidiv 5,7-fach erhöht (95%-KI: 1,5-21,0).

3.3.23 Übersicht Odds Ratios

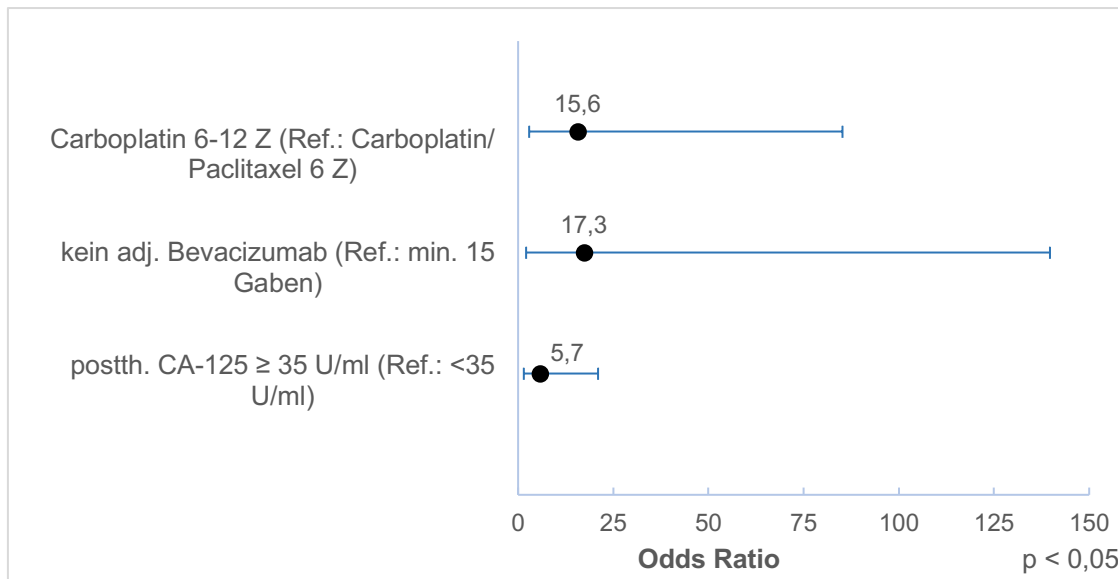


Abbildung 17: Odds Ratios für die Platinresistenz (Ref.= Referenzkategorie, Z.= Zyklen, adj.= adjuvant, postth.= posttherapeutisch)

Die Chance für ein platinresistentes Rezidiv wurde durch Variablen der systemischen Primärtherapie beeinflusst (siehe Abb. 17).

Es ergab sich eine über 15-fach erhöhte Platinresistenz-Chance bei einer Monotherapie mit Carboplatin (6-12 Zyklen) im Vergleich zu der Kombination Carboplatin/ Paclitaxel über 6 Zyklen (95%-KI: 2,9-85,2; $p=0,002$). Darüber hinaus war die Chance für platinresistente Rezidive bei ausgebliebener Therapie mit Bevacizumab erhöht, im Vergleich zur vollständigen Therapie mit min. 15 Gaben (OR 17,3; 95%-KI: 2,1-139,7; $p=0,008$). Die beiden Chancenverhältnisse haben jedoch aufgrund ihrer extrem breiten Konfidenzintervalle eine reduzierte Validität.

Für posttherapeutisch gemessene CA-125-Werte ≥ 35 U/ml ließ sich ebenfalls ein signifikantes OR von 5,7 beobachten (95%-KI: 1,5-21,0; $p=0,009$). Durch das deutlich schmalere Konfidenzintervall besteht eine höhere Validität dieses Wertes als bei den beiden zuvor genannten OR.

4 Diskussion

Das epitheliale Ovarialkarzinom ist das tödlichste gynäkologische Malignom. Etwa zwei Drittel aller Betroffenen erleiden ein Rezidiv der Erkrankung, wobei Patientinnen mit platinresistenten Karzinomen die schlechteste Prognose haben. Ziel dieser Arbeit war es, klinische Faktoren zu ermitteln, welche das Auftreten eines EOC-Rezidivs sowie einer primären Platinresistenz beeinflussen.

4.1 Übersicht der Ergebnisse

4.1.1 Rezidiv-Vergleich

Etwa drei Viertel des Gesamtkollektivs entwickelten ein Rezidiv des EOC (76,1%). Das OS der Rezidiv-Gruppe betrug 34,0 Monate, das PFS 14,0 Monate. Bei folgenden Faktoren bestand ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs: FIGO-Stadium III und IV, High-grade seröse Histologie, Grading G3, befallene regionäre Lymphknoten, initiale Peritonealkarzinose und ein prä- oder posttherapeutisches CA-125 ≥ 35 U/ml. Bei keinem der zuvor genannten Parameter bestand der signifikante Unterschied infolge der Stratifizierung nach dem FIGO-Stadium bzw. waren die Fallzahlen innerhalb der stratifizierten Schichten zu gering, um einen Signifikanzwert zu berechnen.

Darüber hinaus traten Rezidive häufiger infolge NACT-IDS auf als nach PDS. Dieser Unterschied war in den FIGO-Stadien III und IV weiterhin signifikant. Bei Patientinnen ohne systematische Lymphonodektomie wurden prozentual ebenfalls signifikant mehr Rezidive beobachtet als mit systematischer LNE.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen makroskopischer Tumorfreiheit (R0 und R1) und makroskopischem Residualtumor (R2) hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit. Bei folgenden Variablen konnte ebenso kein signifikanter Einfluss auf das Rezidivaufreten beobachtet werden: Alter bei Erstdiagnose, primäre Fernmetastasen, Lymphangiosis carcinomatosa, ASA-Score, BMI, den Vorerkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Endometriose und sonstige Malignome, sowie bei einer BRCA 1/2-Mutation, der Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie und der adjuvanten Chemo- und Bevacizumab-Therapie. Bei venöser Angiosis carcinomatosa und der

Stadiengerechtigkeit der zytoreduktiven OP war die Fallzahl in einzelnen Ausprägungen zu gering, um einen Zusammenhang der Variablen mit dem Rezidiv zu untersuchen bzw. einen Signifikanzwert anzugeben.

4.1.2 Platinresistenz-Vergleich

Knapp drei Viertel der Patientinnen entwickelten platinsensitive Rezidive, 26,5% waren platinresistent. Im Falle einer Platinresistenz war das Gesamtüberleben signifikant kürzer als bei Platinsensitivität.

Folgende Faktoren wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit der Platinresistenz auf: medianes Alter bei Erstdiagnose, adjuvante Monotherapie mit Carboplatin und adjuvante Bevacizumab-Therapie. Darüber hinaus bestand eine erhöhte Chance für eine Platinresistenz bei einem posttherapeutischen CA-125 ≥ 35 U/ml.

Nachfolgende Faktoren zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Platinresistenz: High-grade seröse Histologie, Nodalstatus, primäre Fernmetastasen, Lymphangiosis carcinomatosa, initiale Peritonealkarzinose, BRCA 1/2-Mutation, ASA-Score, BMI, arterielle Hypertonie als Vorerkrankung, prätherapeutisches CA-125, Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie, PDS vs. NACT-IDS und systematische Lymphonodektomie. Beim Vergleich des FIGO-Stadiums, des Gradings, der venösen Angiosis carcinomatosa, der Vorerkrankungen Diabetes mellitus und Endometriose, der Stadiengerechtigkeit der zytoreduktiven OP sowie des Residualtumors war die Fallzahl in einzelnen Ausprägungen zu gering, um einen Zusammenhang der Variablen mit der Platinresistenz zu untersuchen.

4.2 Diskussion der Methoden

In dieser Arbeit erfolgte eine **retrospektive Auswertung** von Daten, welche aus Patientenakten erhoben wurden. Dadurch war es möglich, direkt auf Informationen der Patientinnen zuzugreifen und ein breites Spektrum an Variablen für jeden Fall zu sammeln. Die Akten konnten außerdem bei Bedarf mehrmals eingesehen werden, um z.B. nachträglich zusätzliche Faktoren in die Analyse einzuschließen.

Es zeigten sich im Verlauf jedoch auch die bekannten Nachteile von retrospektiv erhobenen Daten. Beispielsweise ist die Qualität der Daten stark abhängig von der Dokumentation in den Akten, welche in der Regel auf die klinische Praxis und nicht auf die jeweilige Forschungsfrage ausgerichtet ist. Dadurch wurde in einigen Fällen die Vollständigkeit der Daten reduziert, z.B. wenn der Tumormarker CA-125 nicht erhoben wurde oder keine humangenetische Testung auf eine BRCA1/2-Mutation durchgeführt bzw. das Ergebnis nicht in der Akte dokumentiert wurde.

Das vorliegende Kollektiv kann als sogenannte **Convenience-Kohorte** klassifiziert werden. Dieser Begriff beschreibt Kohorten, deren Probanden schlicht dadurch selektiert werden, dass ihre Daten vorliegen, während andere ausgeschlossen werden müssen, da keine oder zu wenig Informationen zur Forschungsfrage vorliegen (Rosenberg et al. 2012). Dies war beispielsweise bei den 56 Patientinnen mit unklarem Rezidiv-Status der Fall (siehe 2.1). Diese Kohorten sind besonders anfällig für Verzerrungen (Datenbias).

Ein konkretes Beispiel für eine Stichprobenverzerrung (*sampling bias*) ist die Einteilung in platinsensitive und platinresistente Rezidive nach dem **platinfreien Intervall (PFI)**, welches einerseits vom Datum abhängt, an dem die primäre Chemotherapie beendet wird, und andererseits vom Datum, an dem das Rezidiv diagnostiziert wird. Letzteres kann um Wochen bis Monate variieren, je nachdem wann bzw. in welcher Frequenz die reguläre Nachsorge erfolgt und welche Diagnostik dafür verwendet wird (Davis et al. 2014). So können asymptomatische Patientinnen, deren Rezidiv frühzeitig auf Basis eines erhöhten CA-125-Werts oder kleinster Gewebeneubildungen im PET-CT diagnostiziert wird, als platinresistent kategorisiert werden, obwohl sie von einer erneuten platinhaltigen Chemotherapie profitiert hätten. In Studien wird zudem durch die uneinheitliche Rezidiv-Diagnostik eine sehr heterogene Patientinnengruppe unter dem Begriff *platinresistente Ovarialkarzinome* gesammelt (Colombo et al. 2019).

Bei der Literaturrecherche zur Platinresistenz war auffällig, dass die Klassifikation der Rezidive in fast jeder Arbeit diskutiert wurde. Die allermeisten Autoren geben wieder, dass sie die Einteilung in *platinresistent* und *platinsensitiv* anhand des

PFI u.a. aus den zuvor genannten Gründen als inadäquat, gar willkürlich betrachten (Davis et al. 2014).

In der Einleitung wurde unter 1.13.2 bereits eine Alternative vorgestellt, welche 2019 durch die ESMO-ESGO-Konsensus Arbeitsgruppe präsentiert wurde. Sie empfiehlt die Unterscheidung in *platin-geeignete* und *platin-ungeeignete* Patientinnen. Als ungeeignet gelten jene, deren Karzinom während und direkt nach der platinhaltigen Chemotherapie so fortschreitet, dass es Symptome erzeugt, oder solche mit Kontraindikationen gegen eine Platin-Therapie (z.B. Allergie, schwere Nieren- oder Knochenmarksinsuffizienz). Alle anderen gelten als geeignet (Colombo et al. 2019). Es wird im Gegensatz zur bisherigen Definition auf die Angabe eines konkreten zeitlichen Cut-Off für die Rezidivdiagnose verzichtet, ebenso wie auf Angaben von CA-125-Werten oder radiologischen Befunden, welche die Diagnose definieren sollten. Damit wird die Gruppe der Patientinnen erweitert, für die eine Reinduktion mit Platin-Zytostatika eine Möglichkeit darstellt.

Dieser Ansatz wird durch den Konsens der *Gynecologic Cancer InterGroup* (der auch die deutsche AGO angehört) ergänzt. Er hält fest, dass statt dem PFI das therapiefreie Intervall (TFI) als Parameter verwendet werden sollte, welches alle systemischen Therapeutika einschließt (z.B. Angiogenesehemmer oder PARP-Inhibitoren). In Studien soll das Intervall als metrische Variable angegeben werden, statt die beiden Gruppen *sensitiv* und *resistent* anhand eines Cut-Off zu definieren (Wilson et al. 2017).

Bei Unterteilung der unabhängigen Variablen in ihre verschiedenen Ausprägungen bzw. Subgruppen und der zusätzlichen Stratifizierung nach dem FIGO-Stadium ergaben sich teilweise sehr **geringe Fallzahlen in den einzelnen Zellen**. In einigen Tabellen konnte deshalb kein verlässlicher Signifikanzwert angegeben werden. Außerdem waren dadurch Tendenzen nicht klar erkennbar und sich andeutende Unterschiede statistisch nicht signifikant. In den logistischen Regressionen führte die geringe Fallzahl in einzelnen Kategorien zu verhältnismäßig großen Odds Ratios sowie teilweise sehr breiten

Konfidenzintervallen. Zur Validierung der Ergebnisse sollten diese Auswertungen deshalb mit einer größeren Anzahl von Probandinnen wiederholt werden.

Ein Nachteil der vorliegenden Kohorten-Daten sind zudem die **großen zahlenmäßigen Unterschiede sowohl zwischen den Studiengruppen (Rezidiv/ kein Rezidiv bzw. platinresistente/ platinresistente Rezidive), als auch zwischen den verschiedenen Ausprägungen einiger Variablen.**

Am gravierendsten zeigte sich letzteres bei der Analyse der Primärtherapie. Da im vorliegenden Kollektiv fast alle Patientinnen entsprechend der Leitlinie therapiert wurden, gab es keine ausreichend große Kontrollgruppe für den Goldstandard. Der Einfluss der operativen und systemischen Primärtherapie auf das Rezidivaufreten konnte deshalb nur sehr eingeschränkt bewertet werden. Dieses Problem könnte in einer Fall-Kontroll-Studie behoben werden, da in diese gezielt mehr Fälle ohne Rezidiv, Fälle mit Platinresistenz und Fälle ohne leitliniengerechte Therapie eingeschlossen werden können.

Die hier präsentierte Statistik setzt sich weitestgehend aus **univariaten Analyseverfahren** von über 25 Variablen pro Vergleich zusammen. Die große Anzahl an Faktoren ermöglichte eine explorative Analyse des Einflusses verschiedenster Tumor-, Patientinnen- und Therapie-Charakteristika.

Durch die **Stratifizierung der Kreuztabellen nach dem FIGO-Stadium** im Rezidiv-Vergleich wurde ein potenziell konfundierender Faktor untersucht und der Einfluss des Tumorstadiums auf den Zusammenhang der jeweiligen unabhängigen Variablen mit dem Auftreten des Rezidivs ermittelt. Das FIGO-Stadium wurde deshalb als Schicht gewählt, da hier deutliche Unterschiede hinsichtlich des Rezidiv-Auftretens auftraten ($p < 0,001$) und andere Arbeiten bereits gezeigt hatten, dass ein fortgeschrittenes Stadium das Rezidivrisiko signifikant erhöht (Yan et al. 2005).

Der Einbezug des FIGO-Stadiums hat sich als aufschlussreich erwiesen, da sich andeutete, dass die meisten hier untersuchten Faktoren in Abhängigkeit davon Einfluss auf das Rezidiv haben. Allerdings wurde die Fallzahl in den einzelnen

Zellen durch diese Stratifizierung weiter gesenkt, sodass in einigen Tabellen keine Signifikanzwerte innerhalb der Schichten angegeben werden konnten.

Zur Ermittlung von Odds Ratios wurden **binäre logistische Regressionen** vorgenommen. So konnte ein Chancenverhältnis als Risikomaß, jedoch kein relatives Risiko berechnet werden, was durch die Datenlage begründet war: Im Gegensatz zum relativen Risiko, welches ein prospektives Kohorten-Studiendesign voraussetzt, ist die Berechnung des OR auch im Rahmen von retrospektiven Studien möglich (Ranganathan et al. 2015).

Diese Regressionen sind monovariante Auswertungen einzelner unabhängiger Variablen, wodurch das OR den Einfluss dieses Faktors auf das Rezidiv bzw. die Platinresistenz beziffert. Um eine Verzerrung des Zusammenhangs durch konfundierende Variablen zu ermitteln, können multivariate logistische Regressions-Modelle durchgeführt werden (Pourhoseingholi et al. 2012). Dafür ist jedoch eine größere Gesamtfallzahl vonnöten, als das vorliegende Kollektiv bieten konnte. Darüber hinaus wird das OR immer unzuverlässiger, je häufiger das untersuchte Ereignis (*Rezidiv* bzw. *Platinresistenz*) auftritt (Simon 2001). Mit einer Ereignis-Rate von mehr als zwei Drittel im Rezidiv-Vergleich besteht demnach eine Limitation für dieses statistische Modell. Es ließen sich außerdem wenig Studien mit einem ähnlichen Vorgehen finden, da meist der Tod als Endpunkt bzw. das OS als Surrogatparameter verwendet wird, und nicht das Rezidiv bzw. PFS. Dadurch wurde die Diskussion der OR-Ergebnisse für die meisten Variablen erschwert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zur weiteren Validierung der ermittelten signifikanten Einflüsse auf das Rezidiv bzw. die Platinresistenz multivariate Analysen in einem größeren Kollektiv nötig sind; beispielsweise multivariate logistische Regressionen unter Einbezug mehrerer unabhängiger Variablen. Dies würde dem EOC als komplexe Erkrankung mit konfundierenden Faktoren gerecht werden. Darüber hinaus könnte die Auswertung durch eine Ereigniszeitanalyse (*time to event*) fortgeführt werden, z.B. in Form einer Überlebens-Analyse mit Cox-Regression zur Bestimmung von Hazardraten. Da

der Großteil der EOC-Betroffenen ein Rezidiv erleidet, ist die progressionsfreie und therapiefreie Zeit von großer Bedeutung (Gadducci et al. 2007).

Außerdem waren in dieser Kohorte einige Merkmale zu selten, um repräsentative Aussagen über diese abzuleiten. Beispiele dafür sind seltene Histologien oder Therapeutika, die nicht den Empfehlungen der Leitlinie entsprechen. Diese Ausprägungen müssten in einem kontrollierten Kollektiv erneut untersucht werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Gesamtkollektiv

Die 134 Patientinnen dieses Studienkollektivs wurden durchschnittlich in einem Alter von 59 (*Kein Rezidiv*) bzw. 62 Jahren (*Rezidiv*) mit der Primärerkrankung diagnostiziert, was neun bzw. sechs Jahre unter dem deutschen Durchschnitt von 68 Jahren bei EOC liegt (*Krebs in Deutschland 2015/ 2016*, 12. Ausgabe, 2019). Dies lässt sich möglicherweise damit begründen, dass die Daten aus dem Patientinnengut einer Universitätsklinik stammen, in der die Diagnosestellung potenziell frühzeitiger erfolgt als in einem weniger spezialisierten Krankenhaus. Betrachtet man beide Studiengruppen gemeinsam, hatte der Großteil (67,2%; n= 90) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Karzinom im FIGO Stadium III. Über 70% haben laut Giornelli 2016 bei Diagnose ein fortgeschrittenes Karzinom, was diese Arbeit belegen konnte (studiengruppen-übergreifend 83,6% im FIGO-Stadium III oder IV; n= 112).

