

Aus der Abteilung für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
der Kliniken Essen-Mitte

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas du Bois

In Zusammenarbeit mit
der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Prognostische Faktoren bei primären, malignen epithelialen Ovarialtumoren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Annett Kristina Kahl (geb. Essers)

aus

Mülheim an der Ruhr

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstattein: PD Dr. Beyhan Ataseven

Mitberichterstatteininnen: Prof. Dr. Jutta Engel

PD Dr. Susanna Müller

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicke

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2019

Eidesstattliche Versicherung

Kahl (geb. Essers), Annett Kristina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Prognostische Faktoren bei primären, malignen epithelialen

Ovarialtumoren

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Mülheim a. d. Ruhr, 21.11.2018

Ort, Datum

Annett Kahl

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| 1 EINLEITUNG | 9 |
| 1.1 Epidemiologie | 9 |
| 1.2 Pathologie der malignen epithelialen Ovarialtumore | 10 |
| 1.3 Die Standardtherapie der fortgeschrittenen primären Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinome | 16 |
| 1.3.1 Die primäre zytoreduktive Operation | 16 |
| 1.3.2 Die systemische Therapie | 21 |
| 1.4 Postoperative Morbidität und Mortalität bei primären, malignen epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealtumoren | 23 |
| 1.5 Erfassung von Komorbiditäten | 27 |
| 1.5.1 Komorbiditätsindices, ein Überblick | 27 |
| 1.5.2 Der altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index (ACCI) | 29 |
| 1.5.3 Stellenwert der Komorbiditätsindices in der Onkologie | 31 |
| 2 ZIELSETZUNG | 35 |
| 3 ZUSAMMENFASSUNG | 37 |
| 3 SUMMARY | 39 |
| 4 PUBLIZIERTE ERGEBNISSE | 41 |
| 4.1 Publikation 1: Impact of abdominal wall metastases on prognosis in epithelial ovarian cancer | 41 |
| 4.2 Publikation 2: Prognostic impact of port-site metastasis after diagnostic laparoscopy for epithelial ovarian cancer | 43 |
| 4.3 Publikation 3: The revised 2014 FIGO staging system for epithelial ovarian cancer: Is a subclassification into FIGO stage IVA and IVB justified? | 45 |
| 4.4 Publikation 4: The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery | 47 |

| | | |
|-----|--|----|
| 4.5 | Publikation 5: The prognostic value of the Age-Adjusted Charlson- Comorbidity-Index (ACCI) on short- and long-term outcome in patients with advanced primary epithelial ovarian cancer. | 50 |
| 5 | DISKUSSION | 53 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 59 |
| 7 | ANHANG | 73 |
| | Publikationen 1-5: Abstracts der Artikel wie veröffentlicht | |
| | Eigenanteil Publikationen Annett Kahl | |
| | Danksagung | |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| ACCI | age-adjusted Charlson-Comorbidity-Index |
| ACE-27 | Adult Comorbidity Evaluation-Index |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie |
| AIDS | Acquired immune deficiency syndrome |
| AL | Anastomotic Leakage |
| ARID1A | AT-rich interaction domain-containing protein 1A |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| AUC | Area under the curve |
| AWM | Abdominal Wall Metastasis |
| BRAF | v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B |
| BRCA-1 | Breast Cancer-1-Oncogene |
| BRCA-2 | Breast Cancer-2-Oncogene |
| CCI | Charlson-Comorbidity-Index |
| CDC | Clavien-Dindo Classification |
| CHORUS | Chemotherapy or upfront surgery |
| CI | Confidence interval |
| DSS | Disease-specific survival |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | European Medicines Agency |
| EOC | Epithelial Ovarian Cancer |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| GOG | Gynecologic Oncology Group |
| HGSC | High-grade serous Ovarian Cancer |
| HIV | Human immune deficiency virus |
| HR | Hazard Ratio |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| ICON | International Collaboration on Ovarian Neoplasms |
| IDS | Interval Debulking Surgery |
| KG | Körpergewicht |
| KOF | Körperoberfläche |
| KRAS | Kirsten rat sarcoma viral oncogene |

| | |
|--------|--|
| LGSC | Low-grade serous Ovarian Cancer |
| LION | Lymphadenectomy in ovarian neoplasms |
| LNE | Lymphadenektomie |
| LSK | Laparoskopie |
| MMMT | Maligner Müllerscher Misch tumor |
| NACT | Neoadjuvante Chemotherapie |
| NCI | National Cancer Institute |
| NIA | National Institute on Aging |
| OR | Odds-Ratio |
| OS | Overall survival |
| p53 | Phosphoprotein 53 |
| PDS | Primary Debulking Surgery |
| PFS | Progression-free survival |
| PIK3CA | Kodiert p110 α katalytische Untereinheit der Klasse IA Phosphoinositid-3- Kinasen |
| PSM | Port-Site Metastasis |
| RD | Residual disease |
| RFS | Recurrence-free survival |
| RMST | Restricted mean survival time |
| RR | relatives Risiko |
| RSR | Rektosigmoid-Resektion |
| SCS | Surgical complexity score |
| SEER | Surveillance, Epidemiology and End- Results |
| STIC | Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma |
| TNM | Tumour-Node-Metastasis |
| TRUST | Trial on Radical Upfront Surgical Therapy in Advanced Ovarian Cancer |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| WHO | World Health Organization |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Mit 7.250 Neuerkrankungen und 5.354 Sterbefällen stellt das Ovarialkarzinom die achthäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland dar [1]. Laut epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Institutes zählt es bei den gynäkologischen Malignomen nach dem Mamma- und dem Endometriumkarzinom zu den dritthäufigsten [1]. Mit 5,3 % aller Krebssterbefälle ist das Ovarialkarzinom nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste, tödliche Krebserkrankung der Frau in Deutschland [1,2].

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland wird mit 70 Jahren beziffert [1]. Häufig wird die Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms in einem fortgeschrittenen Stadium (60 % der Fälle in Stadium T3) gestellt, sodass die relativen Überlebensraten für 5 und 10 Jahre mit 41 % bzw. 32 % vergleichsweise niedrig ausfallen [1].

Für das Gesamtüberleben der Patientin signifikante und prognostische Parameter stellen neben dem initialen Tumorstadium das Alter bei Diagnosestellung, der Allgemeinzustand, der histologische Tumortyp und das Tumorgrading dar [2]. Als nahezu wichtigster prognostischer Faktor beim fortgeschrittenen primären Ovarialkarzinom hervorzuheben ist der postoperative makroskopische Tumorrest nach Primäroperation [3]. Des Weiteren zählt die leitliniengerechte Therapie der Erkrankung ebenfalls zu den entscheidenden prognostischen Faktoren [2]. In etwa 15-20 % der neu diagnostizierten Ovarialkarzinome wird ein hereditärer Hintergrund diskutiert [4]. Eine bedeutende Rolle kommt hierbei der Keimbahnmutation des BRCA-1- oder BRCA-2-Gens zu. Das Lebenszeitrisiko für Frauen mit einer pathogenen Mutation des BRCA-1-Gens beträgt für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms 20-65 % bzw. 11-37 % bei einer Mutation von BRCA-2 [4]. Im Vergleich zu Frauen, die an einem sporadisch aufgetretenen Ovarialkarzinom leiden, kann bei einer Mutationsträgerin die Ausprägung der Erkrankung deutlich früher zum Tragen kommen. Somit liegt das mittlere Erkrankungsalter der Mutationsträgerinnen des BRCA-1-Gens mit 49-53 Jahren und die des BRCA-2-Gens mit 55-58 Jahren mehr als 12 Jahre früher als bei einer Nicht-Mutationsträgerin [5].

1.2 Pathologie der malignen epithelialen Ovarialtumore

Die häufigste Entität der malignen Tumore des Ovars, der Tube und des Peritoneums stellen die epithelialen Tumore dar [6]. Gemäß der neuen Einteilung der WHO (2014) zählen zu den epithelialen Tumoren alle serösen, muzinösen, seromuzinösen, endometrioiden, klarzelligen, und undifferenzierten Karzinome, sowie der maligne Brenner-Tumor und die Karzinosarkome [4]. Den Erkenntnissen von Kurman et al. zufolge werden maligne epitheliale Ovarialtumore (Epithelial Ovarian Cancer= EOC) gemäß ihrer Entwicklung in Typ I und Typ II Tumore kategorisiert [7–9]. Hierbei kommen die molekularpathologischen Eigenschaften und die Entstehung des Tumors zu tragen.

Unter die Kategorie der Typ I-Tumore fallen 25 % der Ovarialkarzinome [2]. Hierzu zählen die low-grade serösen (LGSC), muzinösen, low-grade endometrioiden, klarzelligen, seromuzinösen Karzinome und der maligne Brenner-Tumor [8]. Sie entstehen im Rahmen der Tumorprogression schrittweise aus definierten Vorstufen, weisen nur selten p53-, häufig jedoch KRAS-, BRAF- oder ARID1A-Genmutationen auf und sind genetisch relativ stabil [7,8].

Die Gruppe der Typ II-Tumore bilden die high-grade serösen (HGSC) und undifferenzierten Karzinome, sowie die Karzinosarkome. Diese machen einen Anteil von 75 % aller Ovarialkarzinome aus [2,8]. Aufgrund ihres raschen und aggressiven Wachstums werden sie häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert [4,7,8]. 90 % der letal verlaufenden Ovarialkarzinomkrankungen entfallen auf Tumore des Typ II [2]. Bei 80 % der Typ II-Tumore können p53-Mutationen nachgewiesen werden [8]. Kennzeichnend für diese Tumore ist eine genetische Instabilität [7].

Im weiteren Verlauf werden die verschiedenen epithelialen Tumore nach ihrer Häufigkeit gelistet. Der Übersicht halber sind in Tabelle 1 die Tumorentitäten mit ihren molekularpathologischen Eigenschaften und ihren definierten Vorläuferläsionen bzw. histopathologischen Assoziationen zusammengefasst.

Tabelle 1: Einteilung maligner epithelialer Ovarialtumore entsprechend ihres Entwicklungstypus (Auszüge aus: [2,4,6,10,11])

| Entwicklungs- typ | Histologischer Karzinomtyp | Beispiele molekular- pathologischer Eigenschaften | Entstanden aus / assoziiert mit |
|----------------------|-------------------------------|---|--|
| I | low-grade serös | KRAS-, BRAF-Mutation, selten p53-Mutation, genetisch relativ stabil | Seröser Borderline- Tumor |
| | low-grade endo- metrioid | ARID1A | Endometriose, endomet- rioider Borderline-Tumor |
| | klarzellig | ARID1A | Endometriose, klarzelli- ger Borderline-Tumor |
| | muzinös | KRAS | muzinöser Borderline- Tumor, muzinöse Cysta- denome, Teratom, Bren- ner-Tumor |
| | seromuzinös | ARID1A | Endometriose, seromuzi- nöser Borderline-Tumor |
| | maligner Brenner-Tumor | PIK3CA-, p53-Mutation | benigner oder Border- line-Brennertumor, Walthard-Zellnester |
| II | high-grade serös | p53-Mutation, hohe genetische Instabilität | STIC, kortikale Inklusi- onszyste |
| | high-grade endo- metrioid | p53-Mutation | Endometriose, endomet- rioider Borderline-Tumor |
| | undifferenziert | defiziente Mismatch-Pro- teine | low-grade endometrioi- des Karzinom, Endomet- riose |
| | Karzinom | p53-Mutation | epitheliale Herkunft, STIC (wenige Daten lie- gen hier vor) |

Die serösen Karzinome des Ovars, der Tube und des Peritoneums stellen mit 50 % die häufigste Untergruppe aller Ovarialmalignome dar [6]. Diese Untergruppe wird wiederum unterteilt in high-grade (HGSC) und low-grade (LGSC) seröse Karzinome. Hier wird die oben beschriebene duale Einteilung der epithelialen Ovarialkarzinome nach Typ I und Typ II berücksichtigt. Das HGSC ist mit seinen molekularpathologischen Eigenschaften der p53-Mutation und hohen genetischen Instabilität ein typischer Vertreter der Typ II-Tumore [4,12]. Es sind schnell wachsende, hoch aggressive Neoplasien, die häufig (75-80 %) in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden [4].

Entgegen der früher vorherrschenden Meinung, seröse Ovarialkarzinome würden nur durch metaplastische Umbauvorgänge am Oberflächenepithel der Ovarien entstehen, treten nun zwei erweiternde Hypothesen immer mehr in den Vordergrund [4,12].

Die erste Hypothese bezieht sich auf die identischen molekularpathologischen (p53-Mutation, Telomerlänge) und zytologischen Eigenschaften eines HGSC mit einem simultan auftretenden serösen tubaren intraepithelialen Karzinoms (STIC) in bis zu 60 % der Fälle [4].

In der zweiten Hypothese werden kortikale Inklusionszysten als potentielle Vorläuferläsionen genannt, welche morphologisch und immunhistochemisch meist dem Epithel der Tube entsprechen, sodass eine Implantation tubarer Epithelien im Rahmen der Ovulation angenommen wird [4,12]. Bei 5 % der serösen Karzinome werden LGSC nachgewiesen [4]. Diese werden zur Gruppe der Typ I-Tumore gezählt. Typischerweise handelt es sich um langsam wachsende Neoplasien, die häufig in frühen Stadien und bilateral diagnostiziert werden können [4,6]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 85 % vergleichsweise hoch [4]. Die definierte Vorläuferläsion des LGSC ist der Borderline-Tumor [4,12]. Nach aktuellem Wissensstand wird angenommen, dass sich durch eine schrittweise Tumorprogression die LGSC aus atypisch proliferativen (Borderline) Tumoren entwickeln [12]. In seltenen Fällen wurde auch der Übergang eines LGSC in ein HGSC beschrieben [2,4].

Eine Neuerung in der aktuellen WHO-Klassifikation, beruhend auf pathologisch-morphologischen Kriterien, betrifft die Kategorisierung der „Borderline-Tumore mit invasiven Implants“, welche nun zu den low-grade serösen Karzinomen gezählt werden [4]. Als zweithäufigste (10-15 %) histologische Differenzierung des Ovarialkarzinoms tritt das endometrioides Karzinom auf [4]. Wie beim endometrioiden Adenokarzinom des Uterus können diese gemäß ihrer Kernatypien sowie des Ausmaßes solider Anteile eingeteilt und graduiert werden (Grading 1, 2 und 3) [2,4]. Die meisten endometrioiden Ovarialkarzinome sind gut differenziert und werden somit als „low-grade“, also als Typ I-Tumor eingestuft [4]. Bei high-grade endometrioiden Ovarialkarzinomen ist eine histomorphologische Differenzierung zu high-grade serösen Ovarialkarzinomen häufig erschwert [4]. Sie weisen ebenfalls wie diese entsprechende p53-Mutationen auf [10].

Endometrioides Karzinome sind in bis zu 42 % der Fälle mit einer Endometriose assoziiert, welche im ipsilateralen Ovar oder auch an anderer Stelle im kleinen Becken auftreten kann [2,4,13]. Auch einige der molekulargenetischen Veränderungen dieser Karzinome (siehe

hierzu auch Tabelle 1) sind ebenfalls zu finden bei Endometriose oder endometrioiden Borderline-Tumoren, was für eine Entwicklung des Karzinoms aus diesen Vorläuferläsionen spricht [4,14,15].

Eine klarzellige Differenzierung wird bei 5 % der malignen Ovarialtumore gefunden [6]. Alle klarzelligen Ovarialkarzinome werden als „high-grade“ graduiert [2,4]. Wie auch das endometrioides Ovarialkarzinom ist das klarzellige Karzinom in 15-30 % mit einer Endometriose assoziiert [10]. In 46-57 % liegen ARID1A-Mutationen vor und ebendiese konnten auch in an den Tumor angrenzenden Endometrioseherden identifiziert werden [4,14,15]. Für das klarzellige Ovarialkarzinom ist in 50-70% eine Entstehung aus einer Endometriose als Vorläuferläsion, seltener aus einem Borderline-Tumor, beschrieben [4].

Muzinöse Karzinome werden in etwa 4 % der Neuerkrankungen eines Ovarialkarzinoms diagnostiziert [4]. Diese Karzinome enthalten ausschließlich Epithel vom intestinalen oder gastralen Typ und sind gekennzeichnet durch intrazytoplasmatisches Muzin [4,6]. Auch dieser Typ I-Tumor entsteht aus Vorläuferläsionen (muzinöser Borderline-Tumoren, einige auch aus Teratomen oder Brenner-Tumoren), was durch KRAS-Mutationen bestätigt werden konnte [4].

Unter die Gruppe der seromuzinösen malignen epithelialen Tumore fallen alle die Tumore, „die in mindestens 10 % des gesamten Epithels zwei oder mehr Typen Müllerscher Differenzierung aufweisen“ [2]. Karzinome, welche vormals als muzinöse vom endozervikalen Typ beschrieben wurden, zählen nach neuer WHO-Klassifikation zu diesen Karzinomen [4]. Auch die seromuzinösen Karzinome weisen eine ARID1A-Mutation auf und sind vergesellschaftet mit Endometrioseherden oder seromuzinösen Borderline-Tumoren [2,4]. Weniger als 5 % aller Brenner-Tumore sind maligne [4]. Die somit seltenen malignen Brenner-Tumore bestehen aus Zellen von transitionalzelliger Differenzierung und ähneln dem invasiven Urothelkarzinom [4,6]. Ist der Tumor bei Erstdiagnose lediglich auf ein Ovar begrenzt (Stadium IA), so liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 88 %, verschlechtert sich ab Stadium IB bis IV auf 30-10 % [4,6]. In der Regel können bei der histopathologischen Aufarbeitung in den Randbereichen des Tumors Anteile von benignen oder Borderline-Brenner-Tumoren gefunden werden [4,6].

Als undifferenzierte Karzinome des Ovars werden maligne, epitheliale Tumore bezeichnet, deren Zellen keiner Müllerschen Zellart zuzuordnen sind [4]. Diese sehr seltenen Typ II Tumore haben aufgrund ihres aggressiven Wachstums sowie des meist fortgeschrittenen Stadiums bei

Diagnose eine schlechte Prognose [4]. Die 5-Jahres-Überlebensdaten werden mit 6 % angegeben [6]. Sie werden stets als „high-grade“ graduiert [4]. Da sie mit low-grade endometrioiden Karzinomen assoziiert sein können, wird eine Tumorprogression aus endometrioiden Karzinomen diskutiert [4]. Karzinosarkome werden auch maligner Müllerscher Misch tumor (MMMT) genannt. Es sind biphasische Neoplasien, die einerseits aus einer epithelialen Komponente (meist high-grade seröses Karzinom) bestehen und andererseits aus einer mesenchymalen [2,4]. Karzinosarkome treten bei 2 % aller maligner Ovarialtumore auf [4]. Ähnlich wie beim HGSC treten beim MMMT (ebenfalls Tumor der Gruppe Typ II) Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 auf [4]. Einige wenige Daten liegen vor, in denen ein STIC als Vorläuferläsion eines MMMT beschrieben wird [11]. Unter Berücksichtigung der gleichen Histogenese und -morphologie werden in den aktuell gültigen Fassungen der WHO, FIGO- und TNM-Einteilungen die Karzinome von Ovar, Tube, und Peritoneum in einer Klassifikation erfasst. Sofern das Ursprungsorgan zu eruieren ist, wird dieses gekennzeichnet durch ein entsprechendes Kürzel (in der TNM-Klassifikation; ov: ovary, ft: fallopian tube, p: peritoneum, x: Ursprungsorgan nicht eindeutig zu bestimmen) [4].

Die FIGO-Klassifikation benutzt selbige Abkürzungen, jedoch in Großbuchstaben.

In der Tabelle 2 werden die aktuellen FIGO- und TNM-Klassifikationen zusammengefasst.