Der häufigste histologische Typ ist laut Prat et al. 2012 mit 70-80% das High-grade seröse Adenokarzinom; was sich mit den insg. 78,4% HGSC (n= 105) im vorliegenden Kollektiv deckt (*Kein Rezidiv*: 59,4%; *Rezidiv*: 84,4%).

Bei 62,6% (n= 84) der 134 Patientinnen lag ein Befund zum BRCA-Mutationsstatus vor. 25,0% (n= 21) dieser Befunde wiesen eine somatische oder Keimbahn-Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens nach. Pan, Xie 2017 ermittelten eine Gesamtmutationsrate von 20% unter EOC-Patientinnen.

83,5% (n= 112) des Kollektivs wurden sowohl operativ als auch zytostatisch entsprechend der Leitlinie therapiert. Bei insg. 91,8% (n= 123) wurde durch die

zytoreduktive OP makroskopische Tumorfreiheit erreicht (R0- oder R1-Status). 59,0% (n= 79) erhielten eine vollständige primäre Zytoreduktion und adjuvante Chemotherapie (PDS), 23,1% (n= 31) wurden neoadjuvant behandelt und anschließend zytoreduktiv operiert (NACT-IDS).

4.3.2 Rezidiv-Vergleich

Bei 102 der 134 Patientinnen wurde ein Rezidiv diagnostiziert (76,1%). Diese Rate liegt im Bereich der 70-80% welche gemeinhin als Rezidivrate beobachtet werden (Giornelli 2016; Armbruster et al. 2017).

4.3.2.1 Überleben

In der *Rezidiv*-Gruppe betrug das Gesamtüberleben 34,0 Monate, das progressionsfreie Überleben 14,0 Monate und das 5-JÜ 14,2%. In der *kein* Rezidiv-Gruppe konnte kein medianes OS berechnet werden, da es in dieser Gruppe aufgrund des Einschlusskriteriums, dass die Patientinnen bis zum Ende der Datenerhebung am Leben sein mussten, keine Todesfälle gab. Prat et al. 2009 geben für Patientinnen ohne Progress ein medianes OS von 40,2 Monaten und bei Rezidiv-Patientinnen ein OS von 38,2 und PFS von 17,7 Monaten an. In diese Studie wurden im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit jedoch nur Frauen eingeschlossen, welche eine komplette Remission nach der Primärtherapie hatten. Das könnte die etwas höheren Überlebenswerte in der Rezidiv-Gruppe erklären.

4.3.2.2 Tumorstadium, Grading, Histologie, Nodalstatus und Tumormarker CA-125

Die **FIGO-Stadien III und IV** konnten in anderen Studien bereits als unabhängige Risikofaktoren für ein EOC-Rezidiv belegt werden (Yan et al. 2005; Rizutto et al. 2015). Die Rezidivrate nahm in dem hier beschriebenen Kollektiv mit steigendem Tumorstadium zu ($p < 0,001$).

Die *Ovarian Cancer Research Alliance* gibt für das Stadium I eine RR von 10%, für das Stadium II 30%, im Stadium III 70-90% und im Stadium IV 90-95% an, was sich in etwa mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt (Stadium I u. II 27,3%;

III 85,6%; IV 86,4%). Die frühen Stadien mussten aufgrund der geringen Fallzahl gemeinsam ausgewertet werden.

Für FIGO III wurde ein OR von 15,8 (95%-KI 5,2-47,8; $p < 0,001$) für das Rezidiv im Vergleich zum Stadium I und II berechnet; für FIGO IV war die Chance 16,9-fach erhöht (95%-KI 3,6-78,6; $p < 0,001$). Es ließ sich keine vergleichbare Studie finden, welche Odds Ratios für das Rezidiv für einzelne Tumorstadien bestimmt hat. Yan et al. 2005 gibt ein relatives Risiko von 1,7 für die Stadien III und IV zusammen an. Die breiten Konfidenzintervalle zeigen an, dass das OR jeweils relativ ungenau ist. Darüber hinaus ist die Größe der beiden Chancenverhältnisse untypisch für dieses Risikomaß, welches selten einen Wert von zehn übersteigt und bereits bei einem Wert von zwei eine starke Assoziation der untersuchten Variable mit dem Ereignis indiziert (Simon 2001).

Für eine differenzierte Untersuchung einzelner **histologischer Subtypen** hinsichtlich ihres Rezidivrisikos erwiesen sich die Fallzahlen in den Subgruppen abgesehen vom HGSC als zu klein. Wie zu erwarten hatten die meisten Patientinnen High-grade seröse Adenokarzinome (insg. 78,4%; $n = 105$), was sich mit anderen Arbeiten deckt (70-80%; Prat 2012). Die RR dieser Subgruppe betrug 81,9%, was signifikant höher war als bei den anderen Histologien gemeinsam betrachtet (RR 55,2%; $p = 0,004$). Innerhalb der Stadien III und IV bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Histologie und dem Rezidivaufreten, es wurden im Gegenteil in beiden FIGO-Schichten etwas höhere RR bei *anderen EOC* beobachtet. Die zuvor beschriebene höhere RR von 81,9% unter HGSC im Vergleich zu anderen Histologien scheint demnach vor allem dadurch bedingt, dass HGSC eher in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden (im vorliegenden Kollektiv 92,3% der HGSC in FIGO III oder IV vs. 41,4% andere EOC in FIGO III oder IV). Dies lässt sich mit dem aggressiven Wachstumsverhalten durch die hohe mitotische Aktivität der HGSC erklären (Jang et al. 2017). Andere Arbeiten haben klarzellige Adenokarzinome als Histologie mit signifikant kürzerem PFS als HGSC ausgemacht (Miyamoto et al. 2013; Lheureux et al. 2019). Diese Beobachtung ließ sich im vorliegenden Kollektiv leider nicht zuverlässig untersuchen, da lediglich sieben Fälle mit

klarzelligen EOC vorlagen (57,1% davon mit Rezidiv). Das Rezidiv-Risiko dieser seltenen Histologie müsste in einer kontrollierten Studie untersucht werden, in die gezielt mehr Fälle von klarzelligen EOC eingeschlossen werden können.

Für das HGSC im Vergleich zu den übrigen Histologien wurde ein OR von 3,7 (95%-KI: 1,5 -8,9; $p= 0,004$) mit realistischer Größe und relativ engem Konfidenzintervall bestimmt. Bedauerlicherweise gibt es zu dieser Variable ebenfalls keine OR-Vergleichswerte aus anderen Studien.

Patientinnen mit einem G3-**Grading** bekamen signifikant häufiger EOC-Rezidive, als jene mit einem G1- oder G2-Karzinom (RR 82,2% vs. 31,3%; $p<0,001$).

Für die Stratifizierung nach FIGO wurde aufgrund einzelner geringer Fallzahlen (FIGO I u. II mit G1/2 $n= 9$; FIGO III u. IV mit G1/2 $n= 7$) kein Signifikanzwert angegeben, sie deutete aber an, dass der zuvor beschriebene Unterschied im Stadium I und II fortbesteht, da in dieser Schicht keine Patientin mit einem G1 oder G2-Karzinom ein Rezidiv entwickelte, während die RR bei G3 46,2% betrug. Eine ähnliche Beobachtung machten Vergote et al. 2001, in deren Studie Stadium I-Patientinnen mit G3-Karzinomen etwa neunmal wahrscheinlicher ein Rezidiv bekamen als Frauen mit G1-Tumoren (HR PFS 8,89; 95%-KI 4,96-15,9). Rizutto et al. 2015 ermittelten eine G3-Differenzierung als unabhängigen Rezidiv-Risikofaktor in allen Tumorstadien.

Bei FIGO III- und IV-Patientinnen bestanden geringere Unterschiede der RR (G1 u. G2 71,4% vs. G3 86,7%). Das lässt sich damit begründen, dass G3-Karzinome durch ihr aggressives Wachstumsverhalten definiert sind, was wiederum eine Ursache für ein hohes FIGO-Stadium ist (Lisio et al. 2019).

Die prognostische Bedeutung hinsichtlich des Rezidiv-Auftretens von **primären Lymphknotenmetastasen** ist nicht abschließend geklärt. Bei Wang et al. 2021 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der RR zwischen N0- und N1-Probandinnen (RR 56,4% vs. 61,9%; $p= 0,662$). Im vorliegenden Kollektiv traten Rezidive hingegen deutlich häufiger bei Lymphknoten-Metastasen auf (83,9% vs. 65,1% bei N0; $p= 0,023$); die Rezidiv-Chance war 2,8-fach erhöht (OR 2,8; 95%-KI: 1,2-6,5; $p= 0,018$). Im FIGO-Stadium III bestand kein Unterschied hinsichtlich

der RR zwischen pN0 (86,1%) und pN1 (84,0%), ebenso im Stadium IV. Der zuvor beobachtete Zusammenhang, dass bei positivem Nodalstatus häufiger Rezidive auftreten, scheint somit abhängig davon, dass pN1-Patientinnen insgesamt ein fortgeschritteneres Karzinom haben als pN0-Fälle, nämlich mindestens ein FIGO-Stadium III.

Bei **initialer Peritonealkarzinose** war die RR in diesem Kollektiv doppelt so hoch, wie in der Gruppe ohne IPC (86,5% vs. 40,0%; $p < 0,001$). Dieser Faktor war jedoch ebenfalls vom FIGO-Stadium abhängig; nach dessen Einbezug in die Auswertung bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit zwischen Patientinnen mit und ohne IPC im Stadium III und IV. Diese Abhängigkeit ist dadurch begründet, dass peritoneale Aussaaten ein Kriterium für die Einordnung in die Tumorstadien darstellen. Das ist wahrscheinlich die Ursache dafür, dass die IPC in keiner der Autorin bekannten Studie als separater Risikofaktor untersucht wurde.

Die Bedeutung des **Tumormarkers CA-125** für das EOC ist ein viel diskutiertes Thema in der gynäkologischen Onkologie, sowohl bezüglich seines Werts als Screening-Parameter für die Primärerkrankung als auch in der Rezidiv-Diagnostik und -Prognose. Laut Marcus et al. 2014 können durch Kombination von gynäkologischer Untersuchung und der Bestimmung des Tumormarkers etwa 90% der Rezidive diagnostiziert werden.

In dieser Studie wurde zunächst die Bedeutung des **prätherapeutischen CA-125-Werts** zum Zeitpunkt der Primärdiagnose für das Rezidiv untersucht. Das mediane CA-125 bei Erstdiagnose war bei Frauen die später ein Rezidiv entwickelten signifikant höher, als bei solchen die keinen Progress bekamen (444 vs. 92 U/ml; $p = 0,003$). Bei einem Wert von 35-500 U/ml war die Rezidiv-Chance 4,2-fach erhöht (95%-KI: 1,2-14,7; $p = 0,024$). Lag das CA-125 über 500 U/ml betrug das OR 5,8 (95%-KI: 1,6-21,5; $p = 0,008$). Die stratifizierte Auswertung konnte nicht aufklären, ob es sich dabei um einen vom Tumorstadium abhängigen Faktor handelt, da durch die Schichtung jeweils zu wenig Fälle mit

CA-125 <35 U/ml vorlagen. Wang et al. 2021 berichten einen median über 500 U/ml niedrigeren prätherapeutischen Wert bei progressionsfreien Patientinnen im Gegensatz zu Rezidiv-Fällen (1061 vs. 1596 U/ml; p= 0,093). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant und weitere vergleichbare Studien ließen sich nicht finden, da die meisten lediglich posttherapeutische Werte des Tumormarkers im Rahmen des Follow-Up untersuchen.

Das mediane **CA-125 nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie** war bei Rezidiv-Patientinnen ebenfalls signifikant höher (12,5 vs. 8 U/ml; p= 0,036). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Guo und Peng 2017, die für Rezidiv-Patientinnen einen medianen Wert von 29,7 vs. 8,9 U/ml bei Frauen ohne Rezidiv angeben. In Ereigniszeitanalysen wurde beobachtet, dass das PFS bei Werten >10 U/ml unabhängig vom CTX-Regime signifikant kürzer ist (Prat et al. 2008; Markman et al. 2006).

Als kategorielle Variable untersucht ließ sich beobachten, dass bei Werten ≥ 35 U/ml 100% ein Rezidiv entwickelten (n= 14), bei <35 U/ml lediglich 68,9% (n= 42; p= 0,008). Nach Einbezug des FIGO-Stadiums zeigte sich in den höheren Stadien III und IV ein gewisser fortbestehender Zusammenhang: bei <35 U/ml lag die RR bei 78,0%, bei ≥ 35 U/ml weiterhin bei 100% (p= 0,103).

Insgesamt betrachtet scheint das posttherapeutische CA-125 einen prognostischen Wert für das Rezidiv zu haben, welcher sich durch die Ergebnisse anderer Arbeiten belegen lässt. Zukünftig sollte für dieses Kollektiv der gängigere Cut-Off von 10 U/ml für die Untersuchung des posttherapeutischen CA-125 genutzt werden, um die Daten besser mit anderen Arbeiten vergleichen zu können.

4.3.2.3 Erkrankungsalter, Vorerkrankungen und BRCA1/2-Mutation

In der Gruppe der personenbezogenen Variablen konnten keinerlei signifikante Zusammenhänge mit dem Rezidivaufreten beobachtet werden:

Das **Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose** unterschied sich in den beiden Studiengruppen median nicht signifikant und auch nach Gruppierung in unter bzw. über 60-Jährige war die RR fast gleich hoch (75,9% vs. 76,1%; p= 1,000).

Eine andere Arbeit, welche bei 65 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwei Gruppen unterschied, konnte ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der RR nachweisen. In besagter Studie war auch das mediane Erkrankungsalter bei Patientinnen mit und ohne Rezidiv ähnlich (58,5 vs. 60,0 Jahre; Prat et al. 2009).

Wie in der Einleitung dargestellt, besteht kein Konsens zum Einfluss der Volkserkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas auf die Primärerkrankung des EOC oder auf das Rezidiv. Es bestand die Frage, ob sich bei kardiovaskulärer Vorerkrankung möglicherweise ein günstigeres Milieu für die Entstehung von Rezidiven ergibt. Der **ASA-Score** dient der Anästhesiologie zur Einschätzung des perioperatives Risikos einer Patientin. In dieser Arbeit wurde er als grober Marker für den insgesamt Gesundheitszustand einer Patientin verwendet, da er im Rahmen der Primäroperation bei jedem Fall dokumentiert wurde und somit verlässlich zu erheben war. In diesem Kollektiv hatte der Score keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs ($p= 0,889$), ebenso wenig der mediane **BMI** ($p= 0,868$). Wang et al. 2021 beobachteten ebenfalls keinen Unterschied des BMI zwischen Frauen mit und ohne Rezidiv (22,1 vs. 22,7). Eine große Metastudie mit einer Ereigniszeitanalyse von knapp 13000 Probandinnen ermittelte ein um 11% reduziertes PFS unter Frauen mit einem BMI >30 im Vergleich zu Normalgewichtigen (Nagle et al. 2015). Bei **Diabetes mellitus** ($p= 1,000$) und **arterieller Hypertonie** ($p= 0,838$) bestand gleichermaßen kein Unterschied in der Rezidivhäufigkeit. Bar et al. 2016 beobachten unter circa 140 Patientinnen bei Diabetes ein signifikant verkürztes PFS (HR 2,69; $p= 0,002$). Minlikeeva et al. 2018 untersuchten gepoolte Daten von knapp 6500 Patientinnen und stellten keinen Zusammenhang von weder Hypertension noch Diabetes mellitus mit dem PFS fest (HR 0,98 bzw. 1,03).

Insgesamt ist die Bedeutung von kardiovaskulären Vorerkrankungen für das Rezidiv weiterhin nicht abschließend geklärt. Durch die Studienlage entsteht aber der Eindruck, dass sie, wenn überhaupt, eher einen zweitrangigen Einfluss auf das EOC und sein Rezidiv haben.

Insgesamt 13 Frauen dieses Kollektivs hatten **Endometriose**, die RR war unter ihnen mit 53,8% geringer als in der Gruppe ohne diese Diagnose (78,5%), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($p= 0,080$). Diese Zahlen sind aufgrund der geringen Fallzahl kaum zu deuten. Andere Autoren nehmen an, dass bei Endometriose ein erhöhtes EOC-Risiko vorliegt (Brilhante et al. 2017). Genaue Mechanismen sind nicht bekannt und zuverlässig reproduzierbare Daten dazu fehlen, sodass größere Studien mit vielen Endometriose-Patientinnen nötig sind.

Diesen Ergebnissen vorausgehend bestand der Verdacht, Rezidive würden häufiger bei Frauen ohne **BRCA-Mutation 1/2** entstehen, da die Mutationen eine höhere Chemosensitivität bedingen (Pan, Xie 2017). Alsop et al. 2012 ermittelte eine BRCA 1/2-Mutation als unabhängigen Prädiktor für ein besseres PFS als ohne Mutation. In diesem Kollektiv bestand keinerlei Zusammenhang der RR mit dem Mutationsstatus; Frauen mit ($n= 21$) und ohne BRCA1/2-Mutation ($n= 63$) bekamen exakt gleich häufig ein Rezidiv (81,0%). Denkbar ist deshalb, dass Rezidive bei einer Mutation zwar nicht seltener jedoch später als bei einem Wildtyp-Gen auftreten, bedingt durch die (zumindest primär) höhere Chemosensitivität aufgrund der eingeschränkten homologen Rekombination bei Funktionsverlust der BRCA1 und BRCA2 Gene.

4.3.2.4 Operative und systemische Primärtherapie

Zuvor wurde bereits diskutiert, dass die Kontrollgruppe in den Therapie-Variablen meist zu klein war, da der Großteil der Patientinnen in beiden Studiengruppen entsprechend der Leitlinie therapiert wurde. Dies beschränkte die Analyse der Primärtherapie hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit dem Rezidiv. Beispielsweise wurden in diesem Kollektiv 98,5% der Patientinnen entsprechend ihres Tumorstadiums und der Leitlinie zytoreduktiv operiert; in lediglich zwei Fällen war die Zytoreduktion unvollständig. Zur Rezidiv-Häufigkeit im Falle einer suboptimalen Operation konnte somit keine Analyse erfolgen.

Zur zusammenfassenden Analyse der Therapie wurde die Variable „**Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie**“ untersucht. Hier sah es zunächst

aus, als ob Frauen mit unvollständiger operativer und zytostatischer Therapie seltener ein Rezidiv bekamen (63,6% vs. 78,6% bei vollständiger Therapie; $p=0,171$). Bei Einbezug des FIGO-Stadiums zeigte sich aber, dass diese Zahlen dadurch zustande kommen, dass 10 der 22 unvollständig behandelten Fälle ein Karzinom in einem niedrigen Stadium hatten, in welchem die RR bei unvollständiger Therapie 40,0% betrug. In den Stadien III und IV war die RR mit und ohne vollständiger Primärtherapie fast gleich hoch (86,0%; $n=100$ vs. 83,3%; $n=12$; $p=0,681$). Die Validität dieser Ergebnisse wird wie bereits erwähnt durch die geringe Anzahl an unvollständig Therapierten reduziert.