Tabelle 2: TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumore von Ovar, Tube und Peritoneum [2]

| TNM | FIGO | Definition |
|---------------------|------------|--|
| T1 | I | auf Ovar od. Tube beschränkt |
| | T1a | IA auf ein Ovar (Kapsel intakt) od. eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- od. Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie |
| | T1b | IB Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) od. beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- od. Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie |
| | T1c | IC Tumor befällt ein od. beide Ovarien od. Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte: |
| | T1c1 | IC1 iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur |
| | T1c2 | IC2 präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur od. Tumor auf der Ovar- od. Tubenoberfläche |
| | T1c3 | IC3 maligne Zellen im Aszites od. in der Spülzytologie nachweisbar |
| T2 | II | Tumor befällt ein od. beide Ovarien od. Tuben mit zytologisch od. histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken od. primäres Peritonealkarzinom |
| | T2a | IIA Ausbreitung u./od. Tumorimplantate auf Uterus u./od. Tuben u./od. Ovarien |
| | T2b | IIB Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens |
| T3 u./od. N1 | III | Tumor befällt ein od. beide Ovarien od. Tuben od. primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch od. histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens u./od. retroperitoneale Lymphknotenmetastasen |
| | T3 | IIIA retroperitoneale Lymphknotenmetastasen u./od. mikroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens |
| | N1 | IIIA1 ausschließlich retroperitoneale Lymphknotenmetastasen |
| | N1a | IIIA1i Metastasen ≤ 10 mm |
| | N1b | IIIA1ii Metastasen > 10 mm |
| | T3a | IIIA2 mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit od. ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen |
| | T3b | IIIB makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit od. ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen |
| | T3c | IIIC makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit od. ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel u./od. die Milzkapsel ein |
| M1 | IV | Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen |
| | M1a | IVA Pleuraerguß mit positiver Zytologie |
| | M1b | IVB Parenchymale Metastasen der Leber u./od. der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen u./od. anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen) |

1.3 Die Standardtherapie der fortgeschrittenen primären Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinome

Die Therapie eines fortgeschrittenen malignen epithelialen Ovarial-, Tuben-, oder Peritonealtumors (EOC) basiert auf zwei Grundpfeilern: die Operation mit dem Ziel der maximalen makroskopischen Komplettresektion (Debulking-Operation) gefolgt von einer systemischen, platinhaltigen Kombinationschemotherapie, welche ggf. durch eine Antiangiogenesetherapie ergänzt wird [2].

1.3.1 Die primäre zyto-reduktive Operation

Als Goldstandard gilt aktuell, wie unter 1.3 erwähnt, die primäre Debulkingoperation mit anschließender platinhaltiger Kombinationschemotherapie. Jedoch warfen zwei randomisierte prospektive Studien, die den Stellenwert von primärer Debulking-Operation (primary Debulking surgery=PDS) und der Intervall Debulking-Operation (IDS) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) untersuchten [16,17] in Fachkreisen eine kontroverse Diskussion bezüglich des optimalen Zeitpunktes der zyto-reduktiven Operation auf [18–20]. In der EORTC- Studie waren progressionsfreies- (progression-free survival=PFS) und Gesamtüberleben (overall survival=OS) in beiden Studienarmen vergleichbar (OS: 29 Monate für PDS, 30 Monate für IDS), sodass hier gemäß der Autoren der Nachweis der nicht Unterlegenheit der IDS gegenüber der PDS geliefert wurde [16]. Diese Daten und die Ergebnisse der Studie werden jedoch in Fachkreisen aufgrund der nachfolgenden Argumente sehr kritisch bewertet: Eine einheitlich operative Expertise der teilnehmenden Zentren/ Länder wird angezweifelt, da beispielsweise die Rate an Komplettresektionen sehr heterogen verteilt war mit insgesamt 19,4 % in der Gesamtkohorte, jedoch nur 3,9 % in den Niederlanden und 62,9 % in Belgien [16,19]. Dies spricht nicht für eine einheitliche operative Expertise bezogen auf die gynäkologisch-chirurgischen Fertigkeiten und liefert somit nicht unbedingt vergleichbare Ergebnisse [19]. Ferner war die Operationsdauer mit im Mittel 165 Minuten vergleichsweise kurz, sodass nicht von einer suffizienten, umfassenden Operation, wie sie im Rahmen multi-viszeraler Eingriffe bei der Operation fortgeschrittener Ovarialkarzinomstadien zu erwarten wäre, ausgegangen werden konnte [16,19]. Betrachtet man das in der Studie beobachtete Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv, so fällt hier auf, dass dieses mit 29 bzw. 30 Monaten

im Vergleich zu anderen randomisierten first-line-Studien (beispielsweise 41 oder 52 Monaten [21–24]) deutlich kürzer ausfiel [19]. Weiterhin im Fokus der Kritik steht die Rate der platinhaltigen Kombinationschemotherapien. Diese war nicht ausgewogen in beiden Kohorten verteilt: nach PDS erhielten 78,4 % der Patientinnen eine platinhaltige Kombinationstherapie, hingegen 87,9 % der Patientinnen mit Intervalloperation [16].

Die zweite randomisierte Studie zur Ermittlung des Stellenwertes der neoadjuvanten Chemotherapie (CHORUS-Studie) überprüfte den Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie (mit 3 Zyklen) gefolgt von einer Intervalldebulking-Operation im Vergleich zum standardmäßigen Vorgehen mittels PDS gefolgt von einer first-line Chemotherapie [17]. Auch in dieser Studie wurde statistisch eine Nicht-Unterlegenheit der IDS gegenüber der PDS gezeigt [17]. Trotz dieser Ergebnisse werden auch an dieser Studie ähnlich Kritikpunkte wie an der zuvor genannten EORTC-Studie geäußert. Insbesondere die unakzeptabel niedrige Rate an Komplettresektionen im PDS-Arm (16%) und eine Operationsdauer (120 Minuten), die die Suffizienz der Operation in Frage stellen lässt stellen Kritikpunkte dar [19]. Ähnlich niedrig fielen die Daten für das Gesamtüberleben aus mit 22,8 Monaten bei PDS und 24,5 Monaten bei IDS [19]. Zusammenfassend ist beiden Studien anzulasten, dass die Kernvariable beider Studien, nämlich die Wertigkeit der Operation und dessen Zeitpunkt, nicht in akzeptablem Maße evaluiert werden konnte, da die hierzu erforderlichen Komplettresektionen mit <20% inakzeptabel niedrig lagen [19]. In Studien von spezialisierten gynäko-onkologischen Zentren werden hingegen Komplettresektionen von 50–70 % beschrieben [25–27].

Da beide bisherigen Neoadjuvanz-Studien insbesondere in der Qualität und Expertise der durchgeführten Operation stark in der Kritik stehen und dadurch ihre Aussagekraft formal angezweifelt werden darf, wurde die TRUST-Studie (Trial on Radical Upfront Surgical Therapy in Advanced Ovarian Cancer) initiiert [28]. Konzipiert wurde damit eine Studie, die in Zentren durchgeführt wird, deren operative Qualität beim Ovarialkarzinom durch standardisierte Verfahren gesichert sein muss, sodass eine gleichwertige Expertise zugrunde gelegt werden kann. Da die Diskussion über den geeigneten Operationszeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist und für die TRUST-Studie noch rekrutiert wird, beziehen sich die nachfolgenden Ausführungen auf die Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), die die PDS bei entsprechender Konstitution der Patientin (Allgemeinzustand, Komorbiditäten) und Tumorausdehnung (Resektabilität, limitierende Faktoren) vorziehen [2,16,29].

Entscheidender prognostischer Faktor und somit anvisiertes Ziel der primären Debulking-Operation beim fortgeschrittenen EOC ist die komplette makroskopische Tumorresektion [2]. Die makroskopische Tumorfreiheit, teilweise auch ein Tumorrest von <1 cm, sind mit einem signifikanten Überlebensvorteil (medianes Überleben 99,1 Monate ohne Tumorrest bzw. 36,2 Monate mit Tumorrest 1-10 mm; $p < 0,0001$) assoziiert [3]. Bei einem Tumorrest von >1 cm nach PDS sinkt das mediane Überleben bereits auf 29,6 Monate [3]. Zahlreiche Studien konnten die prognostische Bedeutung der makroskopischen Komplettresektion bestätigen [3,30–32]. Auch in Subgruppenanalysen der genannten Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie hob sich die komplette Tumorresektion als potentieller prognostischer Faktor hervor [16,17].

Einschränkungen bzw. limitierende Faktoren für eine Komplettresektion wurden in der Arbeit von Heitz et al. detaillierter untersucht [33]. Bei einem Untersuchungskollektiv von 739 Patientinnen mit EOC konnte in 66,1 % der Fälle eine komplette Tumorresektion erreicht werden [33]. Ein Tumorrest von 1-10 mm lag in 25,4 % und von >10 mm in 8,5 % vor [33]. In 98,0 % der Fälle war die anatomische Lokalisation des Tumors Grund für den postoperativen Tumorrest [33]. Lediglich bei 5 Patientinnen (0,86 %), deren Tumormanifestation als komplett rezidierbar eingestuft wurde, konnte die Operation wegen schwerer intraoperativer Komplikationen nicht fortgeführt werden, sodass residualer Tumor verblieb [33]. Als häufigste limitierende anatomische Lokalisation konnte eine diffuse Tumorausbreitung auf Mesenterium und Serosa des Dünndarms (79,8 %) identifiziert werden [33]. In 10,1 % limitierten Tumormanifestationen an Leberpforte oder Ligamentum hepatoduodenale die Resektion, gefolgt von Lokalisationen im Pankreas (8,0 %), dem Leberparenchym (4,3 %), der Magenserosa (3,2 %) oder dem Truncus coeliacus (2,7 %) [33]. Bei 14,9 % waren nicht resektable Tumorausbreitungen supradiaphragmal ursächlich für residualen Tumor am Operationsende [33].

Der Stellenwert einer systematischen Lymphadenektomie (LNE) im Rahmen einer Debulking-Operation, insbesondere bei Patientinnen mit einer makroskopischen Komplettresektion, war lange Zeit unklar. Aktuelle Daten aus der LION-Studie (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms) konnten zeigen, dass eine zusätzliche systematische pelvine und paraortale Lymphadenektomie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen EOC, klinisch negativem Lymphknotenstatus und makroskopischer Komplettresektion keinen signifikanten Vorteil (OS: ohne LNE 69,2 Monate vs. 65,2 Monate mit LNE, PFS: 25,5 Monate ohne und mit LNE) erbrachte [34].

Im Gegenteil, durch eine systematische pelvine und paraaortale LNE wurden die Operationszeiten signifikant länger (352 vs. 288 Minuten), der Blutverlust höher (650 vs. 500 ml), mehr Bluttransfusionen erforderlich (67 % vs. 59 %) und es wurden häufiger schwere postoperative Komplikationen verzeichnet (Relaparotomie: 12,1 % vs. 5,9 %, postoperative Mortalität innerhalb von 60 Tagen: 3,1 vs. 0,9 %). Somit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass von einer obligaten systematischen LNE beim fortgeschrittenen EOC mit klinisch/ radiologisch unauffälligen Lymphknoten und Erlangen einer kompletten Tumorsektion abgesehen werden sollte [34]. Um das Ziel der makroskopischen Komplettresektion zu erlangen, muss im Rahmen der Debulking-Operation zumeist mit einem multiviszeralen Vorgehen mit umfangreichen oberbauch- und darmchirurgischen Eingriffen gerechnet werden. In einer Arbeit von Harter et al. (Tabelle 3) wurde durch die retrospektive Analyse unizentrischer Daten deutlich, dass der Umfang des multiviszeralen Vorgehens während einer PDS im Laufe von 11 Jahren (1997-2008) deutlich anstieg.