Die meisten Probandinnen galten als unvollständig therapiert, da keine leitliniengerechte CTX entsprechend des FIGO-Stadiums verabreicht worden war, während die OP entsprechend der Leitlinie vorgenommen wurde ($n=20$ von 22). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind die vielfältigen Gründe für den Abbruch oder die Entscheidung gegen eine zytostatische Therapie zu bedenken. Ein eingeschränkter Allgemeinzustand, die hämatologische Toxizität der CTX oder der Wunsch der Patientin sind Beispiele. Außerdem wurden bei Vielen einzelne oder mehrere Zyklen einer zytostatischen Therapie verabreicht, sodass nicht von untherapierten Patientinnen ausgegangen werden kann.

Ein Thema, welches die gynäkologische Onkologie seit vielen Jahren beschäftigt, ist das Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-OP zur Zytoreduktion in der Primärtherapie des EOC. Von diesem Ansatz sollen vor allem Betroffene mit initial nicht operablem Befund oder mit bedeutenden Komorbiditäten profitieren (Coleman et al. 2013). Es ist mittlerweile unbestritten, dass die operative Morbidität mit diesem Ansatz signifikant gesenkt wird und häufiger optimal reseziert werden kann (Vergote et al. 2011).

Folglich wurden in der vorliegenden Arbeit die beiden Therapiewege **primäre zytoreduktive OP und adjuvante Chemotherapie (PDS)** sowie **neoadjuvante Chemotherapie und Intervalldebulking (NACT-IDS)** verglichen. Es zeigte sich in der zweiten Gruppe eine signifikant höhere Rezidivrate von 96,8% versus 73,4% bei PDS ($p=0,007$). Diese Analyse kann durch eine moderate Fallzahl ($n=31$ vs. 79) gestützt werden. Der Unterschied setzte sich in der Subgruppen-

Analyse von FIGO III u. IV-Patientinnen in signifikanter Form fort (RR 100,0%; n= 30 vs. 80,0%; n= 56; p=0,009). Bei NACT-IDS waren 96,7% der FIGO III und IV-Patientinnen nach der Zytoreduktion makroskopisch tumorfrei, nach PDS 73,9%. Somit entwickelten vergleichbar fortgeschrittene Karzinome bei neoadjuvanter Chemotherapie mit Intervall-OP häufiger Rezidive, als bei primärer OP und adjuvant zytostatischer Behandlung, obwohl durch NACT-IDS sogar häufiger makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde als durch PDS. Die Chance ein Rezidiv zu entwickeln war bei Frauen mit NACT-IDS 10,9-fach höher als bei PDS (95%-KI: 1,4-84,7; p= 0,023). Dieses Ergebnis ist aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls erneut nur eingeschränkt valide.

Wang et al. 2021 beobachteten in einer Fall-Kontroll-Studie ebenfalls, dass unter Patientinnen im Stadium IIB-IVA signifikant häufiger Rezidive bei Frauen mit Neoadjuvanz und Intervalldebulking auftraten, als bei primär operierten Patientinnen (RR 69,8% vs. 45,5%; p=0,022). In diese Studie wurden jedoch nur Probandinnen mit vollständiger klinischer Remission nach Primärtherapie eingeschlossen und jene mit Residualtumor >1cm Größe ausgeschlossen, was sich in den niedrigeren Rezidivraten in beiden Gruppen widerspiegelt.

Fagotti et al. 2020 stellte in einem randomisierten Design mit 171 Patientinnen keine signifikanten Unterschiede des PFS (NACT-IDS 14 Monate vs. PDS 15 Monate) und des OS (43 vs. 41 Monate) fest. Eine Metaanalyse der *Cochrane Library* konnte unter circa 1700 Probandinnen ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des PFS und OS feststellen (Coleridge et al. 2021).

Das im vorliegenden Kollektiv erhöhte Rezidiv-Auftreten bei NACT-IDS Patientinnen lässt sich somit durch Wang et al. 2021 belegen, in Ereigniszeitanalysen anderer Arbeiten besteht aber kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des PFS. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass nach NACTS-IDS zwar prozentual häufiger Rezidive auftreten, aber nicht unbedingt früher als nach PDS. Um diese Theorie zu stützen wären Vergleiche der beiden Therapiegruppen dieses Kollektivs hinsichtlich des PFS nötig.

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Arbeit ist die erhöhte Rezidivrate unter Patientinnen ohne **systematische Lymphonodektomie** (94,7% vs. 73,0%; $p=0,027$). Dieser Zusammenhang ließ sich im FIGO-Stadium III und IV weiterhin beobachten, obgleich er nicht signifikant war (RR ohne system. LNE 100,0%; $n=17$ vs. 83,2%; $n=83,2$; $p=0,125$).

Der Einfluss der LNE auf das Rezidiv bzw. das PFS wird kontrovers diskutiert. Prinzipiell besteht ohne systematische LNE das Risiko, dass befallene Lymphknoten übersehen werden und somit Residualtumor verbleibt. Andererseits steigt die Komplikationsrate durch diesen OP-Schritt (Harter et al. 2019), weshalb die S3-Leitlinie ihn seit 2022 nur noch in den Stadien I-IIA als Staging empfiehlt (siehe 1.12.2).

Der Autorin ist keine andere Arbeit bekannt, welche die Rezidivraten mit und ohne systematischer LNE verglichen hat. In der randomisierten Studie von Panici et al. 2005 mit circa 190 Probandinnen pro Arm war das PFS unter Patientinnen mit systematischer LNE besser als ohne jegliche LNE (27,4 vs. 22,4 Monate). Erstere hatten ein 25% geringeres Rezidivrisiko (HR 0,75; 95%-KI= 0,59-0,94; $p=0,01$). Fang et al. 2020 konnten hingegen keine Verbesserung des PFS bei fortgeschrittenem EOC durch eine systematische LNE der retroperitonealen Lymphknoten nachweisen, auch das OS der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Es bedarf demnach weiterer Studien zu diesem Zusammenhang, wobei der Resektionsstatus einbezogen werden könnte, um befallene Lymphknoten als Form des Residualtumors zu untersuchen.

Besagter **Residualtumor** ist ein viel untersuchter Faktor der Therapie des EOC. Der Großteil der aktuellen Studien unterscheidet zwischen Residualtumor $<1\text{cm}$ und $\geq 1\text{cm}$, was den Vergleich mit *R0 und R1* bzw. *R2* im vorliegenden Kollektiv ermöglicht. Die bisherige Forschung zeigte, dass ein möglichst geringer Tumorrest das Rezidiv-Risiko signifikant senkt:

Gerestein et al. 2009 untersuchten Patientinnen nach einer primären OP und anschließender adjuvanter Platin-CTX und ermittelten bei $R < 1\text{cm}$ eine Rezidivrate von 63,2% und bei $R \geq 1\text{cm}$ von 85,2% ($p=0,006$) sowie ein um 50% reduziertes Rezidivrisiko bei $R < 1\text{cm}$ ($p=0,004$).

Im vorliegenden Kollektiv waren die Rezidivrate mit 75,0% bei makroskopischer Tumorfreiheit (R0 und R1) und 100,0% bei makroskopischem Tumorrest (R2) höher; es bestand mit $p= 0,115$ kein signifikanter Unterschied. Da die Rezidivraten sich aber deutlich unterscheiden, könnte die fehlende Signifikanz auf die sehr geringe Fallzahl in der R2-Gruppe zurückgeführt werden ($n= 9$). Eine andere Studie untersuchte 526 Patientinnen im FIGO-Stadium IIIC und berechnete ein um 28,0% reduziertes Rezidiv-Risiko bei $R < 1\text{cm}$ ($p= 0,04$; Zivanovic et al. 2010). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen tendenziell das erhöhte Rezidiv-Auftreten bei größerem Tumorrest, welches die genannte Vergleichsliteratur beschreibt, allerdings sollte der Zusammenhang in diesem Kollektiv mit einer größeren Anzahl von R2-Fällen wiederholt werden.

Zuvor wurde besprochen, dass die R0- und R1-Fälle gemeinsam betrachtet wurden, da die Klassifizierung R0 klinisch vorgenommen wurde und so nur makroskopische Tumorfreiheit attestiert werden kann. Bei getrennter Analyse zeigte sich allerdings, dass signifikante Unterschiede zwischen der R0- und R1-Gruppe hinsichtlich der RR bestehen: Alle R1-Patientinnen bekamen ein Rezidiv, während dies nur bei 68,7% der R0-Fälle auftrat ($p < 0,001$). Auch wenn einige klinisch als solche klassifizierte R0-Fälle nach pathologischen Kriterien faktisch R1 wären, scheint die klinische Diskriminierung zwischen R0 und R1 prognostischen Wert zu haben. Amate et al. 2013 unterschieden zwischen einer pathologisch bestätigten Komplettresektion (R0) und Tumorrest $< 1\text{cm}$ und stellten fest, dass bei R0 signifikant weniger Rezidive auftraten (47,5% vs. 83,3%; $p= 0,02$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine klinische *und* pathologische Bestimmung des Residualtumors mit Unterscheidung zwischen R0 und R1 prognostisch durchaus sinnvoll wäre, zumindest was die Rezidiv-Häufigkeit betrifft. Es muss allerdings bedacht werden, dass die Pathologie in ihrer Bewertung von der Qualität des eingesandten Materials abhängig ist und nur das ihr vorliegende Gewebe beurteilen kann. Dem Operateur obliegt es wiederum, den gesamten Situs auf Tumorreste zu untersuchen.

Die Auswertung der **adjuvanten Zytostatika-Regime** wurde in dieser Arbeit durch mehrere Faktoren begrenzt. Einigen Patientinnen wurde die Chemotherapie extern verabreicht, wodurch die exakte Anzahl der Zyklen und die Dosierung nicht immer bekannt war. Darüber hinaus sind erneut die diversen Ursachen für den Abbruch oder die Entscheidung gegen eine zytostatische Therapie zu bedenken (siehe oben).

Die statistische Aussagekraft wurde außerdem dadurch limitiert, dass von den adjuvant Behandelten 77,3% (n= 68 von 88) entsprechend dem Goldstandard mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel alle drei Wochen über sechs Zyklen therapiert wurden (RR 72,1%). Somit war der Vergleich mit anderen Regimen begrenzt, da die Fallzahl in diesen Gruppen sehr gering ausfiel. Die Rezidivrate war bei einer Monotherapie mit Carboplatin alle zwei Wochen über 6-12 Zyklen mit 83,3% (Gesamt-n= 12; p= 0,502) zwar höher, es lässt sich aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht abschließend bewerten, ob infolge der Monotherapie häufiger Rezidive auftreten.

Der Autorin sind keine Arbeiten bekannt, welche die verschiedenen Regime auf ihre Rezidivhäufigkeit untersucht haben. Falandry et al. 2021 hat Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² KOF alle drei Wochen mit der alleinigen Gabe von Carboplatin AUC 5 alle drei Wochen verglichen. In der letztgenannten Gruppe zeigte sich ein signifikant kürzeres PFS von 4,8 Monaten, im Gegensatz zu 12,5 Monaten in der Kombinations-Gruppe. Das Risiko für ein Rezidiv war bei einer Carboplatin-Monotherapie im Vergleich zur Kombination 2,5-fach erhöht (HR PFS 2,51; 95%-KI 1,56-4,04; p< 0,001). Die Autoren empfehlen deshalb die Kombinationstherapie auch bei älteren Patientinnen einzusetzen, welche aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Taxanen eher eine alleinige Carboplatin-Therapie erhalten. Es lässt sich festhalten, dass die Kombinationstherapie der Monotherapie mit Carboplatin hinsichtlich des PFS überlegen ist. Die Rezidiv-Häufigkeit in den beiden Gruppen müsste in einer randomisierten Studie mit ähnlich großen Studienarmen erneut untersucht werden.

Die adjuvante Gabe von **Bevacizumab** im FIGO-Stadium III und IV hatte im vorliegenden Kollektiv keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Rezidiv. Es

wurde zwar beobachtet, dass die RR bei vollständiger Therapie mit mindestens 15 Gaben mit 78,1% (n= 25 von 32) niedriger ausfällt als bei unvollständiger Therapie mit 14 oder weniger Gaben (RR 92,6%; n=25 von 27) oder bei keiner Bevacizumab-Therapie (RR 87,8%; n= 43 von 49), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p= 0,287$). Im Vergleich zu anderen Variablen, ist die Fallzahl in den drei Gruppen moderat, sodass von einer relativ hohen Validität ausgegangen werden kann. Leider ließ sich keine Arbeit mit einem direkt vergleichbaren Design finden. Eine Metastudie gibt an, dass durch die Hinzunahme von Bevacizumab in der Primärtherapie eine Verlängerung des PFS um drei bis vier Monate möglich ist und dass vor allem Frauen in fortgeschrittenen Stadien profitieren (Haunschild, Tewari 2020). Zur Rezidivhäufigkeit je nach Intensität der Bevacizumab-Therapie erfolgt aber keine Untersuchung. Es bedarf deshalb einer erneuten Prüfung des Einflusses einer Bevacizumab-Therapie auf das Auftreten eines Rezidivs in einem größeren Kollektiv.

4.3.3 Vergleich der primären Platinresistenz

Viele Studien haben die Platinresistenz bereits unter molekularbiologischen Gesichtspunkten untersucht und per Microarray Sets mit einer Vielzahl an möglichen Risikogenen für eine geringe Chemosensitivität ermittelt (Yoshihara et al. 2010; Bosquet et al. 2016). Der ESMO-ESGO-Konsens 2019 hat jedoch festgehalten, dass es bisher keine validen molekularen Biomarker zur Prognose einer primären Platinresistenz gibt (Colombo et al. 2019). Das Gremium bestätigte außerdem, dass die bessere und frühere Identifikation von platinresistenten Tumoren essenziell für die Verbesserung des Überlebens ist.

In klinischen Studien zu Risiko- bzw. Prognosefaktoren der primären Platinresistenz ist die Platinresistenz-Rate ein etablierter Marker (Liu et al. 2020). Eine Arbeit untersuchte unter 2392 Rezidiv-Patientinnen diverse klinische Charakteristika des EOC auf ihren prognostischen Wert für ein frühes Rezidiv mit einem PFI < 6 Monaten. In diesem Kollektiv lag der Anteil der Platinresistenzen bei 27,8% (Said et al. 2021). Andere Arbeiten beschreiben Platinresistenzraten von 25-30% (Friedlander et al. 2013; Bosquet et al. 2016). Von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten 102 Rezidiv-Patientinnen waren 73,5% platin sensitiv (n= 75) und 26,5% platinresistent (n= 27). Die PRR ist somit vergleichbar mit den zuvor genannten Studien.

4.3.3.1 Überleben

Das mediane Gesamtüberleben war unter primär platinresistenten Patientinnen signifikant geringer als bei platin sensitiven Karzinomen (17,0 vs. 40,0 Monate; $p < 0,001$). Davis et al. 2014 geben für erstere ein OS von 9-12 Monaten und für zweitere ein OS von 24-36 Monaten an.

4.3.3.2 Tumorstadium, Grading und Histologie

Im vorliegenden Kollektiv nahm die Rate an primären Platinresistenzen mit steigendem **FIGO-Stadium** leicht zu (FIGO I u. II PRR 16,7%; III 26,0%; IV 31,6%), die geringe Fallzahl in den Stadien I und II (n= 6) erlaubte jedoch keine Interpretation bezüglich signifikanter Unterschiede. Lan et al. 2019 stellten keinen

signifikanten Zusammenhang des FIGO-Stadiums mit der Platinresistenz fest. Bei Said et al. 2021 bekamen Frauen im Stadium III und IV hingegen signifikant häufiger Rezidive mit einem PFI < 6 Monaten (FIGO II PRR 7%; III 28%; IV 40%; $p < 0,001$). Diese Platinresistenz-Raten sind grob vergleichbar mit jenen im vorliegenden Kollektiv.

Goldie und Coldman beobachteten 1979, dass die Rate an Zytostatika-Resistenzen mit der Größe des Tumors zusammenhängt und stellten folglich die Hypothese auf, dass je größer der Tumor, desto höher die Anzahl an primär resistenten Zellen und die Mutationsrate, wodurch wiederum sekundäre Resistenzen entstehen können. Auf diese Theorie stützen sich viele Autoren, die heutzutage den Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf die PR untersuchen und beobachten, dass bei einer Neoadjuvanz (größere Tumormasse zum Zeitpunkt der Chemotherapie-Induktion) eher primäre Platinresistenzen entstehen als bei minimalem Resttumor, wie er nach einer primären Zytoreduktion vorliegt (da Costa et al. 2015; Cooke, Brenton 2011; Rauh-Hain et al. 2013).

Für Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien wird eher der Weg der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Intervalldebulking gewählt. Somit wäre ein Zusammenhang von hohem FIGO-Stadium mit der Platinresistenz nachvollziehbar. Perspektivisch sollte er mit mehr Probandinnen und einer Korrektur des Faktors Neoadjuvante Chemotherapie erneut untersucht werden.

Die **histologischen Typen** der muzinösen, klarzelligen und low-grade serösen Adenokarzinome gelten gemeinhin als relativ platinresistent (Davis et al. 2014; Lheureux et al. 2019). Dies konnte im vorliegenden Kollektiv nicht adäquat untersucht werden, da zu wenig Fälle mit diesen seltenen Histologien vorlagen (Muzinöse EOC $n = 1$; Klarzellige EOC $n = 4$; LGSC $n = 3$). Im zusammengefassten Vergleich von HGSC versus andere EOC unterschied sich die PRR kaum (26,7% vs. 25,0%; $p = 1,000$). Um diesen Aspekt zu untersuchen, müsste gezielt eine größere Anzahl seltener histologischer Typen gesammelt und ausgewertet

werden. Die vorliegenden Daten haben gezeigt, dass eine unkontrollierte Kohorte dafür nicht geeignet ist, da über 84% High-grade seröse Karzinome haben.

Die Bedeutung des **Gradings** für die Platinresistenz-Häufigkeit konnte in dieser Arbeit ebenfalls nicht abschließend bewertet werden. Es wurde beobachtet, dass unter G1 u. G2-Patientinnen kein einziges Rezidiv innerhalb von sechs Monaten auftrat (n= 5), während dies bei 27,8% der G3-Patientinnen der Fall war (n=97). Die geringe Fallzahl in der G1 u. G2-Gruppe ist eindeutig limitierend für diesen Vergleich. Andere Studien beobachteten einen Zusammenhang zwischen höherem Grading und der Entwicklung einer primären Platinresistenz. Said et al. 2021 berichteten signifikant mehr platinresistente Rezidive bei G3-Grading (28% vs. 25% bei G2 und 19% bei G1; $p < 0,001$). Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass G3-Karzinome aggressiver als besser differenzierte Tumore wachsen, wodurch eher große Tumormassen entstehen. Nach der zuvor genannten Theorie von Goldie und Coldman entwickeln sich in diesen Fällen häufiger Platinresistenzen.

4.3.3.3 BRCA1/2-Mutation, Vorerkrankungen, Alter bei Erstdiagnose und prätherapeutischer CA-125-Wert

Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben, sind Karzinome mit **BRCA 1/2- Mutation** sensitiver gegenüber Zytostatika, da von der Mutation Gene der homologen Rekombination betroffen sind und so die von der Chemotherapie herbeigeführten DNA-Strangbrüche in den Karzinomzellen eher fortbestehen als bei funktionstüchtigen BRCA-Proteinen. Somit sind primäre und sekundäre Platinresistenzen bei BRCA 1/2-Mutationsträgerinnen seltener (Pan, Xie 2017). Alsop et al. 2012 bestätigten diesen Mechanismus in einer Studie mit 835 Patientinnen mit somatischen oder Keimbahn-Mutationen: bei einer BRCA 1 oder BRCA 2-Mutation bekamen 14,9% innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der primären CTX ein Rezidiv; in der Wildtyp-Gruppe hingegen 31,7% ($p < 0,0001$).

Im vorliegenden Kollektiv ist diese Tendenz ebenfalls erkennbar, es konnte aber keine Signifikanz nachgewiesen werden: In der Mutations-Gruppe (n= 17) waren

94,1% platinsensitiv und 5,9% platinresistent versus 25,5% Platinresistenzen in der Wildtyp-Gruppe (n= 51; p= 0,162). Eine erneute Auswertung mit einer größeren Anzahl an Mutationsträgerinnen scheint nötig, um einen signifikanten Unterschied zu zeigen.

Im Vergleich des **Alters bei Erstdiagnose** zeigte sich, dass Patientinnen mit platinresistenten Rezidiven durchschnittlich 4,7 Jahre älter waren (65,5 vs. 60,8 Jahre; p= 0,041). Bei Gruppierung des Alters in unter bzw. über 60 Jahre bei Diagnose war hingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der PR zu beobachten (p= 0,109). Eine andere Studie stellte ebenfalls keine Unterschiede der Platinresistenz-Rate bei Frauen unter bzw. über 60 Jahren fest (p= 0,395; Lan et al. 2019). Rauh-Hein et. al 2013 verglichen Patientinnen <62 und ≥62 Jahren und berichteten eine 1,5-fach erhöhte Chance für eine Platinresistenz in der älteren Gruppe (OR 1,5; 95%-KI 1,03-2,3 ; p= 0,03). Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte sein, dass ältere Frauen eher neoadjuvant therapiert werden, um das perioperative Risiko zu senken, welches in dieser Altersgruppe erhöht ist. Infolge der zuvor beschriebenen Theorie von Goldie und Coldman entstehen nach neoadjuvanter Therapie häufiger Platinresistenzen.

Im vorliegenden Kollektiv war kein signifikanter Zusammenhang des **ASA-Scores** (p= 0,159), der Vorerkrankung **arterieller Hypertonie** (p= 0,600) und dem medianen **BMI** (p= 0,774) mit der Platinresistenz zu beobachten. Eine US-amerikanische Studie untersuchte Frauen mit High-grade serösen Ovarialkarzinomen und einem BMI von <25, 25-30 und >30 und konnte ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem Platinsensitivitäts-Status feststellen (Gunderson et al. 2016). An Anzahl an Diabetes mellitus-Erkrankten (n= 11) in den analysierten Daten war nicht ausreichend, um einen Einfluss auf die Platinresistenz zu beurteilen.

Beim medianen **prätherapeutisch gemessenen CA-125** war kein signifikanter Zusammenhang mit der Platinresistenz erkenntlich (PS 489 vs. PR 338 U/ml; p= 0,800). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Greer et al. 2021, die für ein

erhöhtes CA-125 vor Therapiebeginn ebenfalls keine signifikant erhöhte PR-Chance feststellten (OR 1,6; 95%-KI: 0,8-2,9; p= 0,162).

4.3.3.4 Operative und systemische Primärtherapie

Zur zusammenfassenden Analyse der Therapie wurde die **Stadiengerechtigkeit der Primärtherapie** untersucht. Da 86,3% (n= 88 von 102) der Probandinnen operativ und zytostatisch entsprechend ihres Tumorstadiums und der Leitlinie behandelt wurden gab es erneut ein großes zahlenmäßiges Ungleichgewicht zwischen den Therapiegruppen.

Vor diesem Hintergrund bekam aus der Gruppe der vollständig operierten aber unvollständig zytostatisch-therapierten Patientinnen (keine oder <6 Zyklen; n= 12) lediglich eine Patientin ein platinresistentes Rezidiv (8,3%); bei vollständiger Therapie entsprechend der Leitlinie waren 27,3% platinresistent (n= 24). Der geringe Anteil an Platinresistenzen in der erstgenannten Gruppe wird allerdings dadurch verzerrt, dass sich unter den 12 Patientinnen vier Fälle befinden, welche primär keine Chemotherapie erhalten hatten, und damit per Definition der S3-Leitlinie als platinsensitiv gelten, ohne dass die Chemosensitivität ihres Karzinoms durch eine Platintherapie getestet werden konnte.

Eine weitere Erklärung für die geringe PRR bei Patientinnen ohne oder mit einzelnen Zyklen einer CTX könnte sein, dass immer mehr Karzinomzellen Resistenzmechanismen entwickeln, je häufiger Platinzytostatika verabreicht werden (Davis et al. 2014). So werden auch die sinkenden Response-Raten ab der Zweitlinien-Platintherapie bei primär platinsensitiven Karzinomen begründet. Abgesehen davon sind jedoch zwingend mehr als 12 Fälle von nicht optimal therapierten Patientinnen nötig, um der Standardtherapie eine adäquate Kontrollgruppe gegenüberzustellen.

Im vorliegenden Kollektiv ließ sich kein signifikanter Zusammenhang des Timings von OP und CTX erkennen, wobei in diesem Vergleich eine moderate Fallzahl in beiden Gruppen vorhanden war. Patientinnen mit **primärer zytoreduktiver OP und adjuvanter CTX** (PDS; Gesamt n= 58) bekamen ähnlich häufig ein

platinresistentes Rezidiv, wie Frauen mit **neoadjuvanter CTX und einem Intervalldebulking** (NACT-IDS; Gesamt n= 30; 29,3% vs. 23,3%; p= 0,672).

Mehrere Studien haben diese Frage in der vergangenen Dekade in einem vergleichbaren Design untersucht und Probandinnen mit PDS und NACT-IDS hinsichtlich der PR-Häufigkeit verglichen. Alle arbeiteten ebenfalls mit retrospektiven Daten; bis dato gibt es keine randomisierte kontrollierte Studie zur Bedeutung der beiden Therapieansätze für die Platinresistenz:

Eine chinesische Studie mit 341 Patientinnen berichtete, dass nach NACT-IDS mit 50,0% signifikant mehr platinresistente Rezidive auftraten als nach PDS (35,0%; p= 0,033; Luo et al. 2016). Diese Ergebnisse werden mit der oben bereits mehrfach angesprochenen Hypothese nach Goldie und Coldman erklärt, wonach eine größere Tumormasse zu Beginn einer Zytostatischen Therapie eher zu einer Platinresistenz des EOC führt als bei Induktion der CTX im Anschluss an eine (optimale) Zytoreduktion. Gao et al. 2019 kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (PRR NACT-IDS 40,3%; PDS 23,1%; p= 0,009).

Aus einer Studie der *Harvard Medical School (Boston, USA)* mit über 400 Probandinnen resultierten vergleichbare Zahlen (PRR NACT-IDS 44,2% vs. PDS 31,2%; p= 0,01) und ein OR für die Platinresistenz von 1,3 bei NACT-IDS im Vergleich zu PDS (95%-KI: 1,1-2,7; p= 0,01). Bemerkenswert ist, dass sich die PR-Chance jedoch nicht mehr signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied, wenn auf u.a. das Tumorstadium und eine suboptimale Zytoreduktion korrigiert wurde (OR 1,1; p= 0,8; Rauh-Hain et al. 2013). Somit besteht der Verdacht, dass die NACT-IDS kein unabhängiger Risikofaktor für eine Platinresistenz ist.

Trotzdem ergibt sich aus den vergleichbaren Studien ein Bild, das von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit abweicht. Eine Erklärung für die insgesamt geringere PRR in sowohl der NACT-IDS- als auch PDS-Gruppe in den präsentierten Daten könnte sein, dass Patientinnen aller Tumorstadien eingeschlossen wurden. Alle oben genannten Studien betrachteten lediglich Probandinnen im FIGO-Stadium IIIC-IV. In der vorliegenden Studie wurde außerdem nicht dokumentiert, ob die Patientinnen die angebotenen regelmäßigen Follow-Up Untersuchungen wahrnahmen. Möglicherweise wurden

Rezidive bei adjuvant therapierten Frauen früher entdeckt, da diese eher enger an die Klinik gebunden waren, und folglich häufiger als platinresistent eingestuft wurden (Stichprobenbias; siehe 4.2). In einer NACT-IDS-Therapie besteht nach Abschluss der Operation eher die Chance, dass die Patientinnen länger nicht untersucht werden oder das Follow-Up extern durchgeführt wird, Prognose der Erkrankung später festgestellt werden und somit als platinsensitiv gelten. Das hätte eine falsch-niedrige PRR in der NACT-IDS-Gruppe zur Folge. Abschließend lässt sich festhalten, dass randomisiert kontrollierte Studien nötig sind, um den Einfluss des Zeitpunkts von OP und CTX auf die Platinresistenz zu klären.

Bei der Analyse der operativen Therapie wurde ein Zusammenhang der Platinresistenz mit der **systematischen Lymphonodektomie** beobachtet, welcher knapp nicht signifikant war: 44,4% der Patientinnen ohne systematische LNE waren platinresistent im Vergleich zu 22,6% bei denen diese Resektion vorgenommen wurde ($p= 0,057$). Eine aktuelle Studie der *University of Iowa* (USA) mit einem ähnlichen Design wertete ebenfalls Daten zur **Lymphonodektomie** aus. Nach pelviner LNE traten mit 18,6% signifikant weniger primäre Platinresistenzen auf als ohne diese Resektion (32,4%; $p= 0,026$; Cardillo et al. 2022). Bei paraaortaler LNE war ein nicht signifikanter Unterschied erkennbar (20,3% vs. 31,4% ohne LNE; $p= 0,075$). Der Zusammenhang lässt sich eventuell dadurch erklären, dass ohne die systematische Resektion von Lymphknoten eher Karzinomgewebe zurückbleibt und dadurch zu Beginn der primären Platin-CTX mehr maligne Zellen vorliegen, die Chemoresistenzen entwickeln können, als bei systematischer Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten.

Dieser Erklärungsansatz lässt sich auch auf die erhöhte PRR bei makroskopischem im Vergleich zu mikroskopischem **Residualtumor** anwenden (im vorliegenden Kollektiv 55,6% vs. 23,9%). Aufgrund der geringen Fallzahl mit R2 ($n= 9$) wurde kein Signifikanzwert angegeben. Andere Arbeiten bestätigten diesen Zusammenhang in größeren Kollektiven: Cardillo et al. 2022 zeigten, dass

mit steigender Menge an Residualtumor signifikant häufiger primäre Platinresistenzen auftreten; bei R0 in 6% der Fälle, bei R1 in 30% und bei R2 zu 42% ($p < 0,001$). Greer et al. 2021 berichtete eine PRR von 21,5% bei R0 und 39,0% bei R1 ($p = 0,005$). Obgleich sich diese Zahlen etwas unterscheiden, lässt sich erkennen, dass bei suboptimaler Zytoreduktion eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Platinresistenz vorliegt.

Zahlen zur Platinresistenz-Chance lassen sich Luo et al. 2016 entnehmen, die ein OR von 2,92 (95%-KI: 1,8-4,8; $p < 0,001$) für $R > 1$ cm berechneten, unabhängig davon, ob neoadjuvant oder primär operativ therapiert wurde. Rauh-Hain et al. 2013 gaben eine um 80% reduzierte Chance für eine Platinresistenz an, wenn eine optimale Zytoreduktion ($R \leq 1$ cm) erfolgt ist (OR 0,2; 95%-KI: 0,1-0,4; $p < 0,001$).

Die Analyse der **adjuvanten Chemotherapie** zeigte, dass bei der Standardbehandlung mit der Kombination aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² KOF q3w über 6 Zyklen (Gesamt-n= 49) signifikant weniger Platinresistenzen entstanden (PRR 20,4%), als nach einer Monotherapie mit Carboplatin AUC 2 q2w über 6-12 Zyklen (Gesamt-n= 10; PRR 80,0%; $p < 0,001$). Die PR-Chance war bei einer Monotherapie 15,6-fach erhöht im Vergleich zur Kombinationstherapie (95%-KI: 2,9-85,2; $p = 0,002$). Erneut liegen durch das retrospektive Design bedingt zu wenig Fälle in der Therapie-Gruppe vor, welche nicht dem Goldstandard entspricht – in diesem Fall der Monotherapie mit Carboplatin. Dieses Problem zeigt sich auch in der Vergleichsliteratur, wodurch die Datenlage uneindeutig ist. Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien zu der Frage, ob und wie verschiedene Zytostatika und die Anzahl der verabreichten Zyklen die PR beeinflussen. Einige Autoren und Autorinnen haben den Verdacht geäußert, dass das Risiko für eine Platinresistenz mit der Anzahl der verabreichten platinhaltigen CTX-Zyklen steigt (Liu et al. 2020). Rauh-Hain et al. 2013 berichteten eine signifikant erhöhte PR-Chance bei mehr als sechs adjuvanten Zyklen Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu weniger Gaben in einer multivariaten Auswertung (OR 1,8; 95%-KI: 1,1-3,3; $p = 0,03$). Eine andere Arbeit beobachtete keinen Unterschied in der PR-Häufigkeit (>6 vs. ≤ 6 Zyklen;

OR 1,0; 95%-KI: 0,6-1,6; p= 0,99; Luo et al. 2016). Wie in der Einleitung beschrieben, entwickeln die allermeisten Patientinnen im Verlauf der Erkrankung eine Platinresistenz. Die Wahrscheinlichkeit steigt mit jeder Platin-Reinduktion (Zweitlinien-, Drittlinientherapie etc.), was sich in den sinkenden Responseraten je Linie widerspiegelt (Hanker et al. 2012). Als Ursache wird die Selektion von platinresistenten gegenüber -sensitiven Karzinomzellen angenommen. Fraglich ist, ob dieses Phänomen bereits innerhalb der adjuvanten Erstlinien-Therapie auftreten kann - und somit jeder weitere Zyklus den resistenten Anteil an verbliebenen Tumorzellen erhöht - wenn postoperativ idealerweise nur minimale Tumorreste vorliegen.

Darüber hinaus muss bedacht werden, welche Rolle die Hinzunahme von Taxan-Zytostatika für die Platinresistenz bzw. die Zeit bis zum ersten Rezidiv spielt. Taxane sind Mitosehemmstoffe und hemmen den Abbau des Spindelapparates, wodurch die Teilung von Karzinomzellen sistiert (Alqahtani et al. 2019). Der Wirkmechanismus unterscheidet sich somit grundlegend von dem der Platin-Chemotherapeutika, weshalb dadurch Zellen abgetötet werden können, die Mechanismen der PR entwickelt haben. Malignome können auch gegen Taxane Resistenzmechanismen entwickeln, es sind jedoch keine Kreuzresistenzen bekannt (Gore et al. 1995). Während seit langem klar ist, dass die Kombination von Platin mit Taxanen der Monotherapie mit Platin hinsichtlich des OS und PFS überlegen ist (Du Bois et al. 1999), sind der Autorin keine Studien bekannt, welche die beiden Regime hinsichtlich der PR-Häufigkeit untersucht haben. Aufgrund der zuvor beschriebenen unterschiedlichen Wirkweise der beiden Substanzen scheint es aber durchaus nachvollziehbar, dass in dem vorliegenden Kollektiv bei Monotherapie mit Carboplatin mehr Rezidive mit einem PFI unter sechs Monaten auftraten als infolge der Kombinationstherapie. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Monotherapie-Gruppe (n= 10) sollte diese Hypothese in einem kontrolliert randomisierten Design mit einer deutlich größeren Fallzahl untersucht werden.

Mit AURELIA wurde 2014 eine große randomisierte Phase III-Studie zur Therapie des platinresistenten Rezidivs mit **Bevacizumab** zusätzlich zur Zweitlinien-Chemotherapie veröffentlicht, welche zeigte, dass das PFS durch die Hinzunahme des Angiogenese-Hemmers signifikant verlängert werden konnte (6,7 vs. 3,4 Monate; $p=0,001$), während das OS nicht signifikant beeinflusst wurde (Pujade-Lauraine et al. 2014).

Fraglich bleibt der Einfluss, den eine adjuvante Primärtherapie mit Bevacizumab auf die Platinresistenz an sich hat. Im vorliegenden Kollektiv bestand bei Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV ein signifikanter Zusammenhang der Erstlinien-Bevacizumab-Therapie mit dem Auftreten einer PR: bei ≥ 15 Gaben betrug die PRR 4,0%, bei 2-14 Gaben 24,0% und ohne anti-angiogenetische Therapie 41,9% ($p=0,003$). Weiterhin war die PR-Chance signifikant erhöht, wenn keine Bevacizumab-Therapie erfolgte (OR 17,3; 95%-KI; 2,1-139,7; $p=0,008$), wobei die breiten Konfidenzintervalle eine reduzierte Reliabilität dieser Odds Ratios anzeigen. Der Autorin ist lediglich eine weitere klinische Arbeit bekannt, welchen den VEGF-Inhibitor und die Platinresistenz nebensächlich untersucht hat, und keinen Zusammenhang feststellen konnte (Bevacizumab vs. kein Bevacizumab OR 0,6; 95%-KI; 0,3-1,2; $p=0,2$; Rauh-Hain et al. 2013).

Es bestehen jedoch molekularbiologische Hinweise darauf, dass VEGF einen Einfluss auf die Entstehung von Medikamenten-Resistenzen hat. Eine in-vitro-Studie zeigte, dass durch Blockade des VEGF-Signalwegs Resistenzen, welche über den P-Glykoprotein-Transporter durch gesteigerten Efflux entstehen, umgekehrt werden können (Fabbro et al. 2000). Li et al. 2013 berichtete, dass mit VEGF behandelte Leukämie- und Magenkarzinom-Zellen resistenter gegen das Anthrazyclin Doxorubicin wurden. Zur Verifizierung des Ergebnisses der vorliegenden Arbeit, dass bei Bevacizumab-Therapie (mit ≥ 15 Gaben) von FIGO III und IV-Patientinnen signifikant seltener Platinresistenzen beobachtet wurden, wären ähnliche Studien wie Fabbro et al. mit EOC-Gewebe und Platin-Zytostatika nötig.

Abschließend wurde bei platinresistentem Rezidiv ein signifikant erhöhtes **CA-125 nach Abschluss der primären adjuvanten Chemotherapie** beobachtet

(Median 30,5 vs. 9,5; $p= 0,031$). Die PR-Rate betrug bei <35 U/ml 19,0% und bei ≥ 35 U/ml 57,1% ($p= 0,014$); die PR-Chance war bei CA-125 ≥ 35 U/ml signifikant erhöht (OR 5,7; 95%-KI: 1,5-21,0; $p= 0,009$).