Tabelle 3: Multiviszerale Prozeduren im Rahmen von PDS beim fortgeschrittenen EOC (basierend auf unizentrischen Daten aus 2008 von Harter et al. [27])

| Operative Prozedur | durchgeführt bei |
|--|------------------|
| paraaortale Lymphonodektomie | 76 % |
| Darmoperationen | 62 % |
| komplette Deperitonealisierungen Diaphragma/ Resektionen bei „full thickness“ | 40 % |
| Splenektomie | 17 % |
| atypische/ partielle Leberresektion | 11 % |
| Resektion Omentum minus | 14,6 % |
| Cholecystektomie | 3,7 % |
| Magenresektion | 2,1 % |
| partielle Pankreatektomie | 1,1 % |

So stieg die Rate der Darmoperationen von 35 % auf 62 % an, die der kompletten Deperitonealisierungen des Diaphragmas bzw. Resektionen bei „full thickness“ von 2 % auf 40 %, die Rate der Splenektomien von 3 % auf 17 % und die der atypischen, sowie partiellen Leberresektion von 0 % auf 11 % [27]. Durch extensiv, radikale Operationsschritte konnten Bristow et al. eine Verbesserung der Prognose widerspiegeln (mediane Überlebenszeit: 22,7 Monate bei ≤ 25 % Zytoreduktion vs. 33,9 Monate bei > 75 % Zytoreduktion) [35]. Allerdings muss beachtet werden, dass die Ausweitung der Radikalität der Operation und der erforderlichen multiviszeralen Eingriffe mit einer entsprechenden Zunahme der operationsbedingten

Morbidität vergesellschaftet ist. In der Literatur variieren die Angaben zu allgemeinen postoperativen Komplikationen zwischen 11-67% [36–48] und schweren postoperativen Komplikationen (CDC Grad 3-5) zwischen 10-25,2 % der Fälle [49,50].

Um eine möglichst transparente Darstellung der operativen Komplexität zu ermöglichen und diese wiederum mit einem potentiellen Komplikationsrisiko abbilden zu können, haben Aletti et al. einen operativen Score („Surgical complexity score“ (SCS)) entwickelt [36]. Kernpunkte dieses Scores sind die einzelnen Prozeduren einer Operation. Der Score erfasst über ein festgelegtes Punktesystem jede durchgeführte Prozedur und spiegelt in seiner Summe die Komplexität der gesamten Operation wieder (siehe Tabelle 4 und 5). Es können, entsprechend der Endsummen, 3 Risikogruppen gebildet werden: niedriges Risiko (low) ≤ 3 , mittleres Risiko (intermediate) 4-7, und hohes Risiko (high) ≥ 8 Punkte [36,51].

Tabelle 4: „Surgical complexity score“ (SCS) basierend auf Anzahl und Komplexität der durchgeführten Prozeduren (übersetzt aus dem Englischen von Aletti et al. [52])

| Prozedur | Punkte |
|---|--------|
| Totale Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Ovarektomie | 1 |
| Omentektomie | 1 |
| pelvine Lymphonodektomie | 1 |
| paraaortale Lymphonodektomie | 1 |
| pelvine Peritoneumresektion | 1 |
| abdominale Peritoneumresektion | 1 |
| Recto-Sigmoidektomie, End-zu-End-Anastomose | 3 |
| Dickdarmresektion | 2 |
| Diaphragma Stripping/ Resektion | 2 |
| Splenektomie | 2 |
| Leberteilektomie/-en | 2 |
| Dünndarmresektion/-en | 1 |

Tabelle 5: Surgical Complexity Score (SCS) Gruppierungen

| „Surgical complexity score“ (SCS) Gruppierungen | Punkte |
|---|----------|
| 1 niedrig (low) | ≤ 3 |
| 2 mittel (intermediate) | 4-7 |
| 3 hoch (high) | ≥ 8 |

Der SCS ($p < 0,001$) konnte neben Albumin ($p < 0,001$) und dem Allgemeinzustand der Patientin (ASA $p = 0,008$) als unabhängiger Vorhersagewert für postoperative Morbidität innerhalb von 30 Tagen identifiziert werden [36]. Er korreliert unmittelbar mit postoperativer Morbidität

($p < 0,001$), jedoch nicht mit Mortalität ($p = 0,266$) [51]. Auch in diesen Arbeiten konnte die Relevanz des Tumorrestes unterstrichen werden, indem die komplexere Operationsvariante einen Überlebensvorteil für die Patientin darstellte [51].

Der SCS hat sich in der gynäkologischen Onkologie etabliert und wird in zahlreichen Studien zum Ovarialkarzinom verwendet [53,54]. In modifizierter Form findet er auch bereits Anwendung in der objektivierbaren Erfassung anderer Operationen bei gynäkologischen Malignomen abgesehen vom Ovarialkarzinom [55].

1.3.2 Die systemische Therapie

Als optimale first-line Therapie beim fortgeschrittenen EOC (ab FIGO IIB) wird die platin-/taxanhaltige Kombinationschemotherapie empfohlen [2,56]. Historisch gesehen basierte die Therapie zunächst auf der Kombination von Cisplatin und Paclitaxel. Hingegen diesem früheren Standard bietet die aktuell empfohlene Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel eine Verbesserung der Lebensqualität, eine vereinfachte Applikationsweise mit weniger Toxizität bei jedoch gleichwertigem Therapieerfolg [22,57]. In Deutschland gilt der aktuelle Standard von 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 kombiniert mit Paclitaxel 175 mg/m² KOF (über 3 Stunden) in einem dreiwöchigem Zyklus [21,56,58]. Das drei-wöchige Applikationsregime der Kombinationschemotherapie von Carboplatin und Paclitaxel gilt mittlerweile als der weltweite Standard für den Kontrollarm von Studien zur first-line Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom [59]. Ein entscheidender Faktor bei der Tumorprogression ist die Neoangiogenese und die damit verbundene Expression von VEGF [60]. Bevacizumab als humanisierter monoklonaler Antikörper hemmt die Tumorneoangiogenese durch Bindung an VEGF und verhindert somit die Aktivierung des VEGF-Rezeptors [61].

In den zwei unabhängigen Studien ICON7 und GOG-218 wurde die Wirkung von Bevacizumab beim EOC in Kombination mit der Standardchemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie (ICON7: 5-6 Zyklen additiv zur Chemotherapie, gefolgt von weiteren 12 dreiwöchigen Zyklen oder bis zum Progress der Erkrankung; GOG-218: insgesamt 22 dreiwöchige Zyklen) untersucht [62,63]. Die Studien wiesen eine signifikante Verbesserung des PFS für fortgeschrittene Tumorstadien (ab FIGO IIIB) nach (ICON7: 22,4 ohne vs. 24,1 Monate mit Bevacizumab; GOG-218: 10,3 ohne vs. 14,1 Monate mit Bevacizumab) [62,63]. Eine Verbesserung des

OS unter Hinzunahme von Bevacizumab konnte lediglich durch eine ungeplante Post-hoc-Analyse für ein Hochrisiko-Kollektiv abgebildet werden (medianes OS 28,8 ohne vs. 36,6 Monate mit Bevacizumab; bzw. Restricted Mean Survival Time (RMST) von 4,8 Monaten für Bevacizumab) [63,64]. In Deutschland besteht die Zulassung für die first-line Therapie beim fortgeschrittenen EOC mit Bevacizumab (15mg/kg KG), begleitend zur Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel und anschließender Erhaltungstherapie für bis zu 15 Monate ab einem FIGO-Stadium IIIB, sofern die Konstitution der Patientin (Allgemeinzustand, Komorbiditäten, histologischer Tumortyp, Grading) dies erlauben [2,65,66]. Die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie weiterer Inhibitoren der Neoangiogenese wurde in randomisierten Studien durch den Einsatz der Multikinase-Inhibitoren des VEGF in Form von Nintedanib und Pazopanib untersucht. Durch die Hinzunahme des Inhibitors konnte jeweils eine Verbesserung des PFS (Nintedanib: medianes PFS 17,2 Monate mit Nintedanib vs. 16,6 Monate mit Placebo; Pazopanib: medianes PFS 17,9 Monate mit Pazopanib vs. 12,3 Monate mit Placebo) erzielt werden [67,68]. Beide Inhibitoren zeigten jedoch keine Verbesserung des OS (Nintedanib: OS 62,0 Monate mit Nintedanib vs. 62,8 Monate mit Placebo) [67,69]. Bisher liegt für beide Substanzen keine Zulassung zur Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms durch die EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) vor. Die Ansprechraten einer platinhaltigen Chemotherapie scheinen sich abhängig vom histologischen Typ eines Ovarialkarzinoms gravierend zu unterscheiden. So konnten Grabowski et al. in ihrer Analyse zeigen, dass Tumoren der histologischen Subgruppe des LGSC auf eine Standardchemotherapie lediglich eine Ansprechrate von 23,1% aufwiesen, wohingegen HGSC zu 90,1% ansprachen [70].

Die im Jahre 2017 publizierten Daten zur antihormonellen Erhaltungstherapie beim LGSC von Gershenson et al. erregten eine große Aufmerksamkeit. In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden zwischen 1981-2013 Daten von 203 Patientinnen mit FIGO-Stadium II-IV eines LGSC erfasst [71]. Bei 133 Patientinnen wurde nach Debulking-Operation und platinhaltiger Chemotherapie ein observierendes Procedere und bei 70 Patientinnen eine endokrine Erhaltungstherapie durchgeführt. Ein medianes PFS von 64,9 Monaten (mit antihormoneller Therapie nach PDS und adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie) gegenüber 26,4 Monaten (ohne antihormonelle Medikation) ($p < 0,001$) sprach für eine mögliche Therapieoption bezüglich des LGSC [71]. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis präsentiert werden (OS: 115,7 Monate mit vs. 102,7 Monate ohne antihormonellen Therapie) [71]. Einschränkend muss betont werden, dass die Datenerhebung retrospektiv

erfolgte und somit ein nicht unerhebliches Selektionsbias mit sich bringt. Daher wurden bisher keine Leitempfehlungen zu einem generellen Einsatz von einer antihormonellen Erhaltungstherapie ausgesprochen, bevor nicht prospektive Studien diese Daten bestätigen.

1.4 Postoperative Morbidität und Mortalität bei primären, malignen epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealtumoren

Wie unter 1.3.1 gezeigt, ist die operative Therapie des primären EOC häufig mit komplexen, multiviszeralen Eingriffen verbunden, um den entscheidenden prognostischen Faktor der makroskopischen Komplettresektion zu erreichen. Die Angaben zur Rate der postoperativen Morbidität nach Debulking-Operation sind mit beschriebenen 11-67 % sehr heterogen, wie auch die Rate der postoperativen Mortalität mit 0-6,7 % (mediane Rate 2,8 %) [72]. Verschiedene Arbeitsgruppen haben in vornehmlich retrospektiven, zum Teil unizentrischen Analysen ihre Daten zur kurz- und langfristigen Morbidität und Mortalität publiziert. Einen Überblick hierzu bietet Tabelle 6. Bezogen auf die 30-Tages-Mortalität werden von Gerstein et al. als postoperative Komplikationen nach Debulking-Operation verschiedene chirurgische und medizinische Komplikationen erwähnt. Im Besonderen werden als chirurgische Komplikationen postoperative Infektionen (36 %) mit Harnwegsinfektionen, intraabdominalem Abszess, Peritonitis und Sepsis, gefolgt von Blutungen (18 %) und Anastomoseninsuffizienz (16 %) oder als medizinische Komplikationen pulmonale (33 %) aufgrund von Pneumonien, verlängerter Beatmungszeit oder Lungenembolie, sowie kardiale Komplikationen (25 %) wie Myokardinfarkt, atrioventrikuläre Arrhythmien erwähnt [72].

Tabelle 6: Daten zur kurz- und langfristigen Morbidität und Mortalität

| Daten zu | Studie | postoperative Komplikation | Häufigkeit |
|--|-----------------------|--|------------------|
| 30-Tages-Mortalität | Gerestein et al. [72] | Infektionen (Harnwegsinfektionen, intraabdominaler Abszess, Peritonitis, Sepsis) | 24 % |
| | | pulmonal (Pneumonie, längere Beatmungszeit, Lungenembolie) | 18 % |
| | | kardial (Myokardinfarkt, atrioventrikuläre Arrhythmien) | 13 % |
| | | venöse Thrombembolie | 11 % |
| | | others (Schlaganfall, Darmverschluss, gastrointestinale Blutung, Progression, Infektion unter Chemotherapie, ...) | 34 % |
| | Harter et al. [27] | kardiale Dekompensation/ Myokardinfarkt | 30 % |
| | | Lungenembolie | 20 % |
| | | Sepsis | 20 % |
| | | Blutung | 10 % |
| | | Pneumonie | 10 % |
| | | Anastomoseninsuffizienz | 10 % |
| 30-Tages-Morbidität | Benedetti et al. [73] | pulmonal (Pleuraerguss) | 32,5 % (27 %) |
| | | Infektion | 9,1 % |
| | | kardiovaskulär | 4,2 % |
| | | gastrointestinal | 3,3 % |
| | | hämatologisch | 2,5 % |
| Re-Laparotomie-Ursachen (Mehrfachnennung möglich) | Harter et al. [27] | Anastomoseninsuffizienz | 41,7 % |
| | | Infektion | 41,7 % |
| | | Blutung | 25 % |
| | | Wundheilungsstörung | 16,7 % |
| | | Ileus | 8,3 % |
| | | Sonstige | 16,7 % |

Die häufigste Ursache für postoperative 30-Tages-Mortalität waren mit 23,6% die postoperativen Infektionen, gefolgt von pulmonalen Ursachen (18,2%), sowie kardialen Komplikationen (12,7%) und venösen thrombembolischen Ereignissen mit 10,9% [72]. Etwas abweichende Daten lieferte eine unizentrische Untersuchung zur operativen Qualität beim fortgeschrittenen EOC, deren Entwicklung und Stellenwert veröffentlichten eine 30-Tages-Mortalitätsrate von 2,3 % (10/438) mit den häufigsten zum Tode führenden Komplikationen: kardiale Dekompensation oder Myokardinfarkt (3/10), Lungenembolie (2/10), Sepsis (2/10), Pneumonie (1/10),

Anastomoseninsuffizienz (1/10) oder Blutung (1/10) [27]. Zur postoperativen 30-Tages-Morbidität finden sich unter anderem Daten von Bendetti et al., die pulmonale Komplikationen als häufigste mit insgesamt 32,3 % (hervorzuheben sind hier 27 % Pleuraergüsse), gefolgt von Infektionen (9,1 %), sowie kardiovaskuläre (4,2 %), gastro-intestinale (3,3 %) und hämatologische Komplikationen (2,5 %) anführen [73]. Gründe für Re-Laparotomien und somit chirurgische Komplikationen bzw. postoperative Morbidität finden sich in der zuvor bereits erwähnten Studie zur operativen Qualität mit einer Rate an Anastomoseninsuffizienzen in 41,7 %, in 41,7 % Infektionen, in 25 % Blutungen, in 16,7 % Wundheilungsstörungen, in 8,3 % Ileus oder anderweitige in 16,7 % [27].

Postoperative Komplikationen sind also relevante Faktoren des klinischen Alltags, welche postoperative Morbidität mit gegebenenfalls prologiertem Krankenhausaufenthalt oder womöglich Mortalität bedingen. Aus diesem Grund ist eine gezielte Registrierung dieser essentiell.

Ein etabliertes Instrument hierfür bietet die Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) mit ihrer objektiven Erfassung von postoperativer Morbidität unter Berücksichtigung von Schweregraden bis hin zur Mortalität [74,75]. Im Jahr 1992 erstmalig durch Clavien et al. veröffentlicht wurde eine therapieorientierte Einteilung postoperativer Komplikationen nach Cholecystektomie [76]. Die ursprüngliche Version dieser Klassifikation umfasste 4 Schweregrade, wurde im weiteren Verlauf genutzt, um Ergebnisse von laparoskopischer und offener Cholecystektomie, sowie Lebertransplantation zu vergleichen [74]. Jedoch konnte sich zunächst keine weit verbreitete Verwendung dieser Einteilung finden. Eine Überprüfung der Aktualität dieser Einteilung und Modifizierung mit Erweiterung um einen Schweregrad erfolgte im Jahr 2004 [74]. Diese Version der Klassifikation konnte sich weltweit als Instrument zur Erfassung von postoperativen Komplikationen in den verschiedenen chirurgischen Modalitäten etablieren. Alle weiteren Ausführungen beziehen sich auf die modifizierte Version des CDC aus dem Jahr 2004. Jede postoperative Komplikation wird dabei einer entsprechenden Gradeinteilung zugeordnet werden. Grad 1 entspricht der geringsten postoperativen Komplikation und bedarf keiner Behandlung oder Intervention. Der Tod des Patienten als schwerste postoperative Komplikation spiegelt sich in Grad 5 wieder (zur Einteilung siehe Tabelle 7). Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich mit der Identifikation von prognostischen Faktoren für postoperative Morbidität und Mortalität beim Ovarialkarzinom beschäftigt.

So wurden durch Aletti et al. in einer multizentrischen Studie die Daten von 576 Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC analysiert. Die Intention dieser Studie war es, die Patientin bzw. Subgruppe an Patientinnen zu identifizieren, die womöglich nicht von der Standardtherapie bzw. dem Standardvorgehen beim Ovarialkarzinoms profitiert [52].

Tabelle 7: Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) [74] mit Beispielen

| Grad | Definition | Beispiele |
|------|---|--|
| 1 | jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit der pharmakologischen Behandlung oder der chirurgischen, radiologischen oder endoskopischen Intervention | sensorische Neuropathie, milder Pleuraerguss, milder Pneumothorax, Hämatom, Wundinfektion eröffnet bzw. behandelt am Krankenbett |
| 2 | pharmakologische Behandlung erforderlich, inklusive Bluttransfusionen und parenterale Ernährung | Harnwegsinfektion, Anämie, Thrombose |
| 3 | chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention erforderlich Grad 3a: ohne Vollnarkose Grad 3b: mit Vollnarkose | Pleura-, Aszitespunktion in lokaler Anästhesie; Anastomoseninsuffizienz, Platzbauch, Abszess |
| 4 | lebensbedrohliche Komplikation, mit erforderlicher Behandlung auf der Intensivstation oder Intermediate-Care Grad 4a: Organversagen Grad 4b: Multiorganversagen | respiratorische od. renale Insuffizienz, notwendige Dialyse, Ischämie, subarachnoidal Blutung |
| 5 | Tod des Patienten | |

Als prognostisch signifikante Faktoren für ein Hochrisikokollektiv konnten Patientinnen mit initial hoher Tumorlast bzw. ein FIGO-Stadium IV, das Alter der Patientin von 75 Jahren oder älter sowie die präoperative Hypoalbuminämie (≤ 30 mg/mL) und der eingeschränkte Allgemeinzustand der Patientin (objektiviert durch die ASA-Klassifikation) von $ASA \geq 3$ identifiziert werden. Für dieses Kollektiv wurde ein medianes OS von 17 Monaten, sowie eine, abhängig vom Ausmaß der Operationsprozeduren, höhere Rate an postoperativer Morbidität (63,6 % hoher SCS, 33,3 % niedriger SCS) verzeichnet [52]. Hervorzuheben ist, dass in diesem Hochrisikokollektiv bekannte prognostische Parameter wie Tumorrest keine Assoziation mit einem Überlebensvorteil mehr zeigten [52]. Der bedeutende Stellenwert der präoperativen Hypoalbuminämie (≤ 35 mg/mL) konnte auch in Bezug auf die postoperative Morbidität durch Ataseven et al. unterstrichen werden [49]. In 16,4 % der Fälle konnte bei einem Kollektiv von

604 konsekutiven Patientinnen mit EOC eine präoperative Hypoalbuminämie nachgewiesen werden. Eine univariate Analyse zeigte, dass die präoperative Hypoalbuminämie verglichen mit normalem Serumalbuminlevel für die Patientinnen signifikant assoziiert war mit dem Erleiden einer klinisch relevanten postoperativen Komplikation (CDC 3-5) (OR 3.65, 95 % CI 1.59–8.39, $p = 0.002$) [49]. Selbiges konnte durch die multivariate Analyse bestätigt werden (OR 5.24, 95 % CI 1.91–14.36, $p = 0.001$) [49]. Im Rahmen einer SEER-Data-Analyse konnte gezeigt werden, dass insbesondere ältere Patientinnen (≥ 75 Jahre) mit FIGO IV oder FIGO III und begleitender Komorbidität ein hohes postoperatives 30-Tage-Morbiditätsrisiko (12,7 %) aufwiesen [77].