Lan et al. 2019 berichteten ähnliche Zahlen von 17% (<35 U/ml) bzw. 68% Platinresistenzen (≥ 35 U/ml; $p < 0,001$); der Tumormarker wurde allerdings bereits nach drei Zyklen CTX gemessen. Diese Studie berechnete ein OR für die PR von 16,0 bei CA-125 ≥ 35 U/ml (95%-KI: 4,66-54,91; $p < 0,001$). Eine weitere Studie untersuchte das CA-125 nach sechs Zyklen CTX unter 89 Patientinnen. Bei CA-125 <35 U/ml entwickelten 12,3% eine PR, bei ≥ 35 U/ml 75,0% ($p= 0,011$; Rong und Li 2021). In Anbetracht dieser Vergleichsliteratur lässt sich sagen, dass das posttherapeutische CA-125 einen signifikanten Wert in der Prognose einer primären Platinresistenz zu haben scheint. Allerdings sind weitere Studien mit deutlich größeren Fallzahlen zur Validierung dieser These nötig.

4.4 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, Hinweise auf klinische Risikofaktoren für das Rezidiv und die Platinresistenz des epithelialen Ovarialkarzinoms zu ermitteln. Dafür wurde in einer explorativen Analyse eine Vielzahl von Variablen untersucht. Es ergaben sich einige methodische Herausforderungen, welche vor allem durch den retrospektiven Charakter der Daten verursacht wurden. Teilweise waren sich andeutende Unterschiede nicht signifikant, die Konfidenzintervalle der Odds Ratios sehr breit und multivariate Auswertungen nicht möglich. Aufgrund des Designs mit einer dichotomen Aufteilung der Fälle in Patientinnen mit und ohne Rezidiv gab es außerdem je nach untersuchter Variable relativ wenige direkt vergleichbare Studien. In Analysen zu Prognosefaktoren des Rezidivs sind Ereigniszeitanalysen mit der Auswertung des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens gängiger. Trotz dessen ließen sich einige interessante Ergebnisse präsentieren:

Rezidiv-Vergleich

Die FIGO-Stadien III und IV sind als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv etabliert; dieser Zusammenhang konnte bestätigt werden ($p < 0,001$). Darüber hinaus gilt, dass bei aggressiv wachsenden G3-Karzinomen eher Rezidive auftreten als bei besser differenzierten Tumoren, was sich ebenfalls reproduzieren ließ ($p < 0,001$). Andere Arbeiten haben klarzellige Karzinome als histologischen Subtyp mit besonders hohem Rezidiv-Risiko identifiziert. Dies konnte nicht untersucht werden, da zu wenig Fälle mit dieser Histologie vorlagen. Ein in der Literatur bisher nicht als signifikant beschriebener Zusammenhang – der deshalb weiterer Validierung bedarf – zeigte sich zwischen dem prätherapeutischen CA-125-Wert und dem Rezidiv ($p = 0,003$). Das posttherapeutisch gemessene CA-125 wurde hingegen schon mehrfach als Risikofaktor genannt und unterschied sich auch in dieser Arbeit median signifikant zwischen den Studiengruppen ($p = 0,036$). Die untersuchten systemischen Vorerkrankungen (DM, arterielle Hypertonie und Adipositas) und das Erkrankungsalter hatten keinen Einfluss auf das Rezidiv-Auftreten. Die Vergleichsliteratur ist sich diesbezüglich uneins, in großen Metastudien weist

aber keine der Vorerkrankungen einen signifikanten Zusammenhang mit dem PFS auf, sodass die Erkrankungen für die Rezidiv-Prognose eher zweitrangig erscheinen. Vorausgehende Studien hatten eine BRCA-Mutation aufgrund der höheren Chemosensitivität als einen Prädiktor für ein besseres PFS beschrieben. Im vorliegenden Kollektiv bestand kein Zusammenhang mit der Rezidiv-Häufigkeit.

In diesem Kollektiv traten nach neoadjuvanter Chemotherapie und Intervalldebulking (NACT-IDS) relativ häufiger Rezidive auf, als nach einer primären zytoreduktiven OP und adjuvanter Chemotherapie (PDS; $p= 0,007$). Dieser Unterschied bestand im FIGO Stadium III und IV fort ($p= 0,009$). Eine Studie beobachtete ebenfalls signifikante Unterschiede der Rezidiv-Häufigkeit; hinsichtlich des PFS und OS stellten zwei andere Arbeiten jedoch keinen Einfluss fest. Denkbar ist, dass nach NACTS-IDS zwar prozentual häufiger Rezidive auftreten, aber nicht unbedingt früher als nach PDS. Die neoadjuvante Chemotherapie ermöglicht häufiger Komplettresektionen, was in diesem Kollektiv reproduziert werden konnte. Da allerdings gleichzeitig insbesondere in den fortgeschrittenen FIGO-Stadien prozentual mehr Rezidive als nach PDS auftraten, sollte die Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie in jedem Fall unter Einbezug des Allgemeinzustandes der Patientin und des Tumorausmaßes genau geprüft werden.

Ein weiterer etablierter Risikofaktor für das Rezidiv ist der Residualtumor. In dieser Arbeit unterschied sich die Rezidivrate zwar stark zwischen makroskopischer Tumorfreiheit und makroskopischem Residualtumor (75 vs. 100%), der Zusammenhang war jedoch nicht signifikant ($p= 0,115$). Die Ergebnisse anderer Studien belegen aber, dass die makroskopische Komplettresektion ein protektiver Faktor ist und deshalb stets das Ziel der zytoreduktiven OP sein sollte. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen Patientinnen mit und ohne systematischer Lymphonodektomie ($p= 0,027$). Eine Studie beschrieb ein durch diese Resektion verbessertes PFS, andere Arbeiten konnten keinen Zusammenhang feststellen. Zu bedenken ist, dass die

Komplikationsrate durch diese Resektion stark ansteigt. Eine große randomisierte kontrollierte Studie zeigte außerdem keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Der Einfluss der Leitliniengerechtigkeit der zytoreduktiven OP und adjuvanten Chemotherapie konnte aufgrund einer mangelhaften Anzahl an Kontrollfällen nicht adäquat beurteilt werden. Andere Studien belegen, dass die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel der Monotherapie mit Carboplatin hinsichtlich des PFS überlegen ist. Die adjuvante Therapie mit Bevacizumab hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidiv-Auftreten, wobei moderate Fallzahlen in den verglichenen Gruppen vorlagen.

Wie bereits mehrfach angemerkt müssen die zuvor genannten Rezidivbegünstigenden Faktoren durch Vergleiche in einem größeren Kollektiv mit insbesondere mehr Patientinnen ohne Rezidiv validiert werden. Zur adäquaten Untersuchung der Primärtherapie ist außerdem ein prospektives randomisiertes Design nötig, da in nicht-kontrollierten retrospektiven Daten der Großteil der Kohorte operativ und zytostatisch entsprechend der Leitlinie therapiert wird und somit keine ausreichend große Kontrollgruppe vorliegt.

Darüber hinaus scheinen Ergebniszeitanalysen in der Forschung zum EOC-Rezidiv prinzipiell sinnvoller als der vorgestellte dichotome Vergleich. Da der Großteil der Betroffenen (etwa drei Viertel) einen Rückfall erleidet, steht die Länge der progressions- und therapiefreien Zeit im Vordergrund und weniger, ob ein Rezidiv eintritt.

Platinresistenz-Vergleich

Die gezeigten Ergebnisse bestätigen, dass das Gesamtüberleben von Patientinnen mit primär platinresistenten Rezidiven signifikant kürzer ist als bei Platinsensitivität ($p < 0,001$). Im Gegensatz zum Rezidiv-Vergleich bestand bei den klassischen Tumorcharakteristika FIGO-Stadium und Histologie (HGSC vs. andere) kein Zusammenhang mit der Platinresistenz. Die von vorherigen Arbeiten als eher platinresistent beschriebenen histologischen Typen muzinöse,

klarzellige und low-grade seröse EOC waren in diesem Kollektiv zu selten, um die Platinresistenzraten mit anderen Histologien zu vergleichen. Die erhöhte Chemosensitivität und dadurch seltener auftretende Platinresistenz bei BRCA-mutierten Karzinomen war tendenziell erkennbar, aber nicht signifikant.

Entgegen den Ergebnissen der meisten anderen Arbeiten war die PRR unter NACT-IDS-Patientinnen nicht höher als nach Behandlung mit PDS. Eine Erklärung dafür könnte die beschriebene Verzerrung des platinfreien Intervalls sein (siehe 4.3.3.4). Ob bei einer neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließendem Debulking ein erhöhtes Risiko für eine Platinresistenz besteht, muss in einem randomisiert-kontrollierten Design untersucht werden, da zu dieser Frage international ausschließlich retrospektive Daten vorliegen.

Patientinnen mit systematischer Lymphonodektomie hatten seltener ein platinresistentes Rezidiv ($p= 0,057$). Dieser Zusammenhang wurde in einer anderen Studie bei pelviner LNE ebenfalls beschrieben. Darüber hinaus deutete sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit an, dass bei makroskopischem Residualtumor eher Platinresistenzen auftreten. Mehrere vergleichbare Studien haben in dieser Hinsicht signifikante Zusammenhänge beschrieben. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass in der zytoreduktiven OP zur Vermeidung von Platinresistenzen konsequent eine Komplettresektion angestrebt werden sollte.

Es wurden häufiger Platinresistenzen nach einer adjuvanten Monotherapie mit Carboplatin beobachtet, als infolge der Kombination mit Paclitaxel ($p < 0,001$), was sich jedoch nicht zuverlässig mit Vergleichsliteratur belegen ließ. Darüber hinaus ist die Größe der Kontrollgruppe (Monotherapie $n= 10$) bei weitem nicht ausreichend, um eine Empfehlung gegen dieses Regime auszusprechen. Bei vollständiger adjuvanter Therapie mit dem Angiogenese-Hemmer Bevacizumab traten seltener Rezidive auf, als bei unvollständiger oder keiner Therapie ($p= 0,008$). Für diesen Zusammenhang existieren keine klinischen Vergleichsdaten, sondern lediglich molekularbiologische Erklärungsansätze. Zwei andere Studien haben den posttherapeutisch gemessenen CA-125-Wert bereits als

Prognosefaktor für die Platinresistenz ermittelt, was in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte ($p < 0,001$).

Für die Weiterentwicklung der Therapie platinresistenter Ovarialkarzinome sollte der Fokus auf der molekularbiologischen Forschung liegen als auf der Deskription klinischer Prognosefaktoren. Letztere wird durch die fortwährend kritisierte Einteilung der Platinsensitivität nach dem platinfreien Intervall beeinflusst und möglicherweise verzerrt (siehe 4.2). Durch molekularbiologische Studien können zukünftig eventuell bestimmte Angriffspunkte in Signalwegen, die Resistenzmechanismen vermitteln, identifiziert und anschließend für eine zielgerichtete Therapie genutzt werden. Das scheint der vielversprechendste Weg zu sein, um die früher oder später in allen epithelialen Ovarialkarzinomen auftretenden Platinresistenzen zu therapieren.

Zuvor wurde bereits beschrieben, dass die Ermittlung klinischer Risikofaktoren für das Rezidiv und die Platinresistenz sinnvoll ist, um eine individuelle Prognose abgeben zu können und die Nachsorge anzupassen.

Zur Individualisierung der Nachbetreuung wäre beispielsweise eine Einteilung in Rezidiv-Niedrig- und Hochrisiko-Gruppen denkbar. In erstgenannter Gruppe könnte die Nachsorge seltener bzw. mit weniger diagnostischen Mitteln erfolgen als in zweiterer. Bisher wird die Nachbetreuung in Intervallen von drei Monaten im ersten bis dritten Jahr und sechs Monaten im vierten und fünften Jahr relativ uniform praktiziert. Seit 2021 empfiehlt die S3-Leitlinie bei der Konzeption der Nachsorge eine Unterscheidung zwischen FIGO Stadium I und II bzw. III und IV, da es sich um zwei unterschiedliche Prognosegruppen handelt. Das konnte in der vorliegenden Arbeit durch die signifikanten Unterschiede der Rezidivhäufigkeit je nach Stadium bestätigt werden. Weitere Faktoren, die für eine Intensivierung der Nachsorge zur frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs sprechen, wären in diesem Kollektiv ein G3-Grading, befallene regionäre Lymphknoten (pN1), prä- und posttherapeutisch pathologische CA-125-Werte, eine NACT-IDS-Therapie und wenn keine systematische LNE vorgenommen

wurde. Die Ergebnisse anderer Studien weisen darauf hin, dass außerdem ein R2-Status berücksichtigt werden sollte.

Trotz der zu Beginn dieses Fazits aufgezählten methodischen Limitationen ist es gelungen, eine explorative Deskription des Kollektivs zu präsentieren, welche eine ausführliche Übersicht sowohl der Karzinomcharakteristika als auch der operativen und systemischen Therapie bietet. Ein Alleinstellungsmerkmal ist die Breite in welcher Rezidiv- und Platinresistenzraten für diverse Faktoren des Ovarialkarzinoms und seiner Therapie berechnet wurden. Zukünftige Arbeiten können sich zur Studienplanung an den genannten Zahlen orientieren und beispielsweise die benötigte Stichprobengröße für eine Fall-Kontroll- oder randomisiert kontrollierte Studie berechnen. Darüber hinaus konnte durch den hohen Anteil der leitliniengerechten Primärtherapie in dieser Kohorte die Behandlungsqualität der Universitätsfrauenklinik Tübingen belegt werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass in dieser Arbeit erfolgreich Merkmale identifiziert wurden, bei deren Vorliegen häufiger Rezidive und Platinresistenzen auftreten. Dies gelang bei Charakteristika des Primärkarzinoms (z.B. FIGO-Stadium, Grading, primäre Lymphknotenmetastasen) besser als bei Merkmalen der Primärtherapie. Deren Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs bzw. einer Platinresistenz muss im Rahmen von prospektiven randomisiert-kontrollierten Studien fortführend untersucht werden. Darüber hinaus müssen alle identifizierten Zusammenhänge in einem größeren Kollektiv überprüft und potenzielle konfundierende Variablen ermittelt werden.

5 Zusammenfassung

Das epitheliale Ovarialkarzinom ist das tödlichste gynäkologische Malignom; 70-80% der Betroffenen entwickeln ein Rezidiv. Patientinnen mit platinresistenten Rezidiven haben die schlechteste Prognose. In dieser Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse klinische Faktoren ermittelt, welche das Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Platinresistenz begünstigen. Dafür wurden die Daten von 134 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen erhoben und ausgewertet, bei denen in den Jahren 2014, 2015 und 2016 ein primäres epitheliales Ovarialkarzinom diagnostiziert worden war. Es wurden die Studiengruppen *kein Rezidiv* und *Rezidiv* sowie *platin sensitives Rezidiv* und *platinresistentes Rezidiv* verglichen und u.a. Charakteristika des Primärkarzinoms und Merkmale der operativen und systemischen Primärtherapie untersucht.

Etwa drei Viertel des Gesamtkollektivs entwickelten ein Rezidiv des EOC (76,1%). Bei folgenden Faktoren lag ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs sowie eine signifikant erhöhte Rezidiv-Chance (Odds Ratio) vor: FIGO-Stadium III und IV, High-grade seröse Histologie, Grading G3, befallene regionäre Lymphknoten, initiale Peritonealkarzinose und ein prä- oder posttherapeutisches CA-125 ≥ 35 U/ml. Bei keinem der zuvor genannten Parameter bestand der signifikante Unterschied infolge der Stratifizierung nach dem FIGO-Stadium bzw. waren die Fallzahlen innerhalb der stratifizierten Schichten bei manchen Merkmalen zu gering, um einen Signifikanzwert zu berechnen. Darüber hinaus traten Rezidive häufiger infolge NACT-IDS (neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalldebulking) auf als nach PDS (primäre zytoreduktive OP mit adjuvanter Chemotherapie). Dieser Unterschied war in den FIGO-Stadien III und IV weiterhin signifikant. Die systematische Lymphonodektomie hing ebenfalls signifikant mit dem Rezidiv zusammen: Bei Patientinnen ohne diese Resektion traten prozentual häufiger Rezidive auf als bei jenen mit systematischer LNE.

Das FIGO-Stadium, eine G3-Differenzierung und der Tumormarker CA-125 sind durch die Ergebnisse anderer Studien belegbare Prognosefaktoren für ein

Rezidiv. Darüber hinaus gilt ein Residualtumor >1cm als etablierter Risikofaktor. Dieser Zusammenhang deutete sich im vorliegenden Kollektiv an, war aber mutmaßlich aufgrund einer zu geringen Anzahl an Fällen mit makroskopischem Residualtumor nicht signifikant.

Knapp drei Viertel der Rezidiv-Patientinnen waren platin sensitiv, 26,5% entwickelten platinresistente Rezidive. Im Falle einer Platinresistenz war das Gesamtüberleben signifikant kürzer als bei Platinsensitivität. Folgende Faktoren wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit der Platinresistenz auf: medianes Alter bei Erstdiagnose, adjuvante Monotherapie mit Carboplatin, unvollständige oder keine adjuvante Bevacizumab-Therapie sowie ein posttherapeutisches CA-125 ≥ 35 U/ml. Patientinnen mit den drei letztgenannten Merkmalen hatten zudem erhöhte Odds für eine Platinresistenz. Die erhöhte Platinresistenzrate bei einer Monotherapie mit Carboplatin im Vergleich zur Kombination mit Paclitaxel ließ sich nicht zuverlässig mit Vergleichsliteratur belegen. Bei vollständiger adjuvanter Therapie mit dem Angiogenese-Hemmer Bevacizumab traten seltener Rezidive auf, als bei unvollständiger oder keiner Therapie, wofür lediglich molekularbiologische Erklärungsansätze bestehen, jedoch keine klinischen Vergleichsdaten. Andere Studien haben den posttherapeutisch gemessenen CA-125-Wert als Prognosefaktor für die Platinresistenz ermittelt, was in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte.