Der Stellenwert einer begleitenden Komorbidität wurde auch von der Arbeitsgruppe von Gerestein et al. hervorgehoben [72]. In dieser niederländischen Datenanalyse wurden Gründe für postoperative Mortalität nach PDS bei EOC Patientinnen untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass hohes Alter und vorhandene Komorbiditäten Risikofaktoren für postoperative Komplikationen sind [72].

1.5 Erfassung von Komorbiditäten

1.5.1 Komorbiditätsindices, ein Überblick

Begleiterkrankungen zeigen einen entscheidenden, prognostisch ungünstigen Einfluss auf den individuellen Heilungsverlauf bei onkologischen Patienten. Ein Effekt, der bisher vielfach bei unterschiedlichen Erkrankungstypen beschrieben wurde [78–86]. Zur besseren Abbildung und Objektivierung von Komorbiditäten, um diese auch multizentrisch abbilden zu können, wurden verschiedene Einteilungsvariationen publiziert. Nachfolgend werden diejenigen dargestellt, die am häufigsten in der Therapie von onkologischen Patienten herangezogen werden. Tabelle 8 bietet hierzu einen Überblick.

Tabelle 8: Komorbiditätsindices im Überblick

| Komborbiditätsindex | Anzahl der Komorbiditäten | basierend auf | entwickelt durch |
|---------------------|---------------------------|---|---|
| Elixhauser-Liste | 30 | ICD-9-Kodierung | Elixhauser et al. [87] |
| Elixhauser-Score | 21 | ICD-10-Kodierung | Elixhauser et al. [87], modifiziert durch Walraven et al. [88] |
| NIA/NCI-Index | 27 | aktueller Behandlungsstand, Medikation | National Institute on Aging (NIA), National Cancer Institute (NCI) [89,90,92] |
| ACE-27 | 27 in 12 Kategorien | Krankenakte | Bang, Piccirillo et al. [91] |
| CCI | 19 | Krankenakte und weitere Datenquellen | Charlson et al. [93] |
| ACCI | 19 | Krankenakte und weitere Datenquellen, Alter | Charlson et al. [94] |
| Deyo-CCI | 17 | ICD-9-Kodierung | Charlson et al. [93], modifiziert durch Deyo et al. [95] |
| Quan-CCI | 12 | ICD-10-Kodierung | Charlson et al. [93], Deyo et al. [95], modifiziert durch Quan et al. [96] |

Elixhauser et al. evaluierten in ihrer Analyse 1997 aus administrativen Daten eine Liste, die 30 Komorbiditäten umfasste, welche substantiell mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, höheren Krankenhauskosten und erhöhter Mortalitätsrate verbunden waren [87]. Eine Erfassung mittels Score-System war initial nicht vorgesehen, da sich das Outcome für verschiedene Patientengruppen unterschiedlich verhielt [87]. In einer nachgeschalteten Arbeit wurden durch van Walraven et al. den 30 Komorbiditäten nach multivariater, logistischer Analyse eine Gewichtung in Form eines Punktesystems (-7 bis 12 Punkte) zugeteilt [88]. Hieraus resultierte schließlich der „Elixhauser Komorbiditäts Score“, der in der finalen Version 21 Komorbiditäten umfasste, die für eine Krankenhausmortalität relevant sind [88].

Das „National Institute on Aging (NIA)“ und das „National Cancer Institute (NCI)“ entwickelten gemeinsam anhand von SEER-Daten onkologischer Patienten aus insgesamt 7 verschiedenen Entitäten (Mamma, Cervix/Uterus, Ovar, Prostata, Blase, Colon, Magen) im Alter von ≥ 55 Jahren einen Index aus 27 Kategorien. Der NIA/NCI-Index berücksichtigt den aktuellen Behandlungsstand und Medikation [89,90].

Ein weiterer Index zur Erfassung von Komorbiditäten ist der „Adult Comorbidity Evaluation-Index“ (ACE-27). Durch Modifikation und Ergänzung entstand dieser aus dem bekannten Kaplan-Feinstein-Komorbiditätsindex [91]. 27 Begleiterkrankungen unterteilt in 12 organabhängige (kardial, pulmonal, renal ...) Kategorien können nach Schweregrad (severe, moderate, mild) erfasst werden. Die am höchsten gewertete Erkrankung ist ausschlaggebend für den Gesamtindex, der in „none“, „mild“, „moderate“, und „severe“ angegeben wird [91].

1.5.2 Der altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index (ACCI)

Bereits in den 80-er Jahren entwickelte die Arbeitsgruppe um Mary E. Charlson ein prognostisches Klassifikationsschema (Charlson-Comorbidity-Index, CCI) zur Erfassung von Begleiterkrankungen [93]. Der Index entstand aus einer Kohortenstudie von 604 Patienten (Trainings-Population), die innerhalb eines Monats im Jahr 1984 zur medizinischen Behandlung das New York Hospital aufsuchten. Ziel der Studie war Komorbiditäten ausfindig zu machen, die entweder das Versterben eines Patienten bedingen oder das Risiko zu versterben erhöhen. Von allen Patienten wurden die Begleiterkrankungen erfasst und nach einem Jahr ab Krankenhausaufnahme der Überlebensstatus in Monaten ermittelt [93]. Die Erkrankungen wurden kodiert nach „vorhanden“ oder „abwesend“ und fünf Abstufungen des Schweregrades einer Erkrankung angegeben. Für insgesamt 30 Erkrankungen wurde schrittweise das relative Risiko (RR) für die Mortalität binnen eines Jahres ermittelt. Entsprechend ihres RR erfolgte eine Eingruppierung mit anschließender Gewichtung ($RR \geq 1,2 < 1,5$ gewichtet mit 1; $\geq 1,5 < 2,5$ mit 2; $\geq 2,5 < 3,5$ mit 3; ≥ 6 mit 6), sodass einerseits Anzahl und andererseits Ernsthaftigkeit der Erkrankungen berücksichtigt wurden. Aus den initial 30 Erkrankungen wurden die 19 relevantesten analysiert und in den CCI einbezogen (Tabelle 9). Bezogen auf das 1-Jahres-Überleben zeigte sich der gewichtete Index als ein signifikanter prognostischer Parameter ($p < 0,0001$). Besonders hoch waren die Mortalitätsraten für Patienten mit einem gewichteten Score ≥ 5 [93]. Zur Validierung des neu entwickelten Scores wurde eine Test-Population von Brustkrebspatientinnen ($n=685$) des Yale New Haven Hospital zwischen Januar 1962 und Dezember 1969 analysiert [93]. Mit 10 Jahren war hier die Zeit des Follow-up deutlich länger als in der Trainings-Population (Follow-up 1 Jahr). Gegenüber der Trainings-Population wiesen die Patientinnen der Test-Population signifikant weniger Komorbiditäten auf (CCI-Score 0: Training 29 % vs. Test 86 %) [93]. Als bedeutender Vorhersagewert für das Risiko eines komorbiditätsbedingten

Versterbens konnten nur Alter und Komorbidität dargestellt werden ($p < 0,0001$ jeweils) [93]. Durch Analysen wurde festgestellt, dass sich ein steigender CCI, im Sinne einer Zunahme der Komorbidität und jede weitere Lebensdekade über 40 Jahren (unabhängig von der initialen Komorbiditätseinstufung) gleichwertig auf das komorbiditätsbedingte Versterben auswirkten [93]. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer konnte für die Trainings-Population das Alter nicht als signifikanter Faktor bestimmt werden, zeichnete sich jedoch in der Test-Population mit entsprechend längerer Beobachtungsdauer als prognostischer Faktor ab [93].

So wiesen Charlson et al. bereits in ihrer Veröffentlichung 1987 auf die klinische Bedeutung des Alters in Langzeitstudien (Follow-up 5 Jahre) hin [93], jedoch wurde erst 1994 die Alters-adjustierung des CCI als ein neuer Score (age-adjusted CCI = ACCI) vorgestellt [94].

Basierend auf den Ergebnissen von der Erstveröffentlichung wurde der ACCI entwickelt und anhand der Datenauswertungen (Juli 1982 bis September 1985) von 218 chirurgischen Patienten mit Hypertonie oder Diabetes mellitus, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, validiert [94]. In dieser Studie wurden einerseits die Punkte für die einzelnen Komorbiditäten gemäß der Gewichtung des CCI vergeben (siehe Tabelle 9) und andererseits für jede Lebensdekade über 40 Jahren ein weiterer Punkt addiert [94]. Die Endsumme ergab das Ergebnis des altersadjustierten Index. Die Analysen bestätigten, dass der kombinierte Index aus CCI und Alter hoch signifikant für die Prognose der Patienten zu versterben war ($p < 0,0001$) [94]. Es konnte hier gezeigt werden, dass das Sterberisiko bei einem steigenden Komorbiditätsscore um 1 Punkt gleichwertig ist mit dem steigenden Alter um eine Lebensdekade [94].

Tabelle 9: Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) aus dem Englischen übersetzt von Charlson et al. [93]

| Punkte | Komorbidität |
|--------|--|
| 1 | Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung, Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) |
| 2 | Hemiplegie, mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung, Diabetes mellitus (mit Endorganschäden), solider Tumor ohne Metastasen (≤ 5 Jahre), Leukämie, Lymphom, multiples Myelom |
| 3 | mäßig schwere und schwere Lebererkrankung |
| 6 | solider Tumor mit Metastasen (≤ 5 Jahre), AIDS |

Abgesehen von dem ACCI erfuhr der CCI auch weitere Veränderungen. So orientierten sich Deyo et al. an dem CCI und adaptierten ihren Index an die ICD-9 Kodierung [95]. Die Liste der Komorbiditäten in dieser Arbeit umfasste nur noch 17 verschiedene Erkrankungen und nicht mehr 19 wie in der ursprünglichen Arbeit von Charlson et al., da unter die Kategorie „jedes Malignom“ auch die zuvor einzeln aufgeführte Leukämie und das Lymphom fielen [95]. Eine weitere Modifikation des CCI mit nunmehr 12 Komorbiditäten, welche durch ICD-10-Kodierung erfasst wurden, wurde 2010 veröffentlicht [96]. Diese Arbeitsgruppe führte eine Validierung der 17 Komorbiditäten des Deyo-CCI durch. Ihrer Annahme nach bedingt der medizinische Fortschritt auch ein längeres Überleben trotz Begleiterkrankungen und dies sollte sich in der Anpassung der Bewertung widerspiegeln [96].

Im Weiteren werde ich mich in dieser Arbeit auf den CCI und den ACCI in der jeweiligen Originalfassung von Charlson et al. ohne weitere Modifikation beschränken.

1.5.3 Stellenwert der Komorbiditätsindices in der Onkologie

Für alle unter 1.5.1 und 1.5.2 genannten Komorbiditätsindices konnte der prognostische Stellenwert auch bei onkologischen Patienten nachgewiesen werden. In einer Arbeit von Marventano et al. wurden ACE-27, CCI, Elixhauser-Methode, NIA/NCI-Index und ein für Kolorektalkarzinompatienten modifizierter CCI, sowie Begleiterkrankungen im Einzelnen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen verglichen [83]. Für die Methoden war das jeweils höchste Komorbiditätslevel signifikant assoziiert mit einem schlechteren Gesamtüberleben (NIA/NCI: HR 2,14, 95 % CI 1,14-4,01; Elixhauser: HR 1,98, 95 % CI 1,09-1,42; ACE-27: HR 1,78, 95 % CI 1,07-1,23; CCI: HR 1,68, 95 % CI 1,05-1,42) und krebsspezifischem Überleben [83]. Bei den Einzelkomorbiditäten konnte ein krebsspezifisches Überleben lediglich für mittlere bis schwere Nierenerkrankungen (HR 2,71, 95 % CI 1,11-6,63) oder AIDS (HR 3,27, 95 % CI 1,23-8,68) dargestellt werden [83]. Im Besonderen etablierten sich sowohl der CCI als auch der ACCI in den letzten Jahrzehnten in der Onkologie. Ihr prognostischer Stellenwert bezogen auf das Überleben wurde beispielsweise für das Nierenzellkarzinom [97], das Glioblastom [98], das Bronchialkarzinom [79] oder auch für gynäkologische Tumore wie das Ovarialkarzinom [85,86] oder das Endometriumkarzinom [84,99] beschrieben. Es konnte nachgewiesen werden, dass der CCI ($p=0,05$) beim Nierenzellkarzinom neben Tumorstatus, -grading, und -größe ($p<0,001$ jeweils) ein signifikanter Prognoseparameter für das Gesamtüberleben ist [97].

Ebensolche Ergebnisse bezogen auf das Gesamtüberleben lieferten Daten beim Glioblastom. Ein CCI von >3 bedeutet sowohl ein schlechteres OS ($p < 0,0001$), also auch ein schlechteres PFS ($p < 0,002$) [98].

Für den ACCI konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen steigendem Index und schlechterem OS unterstrichen werden. In einer Studie beim frühen Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium I-II) zeigte sich für die jeweiligen ACCI-Gruppen von 0-1, 2-3, >3 Punkte ein OS von 92,9 %, 81,7 %, und 56 % [99]. Eine Abhängigkeit von ACCI und Disease-specific survival (DSS) oder Recurrence-free survival (RFS) konnte hingegen nicht dargestellt werden [99]. Suidan et al. veröffentlichten Daten zum ACCI beim Ovarialkarzinom. Sie konnten zeigen, dass der ACCI ein Prognosefaktor für OS und PFS, jedoch nicht für perioperative Morbidität war [100]. Darüber hinaus konnte durch weitere Arbeitsgruppen der Stellenwert von CCI und ACCI zur Vorhersage der postoperativen Morbidität und Mortalität unter anderem für das intracranielle Meningeom [101], das kolorektale Karzinom [102], das Blasenkarzinom [103] und das Ovarialkarzinom [86] verdeutlicht werden.

In einer retrospektiven, multizentrischen Studie von 5717 Patienten mit chirurgischer Entfernung eines intracraniellen Meningeoms waren die einzigen Faktoren, die konsequent mit einem schlechteren Ausgang assoziiert waren, das Alter und der CCI [101]. Eine weitere Assoziation mit gravierenden Komplikationen, wie beispielsweise neurologischen, respiratorischen oder kardialen, zeigte sich hingegen für höhere CCI-Werte [101].

Bei Auswertungen der Daten von 11397 chirurgischen Patienten mit Kolorektalkarzinom konnte mit steigendem ACCI ein prognostischer Vorhersagewert für das Risiko, einen prolongierten postoperativen Ileus zu erleiden, identifiziert werden [102]. Unterteilt in Rektumkarzinom und Kolonkarzinom bildete sich dies ab in einem 108 % höheren Risiko (für das Rektumkarzinom) bei ACCI-Score 4-5 bzw. 130% bei ACCI-Score ≥ 6 verglichen mit ACCI-Score von 0-1 und in einem 47 % höheren Risiko bei einem ACCI-Score ≥ 6 (verglichen mit ACCI 0-1) für das Kolonkarzinom [102].

Tetsche et al. zeigten eine Abhängigkeit des schlechteren 1-Jahres-Überlebens von dem Status der Begleiterkrankungen bei Ovarialkarzinompatientinnen für jedes Tumorstadium (Überleben in % für FIGO-Stadium I: CCI 0= 95 %, CCI 1-2= 88 %, CCI ≥ 3 = 81 %; für FIGO-Stadium II,III: CCI 0= 77 %, CCI 1-2= 63 %, CCI ≥ 3 = 47 %; für FIGO-Stadium IV: CCI 0= 50 %, CCI 1-2= 38 %, CCI ≥ 3 = 34 %) [86].

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass in den genannten Studien keine einheitliche Einteilung der CCI- bzw. ACCI-Gruppen vorliegt. Die Gruppen variieren für den CCI beispielsweise zwischen 0, 1-2 und ≥ 3 [86] oder ≤ 3 [98] und für den ACCI zwischen 0-1, 2-3 und >3 [99] oder 0-1, 2-3, 4-5, und ≥ 6 [102].

Auch in den Originalarbeiten wird keine Vorgabe zur Einteilung der Risikogruppen gemacht [93,94]. In Tabelle 10 werden Auszüge aus einigen der genannten Arbeiten gelistet, um die heterogene Datenlage der Studien zum CCI und ACCI abzubilden.

Die zahlreichen Studien zeigen jedoch, wie wichtig es ist, die Komorbiditäten der Patienten nicht außer Acht zu lassen und ihren Einfluss auf OS, PFS, Morbidität und Mortalität zu berücksichtigen. Die Komorbiditätsindices bieten hier eine Möglichkeit, diese einigermaßen standardisiert zu erfassen sowie objektivier- und vergleichbar zu gestalten.

Tabelle 10: Übersicht beispielhafter Arbeiten zu CCI/ ACCI in unterschiedlichen Karzinomentitäten

| Karzinom-entität | Autor (et al.) | Pat.-Zahl | Index | Index-Gruppen | untersucht | Ergebnis |
|--------------------------|----------------|--------------------------|-------|-------------------------|---|--|
| Glioblastom | Ening [98] | 233 | CCI | ≤3 >3 | OS, PFS | CCI≤3: signifikant besseres OS (p<0.0001) und PFS (p<0.002) |
| Ovar | Sperling [85] | 3129 | CCI | 0 1 2 ≥3 | OS | Komorbidität ist unabhängiger, prognostischer Faktor unter Einbeziehen anderer bekannter Prognosefaktoren |
| Ovar | Tetsche [86] | 5213 | CCI | 0 1-2 ≥3 | 1-,5-Jahres-Überlebensrate, Einfluss Komorbidität/ Tumorstadium | 1- und 5-Jahresüberlebensrate besser ohne Komorbiditäten, schwere Komorbidität verbunden mit höheren Tumorstadien (age-adjusted prevalence ratio = 1.3, 95% CI, 1.1–1.5) |
| Ovar | Suidan [100] | 567 | ACCI | 0-1 2-3 ≥4 | OS, PFS, periop. Morbidität | ACCI sig. Prognosefaktor für OS (p<0.001) und PFS (p=0.02), ACCI nicht assoziiert mit Morbidität |
| Endometrium | Noer [84] | 4244 | CCI | 0 1 2 ≥3 | OS | CCI signifikanter, unabhängiger Prognosefaktor für OS |
| Endometrium | Robbins [99] | 671 | ACCI | 0-1 2-3 >3 | OS, RFS, DSS | hoher ACCI signifikanter Prognosefaktor für OS, aber nicht für RFS und DSS |
| Rektum/ Kolon | Tian [102] | 5864 Rekt. 5533 Kolo. | ACCI | 0-1 2-3 4-5 ≥6 | Risiko für prolongierten Ileus | steigendes Risiko für prolong. Ileus mit steigendem ACCI |
| Urothel der Blase | Haroon [103] | 201 | ACCI | 0-1 2-3 ≥4 | 90-Tages-Mortalität | ACCI≥4 ist starker Prognosefaktor für 90-Tages-Mortalität (p=0.001) |

RFS: Recurrence-free survival, DSS: Disease-specific survival

2 Zielsetzung

Ziel der nachfolgend angeführten Arbeiten war es, prognostische und prädiktive Faktoren bezogen auf die postoperative Morbidität und Mortalität sowie das Gesamtüberleben von Patientinnen mit primärem EOC, die primär operiert wurden, zu evaluieren und diese im Kontext mit bereits etablierten Parametern zu analysieren.

Basierend auf einer relevanten klinischen Fragestellung entstand jede dieser Arbeiten durch retrospektive Analyse und Evaluation von Daten unserer prospektiv geführten Tumordatenbanken der Dr. Horst Schmidt Kliniken (Wiesbaden) und der Kliniken Essen-Mitte (Essen) unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois.

3 Zusammenfassung

Im Rahmen der nachfolgend gelisteten wissenschaftlichen Arbeiten haben wir uns einerseits mit der Evaluation von prognostischen Faktoren für postoperative Morbidität, Mortalität und Gesamtüberleben beim primären EOC befasst, andererseits untersuchten wir unter anderem den Stellenwert von Bauchwandmetastasen, Metastasen in Laparoskopiekanälen und den der seit 2014 gültigen FIGO-Klassifikation für das Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom.