Methodische Probleme bestanden in dem retrospektiven Kohorten-Design dieser Studie, was sich u.a. in der geringen Fallzahl in manchen Ausprägungen widerspiegelte. Dadurch waren sich andeutende Unterschiede in manchen Fällen nicht signifikant, die Konfidenzintervalle der Odds Ratios teilweise sehr breit und multivariate Auswertungen nicht möglich. Der Einfluss von Variablen der operativen und systemischen Primärtherapie konnte in einigen Fällen nicht adäquat untersucht werden, da unter anderem zu kleine Kontrollgruppen zur Verfügung standen. Diese Faktoren müssen im Rahmen von prospektiven randomisiert-kontrollierten Studien fortführend untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

- AGHAJANIAN, C., BLANK, S. V., GOFF, B. A., JUDSON, P. L., TENERIELLO, M. G., HUSAIN, A., SOVAK, M. A., YI, J. & NYCUM, L. R. 2012. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30, 2039-45.
- AGHAJANIAN, C., GOFF, B., NYCUM, L. R., WANG, Y. V., HUSAIN, A. & BLANK, S. V. 2015. 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*, 139, 10-6.
- AKHAVAN, S., GHAHGHAEI-NEZAMABADI, A., MODARESGILANI, M., MOUSAVI, A. S., SEPIDARKISH, M., TEHRANIAN, A. & REZAYOF, E. 2018. Impact of diabetes mellitus on epithelial ovarian cancer survival. *BMC Cancer*, 18, 1246.
- ALQAHTANI, F. Y., ALEANIZY, F. S., EL TAHIR, E., ALKAHTANI, H. M. & ALQUADEIB, B. T. 2019. Paclitaxel. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 44, 205-238.
- ALSOP, K., FEREDAY, S., MELDRUM, C., DEFAZIO, A., EMMANUEL, C., GEORGE, J., DOBROVIC, A., BIRRER, M. J., WEBB, P. M., STEWART, C., FRIEDLANDER, M., FOX, S., BOWTELL, D. & MITCHELL, G. 2012. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 30, 2654-63.
- AMATE, P., HUCHON, C., DESSAPT, A. L., BENSALD, C., MEDIONI, J., LE FRERE BELDA, M. A., BATS, A. S. & LECURU, F. R. 2013. Ovarian cancer: sites of recurrence. *Int J Gynecol Cancer*, 23, 1590-6.
- ARMBRUSTER, S., COLEMAN, R. L. & RAUH-HAIN, J. A. 2018. Management and Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 32, 965-982.
- ATALLAH, G. A., KAMPAN, N. C., CHEW, K. T., MOHD MOKHTAR, N., MD ZIN, R. R., SHAFIEE, M. N. B. & ABD AZIZ, N. H. B. 2023. Predicting Prognosis and Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of Immunohistochemistry Biomarkers. *Int J Mol Sci*, 24.
- BAKHURU, A., BUCKANOVICH, R. J. & GRIGGS, J. J. 2011. The impact of diabetes on survival in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 121, 106-11.
- BANKHEAD, C. R., KEHOE, S. T. & AUSTOKER, J. 2005. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG*, 112, 857-65.
- BAR, D., LAVIE, O., STEIN, N., FEFERKORN, I. & SHAI, A. 2016. The effect of metabolic comorbidities and commonly used drugs on the prognosis of patients with ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 207, 227-231.
- BARONE, B. B., YEH, H. C., SNYDER, C. F., PEAIRS, K. S., STEIN, K. B.,

- DERR, R. L., WOLFF, A. C. & BRANCATI, F. L. 2008. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 300, 2754-64.
- BIGLIA, N., SGANDURRA, P., BOUNOUS, V. E., MAGGIOROTTO, F., PIVA, E., PIVETTA, E., PONZONE, R. & PASINI, B. 2016. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Ecancermedicalscience*, 10, 639.
- BLAKE GILKS, C. & SINGH, N. 2019. Synchronous carcinomas of endometrium and ovary: A pragmatic approach. *Gynecol Oncol Rep*, 27, 72-73.
- BRILHANTE, A. V., AUGUSTO, K. L., PORTELA, M. C., SUCUPIRA, L. C., OLIVEIRA, L. A., POUCHAIM, A. J., NOBREGA, L. R., MAGALHAES, T. F. & SOBREIRA, L. R. 2017. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer). *Asian Pac J Cancer Prev*, 18, 11-16.
- BURGER, R. A., BRADY, M. F., BOOKMAN, M. A., FLEMING, G. F., MONK, B. J., HUANG, H., MANNEL, R. S., HOMESLEY, H. D., FOWLER, J., GREER, B. E., BOENTE, M., BIRRER, M. J., LIANG, S. X. & GYNECOLOGIC ONCOLOGY, G. 2011. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365, 2473-83.
- BUTTMANN-SCHWEIGER, N., KRAYWINKEL K. 2019. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkologe*, 25, 92-98.
- CANCER GENOME ATLAS RESEARCH, N. 2011. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474, 609-15.
- CANNISTRA, S. A. 2004. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*, 351, 2519-29.
- CARDILLO, N., DEVOR, E., CALMA, C., PEDRA NOBRE, S., GABRILOVICH, S., BENDER, D. P., GOODHEART, M. & GONZALEZ-BOSQUET, J. 2022. Investigating the effect of optimal cytoreduction in the context of platinum sensitivity in high-grade serous ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 101, 1085-1092.
- CARMACK TAYLOR, C. L., BASEN-ENGQUIST, K., SHINN, E. H. & BODURKA, D. C. 2004. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*, 22, 881-9.
- CHAN, Y. M., NG, T. Y., LEE, P. W., NGAN, H. Y. & WONG, L. C. 2003. Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 90, 651-6.
- CHARKHCHI, P., CYBULSKI, C., GRONWALD, J., WONG, F. O., NAROD, S. A. & AKBARI, M. R. 2020. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*, 12.
- CHEN, H. F., CHANG, Y. H., KO, M. C. & LI, C. Y. 2014. A large scale population-based cohort study on the risk of ovarian neoplasm in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gynecol Oncol*, 134, 576-80.
- CHEN, M., YAO, S., CAO, Q., XIA, M., LIU, J. & HE, M. 2017. The prognostic value of Ki67 in ovarian high-grade serous carcinoma: an 11-year cohort study of Chinese patients. *Oncotarget*, 8, 107877-107885.
- CHEN, S. & PARMIGIANI, G. 2007. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 25, 1329-33.
- CHIA, V. M., O'MALLEY, C. D., DANESE, M. D., LINDQUIST, K. J., GLEESON, M. L., KELSH, M. A. & GRIFFITHS, R. I. 2013. Prevalence and incidence

- of comorbidities in elderly women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 129, 346-52.
- CHIAFFARINO, F., PELUCCHI, C., PARAZZINI, F., NEGRI, E., FRANCESCHI, S., TALAMINI, R., CONTI, E., MONTELLA, M. & LA VECCHIA, C. 2001. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol*, 12, 337-41.
- CLAMP, A. R., JAMES, E. C., MCNEISH, I. A., DEAN, A., KIM, J. W., O'DONNELL, D. M., HOOK, J., COYLE, C., BLAGDEN, S., BRENTON, J. D., NAIK, R., PERREN, T., SUNDAR, S., COOK, A. D., GOPALAKRISHNAN, G. S., GABRA, H., LORD, R., DARK, G., EARL, H. M., HALL, M., BANERJEE, S., GLASSPOOL, R. M., JONES, R., WILLIAMS, S., SWART, A. M., STENNING, S., PARMAR, M., KAPLAN, R. & LEDERMANN, J. A. 2019. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 394, 2084-2095.
- COLEMAN, R. L., BRADY, M. F., HERZOG, T. J., SABBATINI, P., ARMSTRONG, D. K., WALKER, J. L., KIM, B. G., FUJIWARA, K., TEWARI, K. S., O'MALLEY, D. M., DAVIDSON, S. A., RUBIN, S. C., DISILVESTRO, P., BASEN-ENGQUIST, K., HUANG, H., CHAN, J. K., SPIRTOS, N. M., ASHFAQ, R. & MANNEL, R. S. 2017. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18, 779-791.
- COLEMAN, R. L., MONK, B. J., SOOD, A. K. & HERZOG, T. J. 2013. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 10, 211-24.
- COLEMAN, R. L., OZA, A. M., LORUSSO, D., AGHAJANIAN, C., OAKNIN, A., DEAN, A., COLOMBO, N., WEBERPALS, J. I., CLAMP, A., SCAMBIA, G., LEARY, A., HOLLOWAY, R. W., GANCEDO, M. A., FONG, P. C., GOH, J. C., O'MALLEY, D. M., ARMSTRONG, D. K., GARCIA-DONAS, J., SWISHER, E. M., FLOQUET, A., KONECNY, G. E., MCNEISH, I. A., SCOTT, C. L., CAMERON, T., MALONEY, L., ISAACSON, J., GOBLE, S., GRACE, C., HARDING, T. C., RAPONI, M., SUN, J., LIN, K. K., GIORDANO, H., LEDERMANN, J. A. & INVESTIGATORS, A. 2017. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 390, 1949-1961.
- COLEMAN, R. L., SPIRTOS, N. M., ENSERRO, D., HERZOG, T. J., SABBATINI, P., ARMSTRONG, D. K., KIM, J. W., PARK, S. Y., KIM, B. G., NAM, J. H., FUJIWARA, K., WALKER, J. L., CASEY, A. C., ALVAREZ SECORD, A., RUBIN, S., CHAN, J. K., DISILVESTRO, P., DAVIDSON, S. A., COHN, D. E., TEWARI, K. S., BASEN-ENGQUIST, K., HUANG, H. Q., BRADY, M. F. & MANNEL, R. S. 2019. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 381, 1929-1939.
- COLERIDGE, S. L., BRYANT, A., KEHOE, S. & MORRISON, J. 2021. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by

- chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD005343.
- COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN, C. 2012. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*, 9, e1001200.
- COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN, C., BERAL, V., DOLL, R., HERMON, C., PETO, R. & REEVES, G. 2008. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 371, 303-14.
- COLOMBO, N. & GORE, M. 2007. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 64, 129-38.
- COLOMBO, N., SESSA, C., DU BOIS, A., LEDERMANN, J., MCCLUGGAGE, W. G., MCNEISH, I., MORICE, P., PIGNATA, S., RAY-COQUARD, I., VERGOTE, I., BAERT, T., BELAROUSSI, I., DASHORA, A., OLBRECHT, S., PLANCHAMP, F., QUERLEU, D. & GROUP, E.-E. O. C. C. C. W. 2019. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. *Ann Oncol*, 30, 672-705.
- COLOMBO, N., VAN GORP, T., PARMA, G., AMANT, F., GATTA, G., SESSA, C. & VERGOTE, I. 2006. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 60, 159-79.
- COOKE, S. L. & BRENTON, J. D. 2011. Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. *Lancet Oncol*, 12, 1169-74.
- CORNELISON, R., LLANEZA, D. C. & LANDEN, C. N. 2017. Emerging Therapeutics to Overcome Chemoresistance in Epithelial Ovarian Cancer: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*, 18.
- CRAMP, F. & BYRON-DANIEL, J. 2012. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD006145.
- DA COSTA, A. A., VALADARES, C. V., BAIOCCHI, G., MANTOAN, H., SAITO, A., SANCHES, S., GUIMARAES, A. P. & ACHATZ, M. I. 2015. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery and the Risk of Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*, 22 Suppl 3, S971-8.
- DAUWEN, H., VAN CALSTER, B., DEROOSE, C. M., OP DE BEECK, K., AMANT, F., NEVEN, P., BERTELOOT, P., LEUNEN, K., TIMMERMAN, D. & VERGOTE, I. 2013. PET/CT in the staging of patients with a pelvic mass suspicious for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 131, 694-700.
- DAVIS, A., TINKER, A. V. & FRIEDLANDER, M. 2014. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*, 133, 624-31.
- DEVOOGDT, N., CHRISTIAENS, M. R., GERAERTS, I., TRUIJEN, S., SMEETS, A., LEUNEN, K., NEVEN, P. & VAN KAMPEN, M. 2011. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ*, 343, d5326.

- DISILVESTRO, P., COLOMBO, N., SCAMBIA, G., KIM, B. G., OAKNIN, A., FRIEDLANDER, M., LISYANSKAYA, A., FLOQUET, A., LEARY, A., SONKE, G. S., GOURLEY, C., BANERJEE, S., OZA, A., GONZALEZ-MARTIN, A., AGHAJANIAN, C. A., BRADLEY, W. H., MATHEWS, C. A., LIU, J., LOWE, E. S., BLOOMFIELD, R. & MOORE, K. N. 2020. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol*, 38, 3528-3537.
- DODGE, J. E., COVENS, A. L., LACCHETTI, C., ELIT, L. M., LE, T., DEVRIES-ABOUD, M., FUNG-KEE-FUNG, M. & GYNECOLOGY CANCER DISEASE SITE, G. 2012. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 126, 157-66.
- DOYLE, D. J., HENDRIX, J. M. & GARMON, E. H. 2023. American Society of Anesthesiologists Classification. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Joseph Maxwell Hendrix declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Emily Garmon declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
- DU BOIS, A., LUCK, H. J., MEIER, W., ADAMS, H. P., MOBUS, V., COSTA, S., BAUKNECHT, T., RICHTER, B., WARM, M., SCHRODER, W., OLBRICHT, S., NITZ, U., JACKISCH, C., EMONS, G., WAGNER, U., KUHN, W., PFISTERER, J. & ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE OVARIAN CANCER STUDY, G. 2003. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1320-9.
- DU BOIS, A., NEIJT, J. P. & THIGPEN, J. T. 1999. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol*, 10 Suppl 1, 35-41.
- DU BOIS, A., REUSS, A., PUJADE-LAURAIN, E., HARTER, P., RAY-COQUARD, I. & PFISTERER, J. 2009. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 115, 1234-44.
- EMRAN, T. B., SHAHRIAR, A., MAHMUD, A. R., RAHMAN, T., ABIR, M. H., SIDDIQUEE, M. F., AHMED, H., RAHMAN, N., NAINU, F., WAHYUDIN, E., MITRA, S., DHAMA, K., HABIBALLAH, M. M., HAQUE, S., ISLAM, A. & HASSAN, M. M. 2022. Multidrug Resistance in Cancer: Understanding Molecular Mechanisms, Immunoprevention and Therapeutic Approaches. *Front Oncol*, 12, 891652.
- FABBRO, D., RUETZ, S., BODIS, S., PRUSCHY, M., CSERMAK, K., MAN, A., CAMPOCHIARO, P., WOOD, J., O'REILLY, T. & MEYER, T. 2000. PKC412--a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential. *Anticancer Drug Des*, 15, 17-28.

- FAGOTTI, A., FERRANDINA, M. G., VIZZIELLI, G., PASCIUTO, T., FANFANI, F., GALLOTTA, V., MARGARITI, P. A., CHIANTERA, V., COSTANTINI, B., GUELI ALLETTI, S., COSENTINO, F. & SCAMBIA, G. 2020. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*, 30, 1657-1664.
- FALANDRY, C., ROUSSEAU, F., MOURET-REYNIER, M. A., TINQUAUT, F., LORUSSO, D., HERRSTEDT, J., SAVOYE, A. M., STEFANI, L., BOURBOULOUX, E., SVERDLIN, R., D'HONDT, V., LORTHOLARY, A., BRACHET, P. E., ZANNETTI, A., MALAURIE, E., VENAT-BOUVET, L., TREDAN, O., MOUREY, L., PUJADE-LAURINE, E., FREYER, G. & GROUPE D'INVESTIGATEURS NATIONAUX POUR L'ETUDE DES CANCERS DE L'OVAIRE ET DU, S. 2021. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 7, 853-861.
- FANG, C., ZHANG, Y., ZHAO, L., CHEN, X., XIA, L. & ZHANG, P. 2020. The relationship between retroperitoneal lymphadenectomy and survival in advanced ovarian cancer patients. *BMC Cancer*, 20, 654.
- FARLEY, J., BRADY, W. E., VATHIPADIEKAL, V., LANKES, H. A., COLEMAN, R., MORGAN, M. A., MANNEL, R., YAMADA, S. D., MUTCH, D., RODGERS, W. H., BIRNER, M. & GERSHENSON, D. M. 2013. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 14, 134-40.
- FATHALLA, M. F. 1971. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 2, 163.
- FATHALLA, M. F. 2013. Incessant ovulation and ovarian cancer - a hypothesis re-visited. *Facts Views Vis Obygn*, 5, 292-7.
- FINCH, A. P., LUBINSKI, J., MOLLER, P., SINGER, C. F., KARLAN, B., SENTER, L., ROSEN, B., MAEHLE, L., GHADIRIAN, P., CYBULSKI, C., HUZARSKI, T., EISEN, A., FOULKES, W. D., KIM-SING, C., AINSWORTH, P., TUNG, N., LYNCH, H. T., NEUHAUSEN, S., METCALFE, K. A., THOMPSON, I., MURPHY, J., SUN, P. & NAROD, S. A. 2014. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*, 32, 1547-53.
- FORSTNER, R., HRICAK, H., OCCHIPINTI, K. A., POWELL, C. B., FRANKEL, S. D. & STERN, J. L. 1995. Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology*, 197, 619-26.
- FRIEDLANDER, M. L. 2019. Do all patients with recurrent ovarian cancer need systemic therapy? *Cancer*, 125 Suppl 24, 4602-4608.
- FRIEDLANDER, M. L., STOCKLER, M. R., BUTOW, P., KING, M. T., MCALPINE, J., TINKER, A. & LEDERMANN, J. A. 2013. Clinical trials of palliative chemotherapy in platinum-resistant or -refractory ovarian cancer: time to think differently? *J Clin Oncol*, 31, 2362.
- GADDUCCI, A., COSIO, S., ZOLA, P., LANDONI, F., MAGGINO, T. & SARTORI, E. 2007. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 17, 21-31.

- GAO, Y., LI, Y., ZHANG, C., HAN, J., LIANG, H., ZHANG, K. & GUO, H. 2019. Evaluating the benefits of neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *J Ovarian Res*, 12, 85.
- GEMER, O., GDALEVICH, M., RAVID, M., PIURA, B., RABINOVICH, A., GASPER, T., KHASHPER, A., VOLDARSKY, M., LINOVA, L., BEN SHACHAR, I., ANTEBY, E. Y. & LAVIE, O. 2009. A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*, 35, 1109-12.
- GERESTEIN, C. G., EIJKEMANS, M. J., DE JONG, D., VAN DER BURG, M. E., DYKGRAAF, R. H., KOOI, G. S., BAALBERGEN, A., BURGER, C. W. & ANSINK, A. C. 2009. The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma. *BJOG*, 116, 372-80.
- GIORNELLI, G. H. 2016. Management of relapsed ovarian cancer: a review. *Springerplus*, 5, 1197.
- GOLDIE, J. H. & COLDMAN, A. J. 1979. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 63, 1727-33.
- GONG, T. T., WU, Q. J., VOGTMANN, E., LIN, B. & WANG, Y. L. 2013. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*, 132, 2894-900.
- GONZALEZ BOSQUET, J., NEWTON, A. M., CHUNG, R. K., THIEL, K. W., GINADER, T., GOODHEART, M. J., LESLIE, K. K. & SMITH, B. J. 2016. Prediction of chemo-response in serous ovarian cancer. *Mol Cancer*, 15, 66.
- GONZALEZ-MARTIN, A., POTHURI, B., VERGOTE, I., DEPONT CHRISTENSEN, R., GRAYBILL, W., MIRZA, M. R., MCCORMICK, C., LORUSSO, D., HOSKINS, P., FREYER, G., BAUMANN, K., JARDON, K., REDONDO, A., MOORE, R. G., VULSTEKE, C., O'CEARBHAILL, R. E., LUND, B., BACKES, F., BARRETINA-GINESTA, P., HAGGERTY, A. F., RUBIO-PEREZ, M. J., SHAHIN, M. S., MANGILI, G., BRADLEY, W. H., BRUCHIM, I., SUN, K., MALINOWSKA, I. A., LI, Y., GUPTA, D., MONK, B. J. & INVESTIGATORS, P. E.-O. G.-. 2019. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 381, 2391-2402.
- GORE, M. E., PRESTON, N., A'HERN, R. P., HILL, C., MITCHELL, P., CHANG, J. & NICOLSON, M. 1995. Platinum-Taxol non-cross resistance in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*, 71, 1308-10.
- GREER, A., GOCKLEY, A., MANNING-GEIST, B., MELAMED, A., SISODIA, R. C., BERKOWITZ, R., HOROWITZ, N., DEL CARMEN, M., GROWDON, W. B. & WORLEY, M., JR. 2021. Impact of residual disease at interval debulking surgery on platinum resistance and patterns of recurrence for advanced-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 31, 1341-1347.
- GREIMEL, E., KRISTENSEN, G. B., VAN DER BURG, M. E., CORONADO, P., RUSTIN, G., DEL RIO, A. S., REED, N. S., NORDAL, R. R., COENS, C., VERGOTE, I., EUROPEAN ORGANIZATION FOR, R., TREATMENT OF CANCER - GYNAECOLOGICAL CANCER, G. & GROUP, N. C. T. 2013.

- Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*, 131, 437-44.
- GU, P., PAN, L. L., WU, S. Q., SUN, L. & HUANG, G. 2009. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 71, 164-74.
- GUNDERSON, C. C., DING, K., DVORAK, J., MOORE, K. N., MCMEEKIN, D. S. & BENBROOK, D. M. 2016. The pro-inflammatory effect of obesity on high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 143, 40-45.
- GUO, N. & PENG, Z. 2017. Does serum CA125 have clinical value for follow-up monitoring of postoperative patients with epithelial ovarian cancer? Results of a 12-year study. *J Ovarian Res*, 10, 14.
- GUPTA, S., NAG, S., AGGARWAL, S., RAUTHAN, A. & WARRIER, N. 2019. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives - a review. *J Ovarian Res*, 12, 103.
- GYNECOLOGIC ONCOLOGY, G., MARKMAN, M., BLESSING, J., RUBIN, S. C., CONNOR, J., HANJANI, P. & WAGGONER, S. 2006. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 101, 436-40.
- HANKER, L. C., LOIBL, S., BURCHARDI, N., PFISTERER, J., MEIER, W., PUJADE-LAURINE, E., RAY-COQUARD, I., SEHOULI, J., HARTEP, P., DU BOIS, A., AGO & GROUP, G. S. 2012. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*, 23, 2605-2612.
- HARTEP, P., DU BOIS, A., HAHMANN, M., HASENBURG, A., BURGES, A., LOIBL, S., GROPP, M., HUOBER, J., FINK, D., SCHRODER, W., MUENSTEDT, K., SCHMALFELDT, B., EMONS, G., PFISTERER, J., WOLLSCHLAEGER, K., MEERPOHL, H. G., BREITBACH, G. P., TANNER, B., SEHOULI, J., ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNAEKOLOGISCHE ONKOLOGIE OVARIAN, C. & GROUP, A. G. O. O. C. S. 2006. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*, 13, 1702-10.
- HARTEP, P., GNAUERT, K., HILS, R., LEHMANN, T. G., FISSELER-ECKHOFF, A., TRAUT, A. & DU BOIS, A. 2007. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 17, 1238-44.
- HARTEP, P., SEHOULI, J., LORUSSO, D., REUSS, A., VERGOTE, I., MARTH, C., KIM, J. W., RASPAGLIESI, F., LAMPE, B., ALETTI, G., MEIER, W., CIBULA, D., MUSTEA, A., MAHNER, S., RUNNEBAUM, I. B., SCHMALFELDT, B., BURGES, A., KIMMIG, R., SCAMBIA, G., GREGGI, S., HILPERT, F., HASENBURG, A., HILLEMANN, P., GIORDA, G., VON LEFFERN, I., SCHADE-BRITTINGER, C., WAGNER, U. & DU BOIS, A. 2019. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*, 380, 822-832.
- HARTEP, P., SEHOULI, J., REUSS, A., HASENBURG, A., SCAMBIA, G., CIBULA, D., MAHNER, S., VERGOTE, I., REINTHALLER, A., BURGES,

- A., HANKER, L., POLCHER, M., KURZEDER, C., CANZLER, U., PETRY, K. U., OBERMAIR, A., PETRU, E., SCHMALFELDT, B., LORUSSO, D. & DU BOIS, A. 2011. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*, 21, 289-95.
- HARTER, P., SEHOULI, J., VERGOTE, I., FERRON, G., REUSS, A., MEIER, W., GREGGI, S., MOSGAARD, B. J., SELLE, F., GUYON, F., POMEL, C., LECURU, F., ZANG, R., AVALL-LUNDQVIST, E., KIM, J. W., PONCE, J., RASPAGLIESI, F., KRISTENSEN, G., CLASSE, J. M., HILLEMANN, P., JENSEN, P., HASENBURG, A., GHAEM-MAGHAMI, S., MIRZA, M. R., LUND, B., REINTHALLER, A., SANTABALLA, A., OLAITAN, A., HILPERT, F., DU BOIS, A. & INVESTIGATORS, D. I. 2021. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 385, 2123-2131.
- HAUNSCHILD, C. E. & TEWARI, K. S. 2020. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer. *Future Oncol*, 16, 225-246.
- HERMANEK, P. & WITTEKIND, C. 1994. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract*, 190, 115-23.
- HERSHMAN, D. L., WRIGHT, J. D., LIM, E., BUONO, D. L., TSAI, W. Y. & NEUGUT, A. I. 2013. Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer. *J Clin Oncol*, 31, 3592-9.
- HESS, V., A'HERN, R., NASIRI, N., KING, D. M., BLAKE, P. R., BARTON, D. P., SHEPHERD, J. H., IND, T., BRIDGES, J., HARRINGTON, K., KAYE, S. B. & GORE, M. E. 2004. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol*, 22, 1040-4.
- HOU, Y., ZHOU, M., XIE, J., CHAO, P., FENG, Q. & WU, J. 2017. High glucose levels promote the proliferation of breast cancer cells through GTPases. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 9, 429-436.
- INTERNATIONAL COLLABORATIVE OVARIAN NEOPLASM, G. 2002. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*, 360, 505-15.
- JANG, J. Y. A., YANAIHARA, N., PUJADE-LAURINE, E., MIKAMI, Y., ODA, K., BOOKMAN, M., LEDERMANN, J., SHIMADA, M., KIYOKAWA, T., KIM, B. G., MATSUMURA, N., KAKU, T., KURODA, T., NAGAYOSHI, Y., KAWABATA, A., IIDA, Y., KIM, J. W., QUINN, M. & OKAMOTO, A. 2017. Update on rare epithelial ovarian cancers: based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference. *J Gynecol Oncol*, 28, e54.
- KALDAWY, A., SEGEV, Y., LAVIE, O., AUSLENDER, R., SOPIK, V. & NAROD, S. A. 2016. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol*, 143, 433-438.
- KELLENBERGER, L. D. & PETRIK, J. 2018. Hyperglycemia promotes insulin-independent ovarian tumor growth. *Gynecol Oncol*, 149, 361-370.
- KEMPPAINEN, J., HYNINEN, J., VIRTANEN, J. & SEPPANEN, M. 2019. PET/CT for Evaluation of Ovarian Cancer. *Semin Nucl Med*, 49, 484-492.

- KEUM, N., GREENWOOD, D. C., LEE, D. H., KIM, R., AUNE, D., JU, W., HU, F. B. & GIOVANNUCCI, E. L. 2015. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*, 107.
- KLEPPE, M., KRAIMA, A. C., KRUITWAGEN, R. F., VAN GORP, T., SMIT, N. N., VAN MUNSTEREN, J. C. & DERUITER, M. C. 2015. Understanding Lymphatic Drainage Pathways of the Ovaries to Predict Sites for Sentinel Nodes in Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 25, 1405-14.
- KOBAYASHI, H., YAMADA, Y., SADO, T., SAKATA, M., YOSHIDA, S., KAWAGUCHI, R., KANAYAMA, S., SHIGETOMI, H., HARUTA, S., TSUJI, Y., UEDA, S. & KITANAKA, T. 2008. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*, 18, 414-20.
- KORNBLITH, A. B., THALER, H. T., WONG, G., VLAMIS, V., LEPORE, J. M., LOSETH, D. B., HAKES, T., HOSKINS, W. J. & PORTENOY, R. K. 1995. Quality of life of women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 59, 231-42.
- KURMAN, R. J. & SHIH IE, M. 2016. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*, 186, 733-47.
- KYRGIU, M., KALLIALA, I., MARKOZANNES, G., GUNTER, M. J., PARASKEVAIDIS, E., GABRA, H., MARTIN-HIRSCH, P. & TSILIDIS, K. K. 2017. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*, 356, j477.
- LALRINPUII, E., BHAGEERATHY, P. S., SEBASTIAN, A., JEYASEELAN, L., VINOOTHATHOMAS, THOMAS, A., CHANDY, R. & PEEDICAYIL, A. 2017. Ovarian Cancer in Young Women. *Indian J Surg Oncol*, 8, 540-547.
- LAN, C., LI, J., HUANG, X., HEINDL, A., WANG, Y., YAN, S. & YUAN, Y. 2019. Stromal cell ratio based on automated image analysis as a predictor for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *BMC Cancer*, 19, 159.
- LEDERMANN, J., HARTER, P., GOURLEY, C., FRIEDLANDER, M., VERGOTE, I., RUSTIN, G., SCOTT, C. L., MEIER, W., SHAPIRA-FROMMER, R., SAFRA, T., MATEI, D., FIELDING, A., SPENCER, S., DOUGHERTY, B., ORR, M., HODGSON, D., BARRETT, J. C. & MATULONIS, U. 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15, 852-61.
- LEE, J. Y., JEON, I., KIM, J. W., SONG, Y. S., YOON, J. M. & PARK, S. M. 2013. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer*, 23, 402-12.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, DEUTSCHE KREBSHILFE, AWMF) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0, 2019, AMWF-Registernummer 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: 08.01.2021]
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, DEUTSCHE KREBSHILFE, AWMF) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AMWF-Registernummer 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>

- onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/, [abgerufen am: 01.11.2023]
- LEITZMANN, M. F., KOEBNICK, C., DANFORTH, K. N., BRINTON, L. A., MOORE, S. C., HOLLENBECK, A. R., SCHATZKIN, A. & LACEY, J. V., JR. 2009. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer*, 115, 812-22.
- LENGYEL, E. 2010. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*, 177, 1053-64.
- LHEUREUX, S., BRAUNSTEIN, M. & OZA, A. M. 2019. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*, 69, 280-304.
- LI, J., WU, X., GONG, J., YANG, J., LENG, J., CHEN, Q. & XU, W. 2013. Vascular endothelial growth factor induces multidrug resistance-associated protein 1 overexpression through phosphatidylinositol-3-kinase /protein kinase B signaling pathway and transcription factor specificity protein 1 in BGC823 cell line. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 45, 656-63.
- LI, M. & KROETZ, D. L. 2018. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther*, 182, 152-160.
- LISIO, M. A., FU, L., GOYENECHÉ, A., GAO, Z. H. & TELLERIA, C. 2019. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci*, 20.
- LIU, J., JIAO, X. & GAO, Q. 2020. Neoadjuvant chemotherapy-related platinum resistance in ovarian cancer. *Drug Discov Today*, 25, 1232-1238.
- LU, K. H. & DANIELS, M. 2013. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*, 12, 273-7.
- LUO, Y., LEE, M., KIM, H. S., CHUNG, H. H. & SONG, Y. S. 2016. Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)*, 95, e4797.
- LUVERO, D., MILANI, A. & LEDERMANN, J. A. 2014. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*, 6, 229-39.
- MACKAY, H. J., BRADY, M. F., OZA, A. M., REUSS, A., PUJADE-LAURAINÉ, E., SWART, A. M., SIDDIQUI, N., COLOMBO, N., BOOKMAN, M. A., PFISTERER, J., DU BOIS, A. & GYNECOLOGIC CANCER, I. 2010. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 20, 945-52.
- MANNING-GEIST, B. L., HICKS-COURANT, K., GOCKLEY, A. A., CLARK, R. M., DEL CARMEN, M. G., GROWDON, W. B., HOROWITZ, N. S., BERKOWITZ, R. S., MUTO, M. G. & WORLEY, M. J., JR. 2019. A novel classification of residual disease after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer to better distinguish oncologic outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 221, 326 e1-326 e7.
- MARCUS, C. S., MAXWELL, G. L., DARCY, K. M., HAMILTON, C. A. & MCGUIRE, W. P. 2014. Current approaches and challenges in managing and monitoring treatment response in ovarian cancer. *J Cancer*, 5, 25-30.
- MARKMAN, M., LIU, P. Y., ROTHENBERG, M. L., MONK, B. J., BRADY, M. & ALBERTS, D. S. 2006. Pretreatment CA-125 and risk of relapse in

- advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 24, 1454-8.
- MCMEEKIN, D. S., TILLMANN, T., CHAUDRY, T., GOLD, M., JOHNSON, G., WALKER, J. & MANNEL, R. 2004. Timing isn't everything: an analysis of when to start salvage chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 95, 157-64.
- MEINHOLD-HEERLEIN, I., FOTOPOULOU, C., HARTER, P., KURZEDER, C., MUSTEA, A., WIMBERGER, P., HAUPTMANN, S., SEHOULI, J. & KOMMISSION OVAR OF THE, A. G. O. 2015. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75, 1021-1027.
- MINLIKEEVA, A. N., FREUDENHEIM, J. L., CANNIOTO, R. A., SZENDER, J. B., ENG, K. H., MODUGNO, F., NESS, R. B., LAMONTE, M. J., FRIEL, G., SEGAL, B. H., ODUNSI, K., MAYOR, P., ZSIROS, E., SCHMALFELDT, B., KLAPDOR, R., DRK, T., HILLEMANN, P., KELEMEN, L. E., KBEL, M., STEED, H., DE FAZIO, A., AUSTRALIAN OVARIAN CANCER STUDY, G., JORDAN, S. J., NAGLE, C. M., RISCH, H. A., ROSSING, M. A., DOHERTY, J. A., GOODMAN, M. T., EDWARDS, R., MATSUO, K., MIZUNO, M., KARLAN, B. Y., KJAER, S. K., HOGDALL, E., JENSEN, A., SCHILDKRAUT, J. M., TERRY, K. L., CRAMER, D. W., BANDERA, E. V., PADDOCK, L. E., KIEMENEY, L. A., MASSUGER, L. F., KUPRYJANCZYK, J., BERCHUCK, A., CHANG-CLAUDE, J., DIERGAARDE, B., WEBB, P. M., MOYSICH, K. B. & OVARIAN CANCER ASSOCIATION, C. 2017. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Causes Control*, 28, 469-486.
- MIRZA, M. R., MONK, B. J., HERRSTEDT, J., OZA, A. M., MAHNER, S., REDONDO, A., FABBRO, M., LEDERMANN, J. A., LORUSSO, D., VERGOTE, I., BEN-BARUCH, N. E., MARTH, C., MADRY, R., CHRISTENSEN, R. D., BEREK, J. S., DORUM, A., TINKER, A. V., DU BOIS, A., GONZALEZ-MARTIN, A., FOLLANA, P., BENIGNO, B., ROSENBERG, P., GILBERT, L., RIMEL, B. J., BUSCEMA, J., BALSER, J. P., AGARWAL, S., MATULONIS, U. A. & INVESTIGATORS, E.-O. N. 2016. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 375, 2154-2164.
- MIYAMOTO, M., TAKANO, M., GOTO, T., KATO, M., SASAKI, N., TSUDA, H. & FURUYA, K. 2013. Clear cell histology as a poor prognostic factor for advanced epithelial ovarian cancer: a single institutional case series through central pathologic review. *J Gynecol Oncol*, 24, 37-43.
- MOORE, K. N., SECORD, A. A., GELLER, M. A., MILLER, D. S., CLOVEN, N., FLEMING, G. F., WAHNER HENDRICKSON, A. E., AZODI, M., DISILVESTRO, P., OZA, A. M., CRISTEA, M., BEREK, J. S., CHAN, J. K., RIMEL, B. J., MATEI, D. E., LI, Y., SUN, K., LUPTAKOVA, K., MATULONIS, U. A. & MONK, B. J. 2019. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 20, 636-648.
- MUSSIG, K. & HARING, H. U. 2010. Insulin signal transduction in normal cells and its role in carcinogenesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118, 356-9.

- MYLAVARAPU, S., DAS, A. & ROY, M. 2018. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. *Front Oncol*, 8, 16.
- NAGLE, C. M., DIXON, S. C., JENSEN, A., KJAER, S. K., MODUGNO, F., DEFAZIO, A., FEREDAY, S., HUNG, J., JOHNATTY, S. E., AUSTRALIAN OVARIAN CANCER STUDY, G., FASCHING, P. A., BECKMANN, M. W., LAMBRECHTS, D., VERGOTE, I., VAN NIEUWENHUYSEN, E., LAMBRECHTS, S., RISCH, H. A., ROSSING, M. A., DOHERTY, J. A., WICKLUND, K. G., CHANG-CLAUDE, J., GOODMAN, M. T., NESS, R. B., MOYSICH, K., HEITZ, F., DU BOIS, A., HARTER, P., SCHWAAB, I., MATSUO, K., HOSONO, S., GOODE, E. L., VIERKANT, R. A., LARSON, M. C., FRIDLEY, B. L., HOGDALL, C., SCHILDKRAUT, J. M., WEBER, R. P., CRAMER, D. W., TERRY, K. L., BANDERA, E. V., PADDOCK, L., RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, L., WENTZENSEN, N., YANG, H. P., BRINTON, L. A., LISSOWSKA, J., HOGDALL, E., LUNDEVALL, L., WHITTEMORE, A., MCGUIRE, V., SIEH, W., ROTHSTEIN, J., SUTPHEN, R., ANTON-CULVER, H., ZIOGAS, A., PEARCE, C. L., WU, A. H., WEBB, P. M. & OVARIAN CANCER ASSOCIATION, C. 2015. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer*, 113, 817-26.
- NORTON, T. R., MANNE, S. L., RUBIN, S., CARLSON, J., HERNANDEZ, E., EDELSON, M. I., ROSENBLUM, N., WARSHAL, D. & BERGMAN, C. 2004. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 22, 919-26.
- OGAWA, S., KAKU, T., AMADA, S., KOBAYASHI, H., HIRAKAWA, T., ARIYOSHI, K., KAMURA, T. & NAKANO, H. 2000. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*, 77, 298-304.
- OKUNADE, K. S., ADETUYI, I. E., ADENEKAN, M., OHAZURIKE, E. & ANORLU, R. I. 2020. Risk predictors of early recurrence in women with epithelial ovarian cancer in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J*, 36, 272.
- OLSEN, C. M., GREEN, A. C., WHITEMAN, D. C., SADEGHI, S., KOLAHDOOZ, F. & WEBB, P. M. 2007. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 43, 690-709.
- OVARIAN CANCER RESEARCH ALLIANCE (OCRA)
<https://ocrahope.org/patients/diagnosis-and-treatment/recurrence/#:~:text=Patients%20diagnosed%20in%20Stage%20I,95%20percent%20chance%20of%20recurrence.> [abgerufen am: 10.11.2023]
- OZA, A. M., COOK, A. D., PFISTERER, J., EMBLETON, A., LEDERMANN, J. A., PUJADE-LAURINE, E., KRISTENSEN, G., CAREY, M. S., BEALE, P., CERVANTES, A., PARK-SIMON, T. W., RUSTIN, G., JOLY, F., MIRZA, M. R., PLANTE, M., QUINN, M., POVEDA, A., JAYSON, G. C., STARK, D., SWART, A. M., FARRELLY, L., KAPLAN, R., PARMAR, M. K., PERREN, T. J. & INVESTIGATORS, I. T. 2015. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 16, 928-36.
- PAN, Z. & XIE, X. 2017. BRCA mutations in the manifestation and treatment of

- ovarian cancer. *Oncotarget*, 8, 97657-97670.
- PANICI, P. B., MAGGIONI, A., HACKER, N., LANDONI, F., ACKERMANN, S., CAMPAGNUTTA, E., TAMUSSINO, K., WINTER, R., PELLEGRINO, A., GREGGI, S., ANGIOLI, R., MANCI, N., SCAMBIA, G., DELL'ANNA, T., FOSSATI, R., FLORIANI, I., ROSSI, R. S., GRASSI, R., FAVALLI, G., RASPAGLIESI, F., GIANNARELLI, D., MARTELLA, L. & MANGIONI, C. 2005. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 97, 560-6.
- PARMAR, M. K., LEDERMANN, J. A., COLOMBO, N., DU BOIS, A., DELALOYE, J. F., KRISTENSEN, G. B., WHEELER, S., SWART, A. M., QIAN, W., TORRI, V., FLORIANI, I., JAYSON, G., LAMONT, A., TROPE, C., ICON & COLLABORATORS, A. G. O. 2003. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*, 361, 2099-106.
- PAVELKA, J. C., BROWN, R. S., KARLAN, B. Y., CASS, I., LEUCHTER, R. S., LAGASSE, L. D. & LI, A. J. 2006. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 107, 1520-4.
- PELUCCHI, C., GALEONE, C., TALAMINI, R., BOSETTI, C., MONTELLA, M., NEGRI, E., FRANCESCHI, S. & LA VECCHIA, C. 2007. Lifetime ovulatory cycles and ovarian cancer risk in 2 Italian case-control studies. *Am J Obstet Gynecol*, 196, 83 e1-7.
- PENNINGTON, K. P., WALSH, T., HARRELL, M. I., LEE, M. K., PENNILL, C. C., RENDI, M. H., THORNTON, A., NORQUIST, B. M., CASADEI, S., NORD, A. S., AGNEW, K. J., PRITCHARD, C. C., SCROGGINS, S., GARCIA, R. L., KING, M. C. & SWISHER, E. M. 2014. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*, 20, 764-75.
- PERREN, T. J., SWART, A. M., PFISTERER, J., LEDERMANN, J. A., PUJADE-LAURINE, E., KRISTENSEN, G., CAREY, M. S., BEALE, P., CERVANTES, A., KURZEDER, C., DU BOIS, A., SEHOULI, J., KIMMIG, R., STAHL, A., COLLINSON, F., ESSAPEN, S., GOURLEY, C., LORTHOLARY, A., SELLE, F., MIRZA, M. R., LEMINEN, A., PLANTE, M., STARK, D., QIAN, W., PARMAR, M. K., OZA, A. M. & INVESTIGATORS, I. 2011. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365, 2484-96.
- PETRILLO, M., FERRANDINA, G., FAGOTTI, A., VIZZIELLI, G., MARGARITI, P. A., PEDONE, A. L., NERO, C., FANFANI, F. & SCAMBIA, G. 2013. Timing and pattern of recurrence in ovarian cancer patients with high tumor dissemination treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 20, 3955-60.
- PFISTERER, J., PLANTE, M., VERGOTE, I., DU BOIS, A., HIRTE, H., LACAVE, A. J., WAGNER, U., STAHL, A., STUART, G., KIMMIG, R., OLBRICHT, S., LE, T., EMERICH, J., KUHN, W., BENTLEY, J., JACKISCH, C., LUCK, H. J., ROCHON, J., ZIMMERMANN, A. H., EISENHAEUER, E., AGO, O., NCIC, C. T. G. & EORTC, G. C. G. 2006. Gemcitabine plus carboplatin

- compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*, 24, 4699-707.
- POURHOSEINGHOLI, M. A., BAGHESTANI, A. R. & VAHEDI, M. 2012. How to control confounding effects by statistical analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 5, 79-83.
- PRAT, A., PARERA, M., ADAMO, B., PERALTA, S., PEREZ-BENAVENTE, M. A., GARCIA, A., GIL-MORENO, A., MARTINEZ-PALONES, J. M., BASELGA, J. & DEL CAMPO, J. M. 2009. Risk of recurrence during follow-up for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer (EOC) with a low-level increase of serum CA-125 levels. *Ann Oncol*, 20, 294-7.
- PRAT, A., PARERA, M., PERALTA, S., PEREZ-BENAVENTE, M. A., GARCIA, A., GIL-MORENO, A., MARTINEZ-PALONES, J. M., ROXANA, I., BASELGA, J. & DEL CAMPO, J. M. 2008. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*, 19, 327-31.
- PRAT, J. 2012. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*, 460, 237-49.
- PUJADE-LAURAIN, E., BANERJEE, S. & PIGNATA, S. 2019. Management of Platinum-Resistant, Relapsed Epithelial Ovarian Cancer and New Drug Perspectives. *J Clin Oncol*, 37, 2437-2448.
- PUJADE-LAURAIN, E., HILPERT, F., WEBER, B., REUSS, A., POVEDA, A., KRISTENSEN, G., SORIO, R., VERGOTE, I., WITTEVEEN, P., BAMIAS, A., PEREIRA, D., WIMBERGER, P., OAKNIN, A., MIRZA, M. R., FOLLANA, P., BOLLAG, D. & RAY-COQUARD, I. 2014. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32, 1302-8.
- PUJADE-LAURAIN, E., WAGNER, U., AAVALL-LUNDQVIST, E., GEBSKI, V., HEYWOOD, M., VASEY, P. A., VOLGGER, B., VERGOTE, I., PIGNATA, S., FERRERO, A., SEHOULI, J., LORTHOLARY, A., KRISTENSEN, G., JACKISCH, C., JOLY, F., BROWN, C., LE FUR, N. & DU BOIS, A. 2010. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*, 28, 3323-9.
- RAMALINGAM, P. 2016. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)*, 30, 166-76.
- RANGANATHAN, P., AGGARWAL, R. & PRAMESH, C. S. 2015. Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. *Perspect Clin Res*, 6, 222-4.
- RAUH-HAIN, J. A., NITSCHMANN, C. C., WORLEY, M. J., JR., BRADFORD, L. S., BERKOWITZ, R. S., SCHORGE, J. O., CAMPOS, S. M., DEL CARMEN, M. G. & HOROWITZ, N. S. 2013. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 129, 63-8.
- REN, T., SUN, T. T., WANG, S., SUN, J., XIANG, Y., SHEN, K. & LANG, J. H.

2018. Clinical analysis of chemo-resistance risk factors in endometriosis associated ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 11, 40.
- RIZZUTO, I., STAVRAKA, C., CHATTERJEE, J., BORLEY, J., HOPKINS, T. G., GABRA, H., GHAEM-MAGHAMI, S., HUSON, L. & BLAGDEN, S. P. 2015. Risk of Ovarian Cancer Relapse score: a prognostic algorithm to predict relapse following treatment for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 25, 416-22.
- ROBERT KOCH-INSTITUT (HRSG) UND DIE GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. (HRSG). Berlin, 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe, DOI 10.25646/5977.3
- ROBERT KOCH-INSTITUT (HRSG) UND DIE GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. (HRSG). Berlin, 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe, DOI 10.25646/8353
- ROMERO, I. L., MCCORMICK, A., MCEWEN, K. A., PARK, S., KARRISON, T., YAMADA, S. D., PANNAIN, S. & LENGYEL, E. 2012. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity. *Obstet Gynecol*, 119, 61-7.
- RONCOLATO, F. T., JOLY, F., O'CONNELL, R., LANCELEY, A., HILPERT, F., BUIZEN, L., OKAMOTO, A., AOTANI, E., PIGNATA, S., DONNELLAN, P., OZA, A., AVALL-LUNDQVIST, E., BEREK, J. S., HEITZ, F., FEENEY, A., BERTON-RIGAUD, D., STOCKLER, M. R., KING, M., FRIEDLANDER, M. & GROUP, G. S. B. 2017. Reducing Uncertainty: Predictors of Stopping Chemotherapy Early and Shortened Survival Time in Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer-The GCIG Symptom Benefit Study. *Oncologist*, 22, 1117-1124.
- RONG, Y. & LI, L. 2021. Early clearance of serum HE4 and CA125 in predicting platinum sensitivity and prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 14, 2.
- ROSENBERG, A. R., SKAPEK, S. X. & HAWKINS, D. S. 2012. The inconvenience of convenience cohorts: rhabdomyosarcoma and the PAX-FOXO1 biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21, 1012-8.
- RUSTIN, G. J., VAN DER BURG, M. E., GRIFFIN, C. L., GUTHRIE, D., LAMONT, A., JAYSON, G. C., KRISTENSEN, G., MEDIOLA, C., COENS, C., QIAN, W., PARMAR, M. K., SWART, A. M., MRC, O. V. & INVESTIGATORS, E. 2010. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*, 376, 1155-63.
- RUSTIN, G. J., VERGOTE, I., EISENHAUER, E., PUJADE-LAURINE, E., QUINN, M., THIGPEN, T., DU BOIS, A., KRISTENSEN, G., JAKOBSEN, A., SAGAE, S., GREVEN, K., PARMAR, M., FRIEDLANDER, M., CERVANTES, A., VERMORKEN, J. & GYNECOLOGICAL CANCER, I. 2011. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer*, 21, 419-23.
- SAID, S. A., BRETVELD, R. W., KOFFIJBERG, H., SONKE, G. S., KRUITWAGEN, R., DE HULLU, J. A., VAN ALTENA, A. M., SIESLING, S. & VAN DER AA, M. A. 2021. Clinicopathologic predictors of early relapse

- in advanced epithelial ovarian cancer: development of prediction models using nationwide data. *Cancer Epidemiol*, 75, 102008.
- SAZONOVA, E. V., KOPEINA, G. S., IMYANITOV, E. N. & ZHIVOTOVSKY, B. 2021. Platinum drugs and taxanes: can we overcome resistance? *Cell Death Discov*, 7, 155.
- SEHOULI, J., STENGEL, D., OSKAY-OEZCELIK, G., ZEIMET, A. G., SOMMER, H., KLARE, P., STAUCH, M., PAULENZ, A., CAMARA, O., KEIL, E. & LICHTENEGGER, W. 2008. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 26, 3176-82.
- SIMON, S. D. 2001. Understanding the odds ratio and the relative risk. *J Androl*, 22, 533-6.
- SLAUGHTER, K., HOLMAN, L. L., THOMAS, E. L., GUNDERSON, C. C., LAUER, J. K., DING, K., MCMEEKIN, D. S. & MOORE, K. M. 2016. Primary and acquired platinum-resistance among women with high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 142, 225-30.
- SON, J. H., KONG, T. W., PAEK, J., CHANG, S. J. & RYU, H. S. 2019. Perioperative outcomes of extensive bowel resection during cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol*, 119, 1011-1015.
- STEELE, R. & FITCH, M. I. 2008. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs*, 31, 284-91.
- STRECKMANN, F., ZOPF, E. M., LEHMANN, H. C., MAY, K., RIZZA, J., ZIMMER, P., GOLLHOFER, A., BLOCH, W. & BAUMANN, F. T. 2014. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med*, 44, 1289-304.
- STUART, G. C., KITCHENER, H., BACON, M., DUBOIS, A., FRIEDLANDER, M., LEDERMANN, J., MARTH, C., THIGPEN, T., TRIMBLE, E., PARTICIPANTS OF 4TH OVARIAN CANCER CONSENSUS, C. & GYNECOLOGIC CANCER, I. 2011. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer*, 21, 750-5.
- SUPPIAH, S., CHANG, W. L., HASSAN, H. A., KAEWPUT, C., ASRI, A. A. A., SAAD, F. F. A., NORDIN, A. J. & VINJAMURI, S. 2017. Systematic Review on the Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in the Management of Ovarian Cancer: Is Functional Information Really Needed? *World J Nucl Med*, 16, 176-185.
- TORRE, L. A., TRABERT, B., DESANTIS, C. E., MILLER, K. D., SAMIMI, G., RUNOWICZ, C. D., GAUDET, M. M., JEMAL, A. & SIEGEL, R. L. 2018. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 68, 284-296.
- VAN DE POLL-FRANSE, L. V., HOUTERMAN, S., JANSSEN-HEIJNEN, M. L., DERCKSEN, M. W., COEBERGH, J. W. & HAAK, H. R. 2007. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. *Int J Cancer*, 120, 1986-92.
- VAN DER VELDE, N. M., MOURITS, M. J., ARTS, H. J., DE VRIES, J., LEEGTE,

- B. K., DIJKHUIS, G., OOSTERWIJK, J. C. & DE BOCK, G. H. 2009. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer*, 124, 919-23.
- VAN WALREE, I. C., VAN SOOLINGEN, N. J., HAMAKER, M. E., SMORENBURG, C. H., LOUWERS, J. A. & VAN HUIS-TANJA, L. H. 2019. Treatment decision-making in elderly women with ovarian cancer: an age-based comparison. *Int J Gynecol Cancer*, 29, 158-165.
- VENCKEN, P., KRIEGE, M., HOOGWERF, D., BEUGELINK, S., VAN DER BURG, M. E. L., HOONING, M. J., BERNS, E. M., JAGER, A., COLLEE, M., BURGER, C. W. & SEYNAEVE, C. 2011. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol*, 22, 1346-1352.
- VERGOTE, I., DE BRABANTER, J., FYLES, A., BERTELSEN, K., EINHORN, N., SEVELDA, P., GORE, M. E., KAERN, J., VERRELST, H., SJOVALL, K., TIMMERMAN, D., VANDEWALLE, J., VAN GRAMBEREN, M. & TROPE, C. G. 2001. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*, 357, 176-82.
- VERGOTE, I., TROPE, C. G., AMANT, F., EHLEN, T., REED, N. S. & CASADO, A. 2011. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 29, 4076-8.
- VERGOTE, I., TROPE, C. G., AMANT, F., KRISTENSEN, G. B., EHLEN, T., JOHNSON, N., VERHEIJEN, R. H., VAN DER BURG, M. E., LACAVE, A. J., PANICI, P. B., KENTER, G. G., CASADO, A., MENDIOLA, C., COENS, C., VERLEYE, L., STUART, G. C., PECORELLI, S., REED, N. S., EUROPEAN ORGANIZATION FOR, R., TREATMENT OF CANCER-GYNAECOLOGICAL CANCER, G. & GROUP, N. C. T. 2010. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 363, 943-53.
- VINE, M. F., CALINGAERT, B., BERCHUCK, A. & SCHILDKRAUT, J. M. 2003. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol*, 90, 75-82.
- VRACHNIS, N., IAVAZZO, C., ILIODROMITI, Z., SIFAKIS, S., ALEXANDROU, A., SIRISTATIDIS, C., GRIGORIADIS, C., BOTSIS, D. & CREATSAS, G. 2016. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives. *Arch Gynecol Obstet*, 293, 239-46.
- WANG, L., WANG, L., ZHANG, J., WANG, B. & LIU, H. 2017. Association between diabetes mellitus and subsequent ovarian cancer in women: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*, 96, e6396.
- WANG, Q., ZHENG, Y., WANG, P., ZHANG, J., LIU, H., LI, Q., YIN, R., BIAN, C., PENG, H. & PENG, Z. 2021. The prognostic factor for recurrence in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer after complete clinical remission: a nested case-control study. *J Ovarian Res*, 14, 179.
- WANG, Z., HUANG, Y., LONG, L., ZHOU, L., HUANG, Y., GAN, L., PU, A., LI, S. & XIE, R. 2021. Apatinib treatment efficiently delays biochemical-only

- recurrent ovarian cancer progression. *J Ovarian Res*, 14, 91.
- WEBB, P. M. & JORDAN, S. J. 2017. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 41, 3-14.
- WEBB, P. M., PURDIE, D. M., GROVER, S., JORDAN, S., DICK, M. L. & GREEN, A. C. 2004. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 92, 232-9.
- WILSON, M. K., PUJADE-LAURINE, E., AOKI, D., MIRZA, M. R., LORUSSO, D., OZA, A. M., DU BOIS, A., VERGOTE, I., REUSS, A., BACON, M., FRIEDLANDER, M., GALLARDO-RINCON, D., JOLY, F., CHANG, S. J., FERRERO, A. M., EDMONDSON, R. J., WIMBERGER, P., MAENPAA, J., GAFFNEY, D., ZANG, R., OKAMOTO, A., STUART, G., OCHIAI, K. & PARTICIPANTS OF THE FIFTH OVARIAN CANCER CONSENSUS, C. 2017. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol*, 28, 727-732.
- WONG, K. H., MANG, O. W., AU, K. H. & LAW, S. C. 2012. Incidence, mortality, and survival trends of ovarian cancer in Hong Kong, 1997 to 2006: a population-based study. *Hong Kong Med J*, 18, 466-74.
- YAN, X. J., LIANG, L. Z., ZENG, Z. Y., LIU, J. H., YUAN, S. H. & WEI, M. 2005. [Recurrence risk factors of platinum-sensitive epithelial ovarian cancer]. *Ai Zheng*, 24, 751-4.
- YOSHIDA, K. & MIKI, Y. 2004. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*, 95, 866-71.
- YOSHIHARA, K., TAJIMA, A., YAHATA, T., KODAMA, S., FUJIWARA, H., SUZUKI, M., ONISHI, Y., HATAE, M., SUEYOSHI, K., FUJIWARA, H., KUDO, Y., KOTERA, K., MASUZAKI, H., TASHIRO, H., KATABUCHI, H., INOUE, I. & TANAKA, K. 2010. Gene expression profile for predicting survival in advanced-stage serous ovarian cancer across two independent datasets. *PLoS One*, 5, e9615.
- ZAINO, R., WHITNEY, C., BRADY, M. F., DEGEEST, K., BURGER, R. A. & BULLER, R. E. 2001. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*, 83, 355-62.
- ZIVANOVIC, O., SIMA, C. S., IASONOS, A., HOSKINS, W. J., PINGLE, P. R., LEITAO, M. M., JR., SONODA, Y., ABU-RUSTUM, N. R., BARAKAT, R. R. & CHI, D. S. 2010. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecol Oncol*, 116, 351-7.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. Cornelia Bachmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch die Betreuerin und mich. Die Daten wurden durch mich aus den Akten der Patientinnen gesammelt und gegliedert. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Frau Dr. You-Shan Feng vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, sowie Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch vom Forschungsinstitut für Frauengesundheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Emma Frederike Lischke

8 Veröffentlichungen

Aus dem präsentierten Kollektiv wurde bereits ein kleiner Teil der Daten in folgendem Abstract im Rahmen des Kongresses der *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) 2022 in Berlin veröffentlicht.

Lischke EF, Wallwiener D, Bachmann C. 2022-RA-1598-ESGO What has greatest impact on risk of recurrence in primary epithelial ovarian cancer? *International Journal of Gynecologic Cancer* 2022;32:A352.