Wir betrachteten die postoperative Morbidität und Mortalität unter Fokussierung auf den altersadjustierten Charlson-Comorbiditätsindex (ACCI und konnten anhand unserer Daten für das primäre EOC darstellen, dass ein hoher ACCI von ≥ 4 sowohl mit einem erhöhten Risiko für postoperative Morbidität und Mortalität, als auch mit einem kürzeren Gesamtüberleben verbunden ist. Der hohe ACCI und somit die Kombination aus Komorbiditäten und Alter einer Patientin stellte sich hier als signifikanter prognostischer Parameter dar. Detaillierter untersuchten wir Daten zur Anastomoseninsuffizienz als eine konkrete postoperative Morbidität. Wir versuchten anhand unserer Datenanalyse Vorhersagewerte für das postoperative Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nach primärer Debulking-Operation oder Intervalloperation zu bestimmen. Unabhängige Vorhersagewerte konnten nicht gefunden werden, jedoch war die Anastomoseninsuffizienz mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patientin einhergehend.

In einer unserer Analysen befassten wir uns mit dem Einfluss von Bauchwandmetastasen, welche entweder iatrogen verursacht sein können, beispielsweise durch Punktionen oder Trokarkanäle, oder spontan entstehen (Sister Mary Joseph-Knoten; in unserer Analyse 11/86, 12.7%), auf die Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem, primären EOC. Wir konnten nicht nur feststellen, dass eine Patientin, die allein aufgrund einer isolierten Bauchwandmetastase mit dem Tumorstadium FIGO IVB kategorisiert werden musste, im Vergleich zu anderweitigen FIGO IVB-Patientinnen ein deutlich längeres Gesamtüberleben aufwies (58 Monate vs. 25 Monate). Im Gegenteil, es bestand kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patientinnen mit FIGO IIIC und solchen mit FIGO IVB auf Basis einer alleinigen Bauchwandmetastase.

Weitergehend haben wir unsere Daten mit dem Fokus auf Laparoskopie-Kanal-Metastasen (Port-Site Metastasis, PSM) als eine spezielle Form der Bauchwandmetastase analysiert.

Die Laparoskopie (LSK) wird in vielen Kliniken nicht nur zur Operation von soliden oder zystischen Adnexbefunden eingesetzt, sondern auch zur primären Diagnostik und Evaluation der Tumorausbreitung eines Ovarialkarzinoms. Bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung kann diese Form der „diagnostischen Laparoskopie“ Metastasen in den LSK-Kanälen nach sich ziehen. In dieser Untersuchung konnten wir zeigen, dass PSM zwar nicht mit einer kürzeren Gesamtüberlebensdauer einhergehen, wohl aber mit einer signifikanten Zunahme von postoperativen Wundheilungsstörungen und weiteren postoperativen Komplikationen.

In einer weiteren Analyse haben wir prognostische Bedeutungen der neuen FIGO-Klassifikation von 2014 näher evaluiert. So untersuchten wir die Aussagekraft der neuen Kategorisierung in FIGO IVA und B auf das Gesamtüberleben der Patientin. Hier konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen und halten daher fest, dass es sich lediglich um eine deskriptive, jedoch nicht prognostische Darstellung handelt.

3 Summary

The following study results represent our work on the evaluation of prognostic factors for postoperative morbidity, mortality and the overall survival for primary EOC. Additionally, we evaluated the prognostic impact of abdominal wall metastases, port-site-metastases and the value of the current FIGO classification of ovarian, fallopian, and peritoneal cancers established in 2014.

In our research on morbidity and mortality in EOC, we focused on the age-adjusted Charlson-Comorbidity-Index (ACCI). Our data analysis demonstrated an increased risk for postoperative morbidity and mortality as well as a decreased overall survival rate for patients with an ACCI ≥ 4 . Especially a high ACCI, which combines comorbidity with a patient's age, seems to be a significant, prognostic parameter. A more detailed analysis was conducted with regards to anastomotic leakage (AL) as a postoperative morbidity, in attempt to find a prognostic tool for the risk of anastomotic leakage after primary debulking surgery. The data did not indicate any independent prognostic factors for the risk of AL, but displayed a decreasing overall survival of patients with postoperative AL.

The topic of another analysis was the prognostic value of abdominal wall metastases (AWM) in advanced EOC. AWM can be caused by iatrogen, for example, ascites puncture or laparoscopy, or emerge spontaneously (Sister-Mary-Joseph-Node; our data: 11/86, 12.7%). Not only we were able to determine longer overall survival for patients with only AWM (categorized as FIGO IVB) compared to patients categorized as FIGO-IVB because of other metastatic locations (58 months vs. 25 months), but we also ascertained that there was no significant distinction in overall survival between FIGO IIIC and FIGO IVB AWM-only. Further, we focused on the prognostic impact of port-site-metastases (PSM) as a specific form of AWM. A laparoscopy is frequently used as diagnostic procedure in surgery of ovarian cysts or benign solid tumors as well as for diagnosis and evaluation of the spread of ovarian cancer. In stages of advanced ovarian cancer, a diagnostic laparoscopy can lead to PSM. We could not detect an association between PSM and shorter overall survival, but there was a correlation between PSM and postoperative wound infections and other postoperative complications.

Furthermore, we addressed the prognostic value of the currently valid FIGO-classification

3 Summary

released in 2014 by investigating the significance on overall survival for the newly introduced subdivision in FIGO IVA/ FIGO IVB. No difference between the subgroups was found, so we conclude that there is no prognostic value in these subdivisions; they are only descriptive.

4 Publierte Ergebnisse

4.1 Publikation 1: Impact of abdominal wall metastases on prognosis in epithelial ovarian cancer

Beyhan Ataseven, Andreas du Bois, Philipp Harter, Sonia Prader, Christoph Grimm, Christian Kurzeder, Stephanie Schneider, Sebastian Heikaus, Annett Kahl, Alexander Traut, and Florian Heitz

Int J Gynecol Cancer. 2016 Nov;26(9):1594-1600

Die aktuelle FIGO Klassifikation (2014) sieht im Stadium FIGO IV eine weitere Differenzierung zwischen IVA (Pleuraerguss mit positiver Zytologie) und IVB (parenchymale/extraabdominale/extraperitoneale Metastasen) vor. Patientinnen mit Bauchwandmetastasen werden somit als FIGO IVB klassifiziert, unabhängig vom Tumorstadium (pT) oder weiteren Fernmetastasen. Das Ziel dieser Arbeit war es, das Überleben von EOC Patientinnen mit alleiniger Bauchwandmetastase (FIGO IVB AWM-only) im Vergleich zu Patientinnen mit FIGO IIIC-Stadium bzw. FIGO IV (auf Basis einer anderen Fernmetastasierung) gegenüberzustellen. Hierzu wurden retrospektiv, aus dem prospektiv geführten Tumordatenregister, unserer Klinik 1087 Patientinnen mit primärem EOC analysiert, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2014 in den Kliniken Essen-Mitte (Essen, Deutschland) und den Dr. Horst Schmidt Kliniken (Wiesbaden, Deutschland) behandelt wurden. Für diese Fragestellung konzentrierten wir uns auf 634 Patientinnen mit fortgeschrittenem, primärem EOC (FIGO-Stadien IIIC und IV).

Bei 86 (26,4 %, FIGO IVB AWM-only) von 326 FIGO IV-Patientinnen lag lediglich eine isolierte Bauchwandmetastase als Grund für die Kategorisierung zu FIGO IVB vor. Dabei waren bei nur 11 Patientinnen der Gruppe FIGO IVB AWM-only (12,7 %) die Bauchwandmetastase spontan entstanden, in den restlichen Fällen handelte es sich um eine iatrogene Metastase nach Intervention (im Sinne einer Laparoskopie, offenen Bauchoperation, Punktion oder Drainage). Bei 240 Patientinnen lagen ein oder mehrere simultane Fernmetastasen vor, somit wurde diese Gruppe als FIGO IV-others bezeichnet. Als Referenzgruppe dienten 308 Patientinnen mit FIGO IIIC Tumorstadium.

Nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten betrug das OS für Patientinnen mit FIGO IIIC 37 Monate (95% CI 33-42), für Patientinnen mit lediglich einer Bauchwandmetastase (FIGO IVB AWM-only) 58 Monate (95% CI 45-70) und für Patientinnen mit anderen Fernmetastasen

(FIGO IV-others) 25 Monate (95% CI 19-30). Die Prognose für Patientinnen mit FIGO IVB AWM-only war einerseits signifikant besser verglichen mit Patientinnen mit FIGO IV-others ($p < 0,001$). Andererseits unterschied sich das OS der Patientinnen mit FIGO IVB AWM-only nicht signifikant von denen mit FIGO IIIC-Gruppe ($p = 0,151$). Auch in der multivariaten Analyse (unter Einschluss von den relevanten prognostischen Parametern FIGO-Stadium IV, ECOG-Status, positiver Lymphknotenstatus, Aszites $> 500\text{ml}$, Tumorrest $> 0\text{mm}$) unterschied sich das OS zwischen Patientinnen mit FIGO IVB AWM-only nicht signifikant von FIGO IIIC Patientinnen (HR 0,84; 95 % CI 0,56-1,29; $p = 0,398$).

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Einteilung von Patientinnen mit alleiniger AWM als FIGO IVB prognostisch nicht gleichbedeutend mit anderen FIGO IV-Lokalisationen ist. Diese Arbeit stellt einen Appell zur Abänderung der FIGO Klassifikation dar. Eine Stigmatisierung von Patientinnen mit FIGO IVB auf Basis einer alleinigen AWM sollte dadurch vermieden werden.

4.2 Publikation 2: Prognostic impact of port-site metastasis after diagnostic laparoscopy for epithelial ovarian cancer

Beyhan Ataseven, Christoph Grimm, Philipp Harter, Sebastian Heikaus, Florian Heitz, Alexander Traut, Sonia Prader, Annett Kahl, Stephanie Schneider, Christian Kurzeder, and Andreas du Bois

Ann Surg Oncol. 2016 Dec;23(5):834-840.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz, Morbidität, und den prognostischen Einfluss von LSK-Kanal-Metastasen (Port-Site Metastasis, PSM) bei Frauen mit primärem EOC zu untersuchen. Es wurden retrospektiv die Daten des prospektiv geführten Tumorregisters der Kliniken Essen-Mitte (Essen, Deutschland) und der Dr. Horst Schmidt Kliniken (Wiesbaden, Deutschland) zwischen 2000-2014 analysiert.

250 von 950 Patientinnen mit primärem EOC hatten vor der zytoreduktiven Operation eine Laparoskopie, zumeist als vorweggeschaltete, extern durchgeführte Prozedur, erhalten. Eingeschlossen in die Studie wurden alle Fälle mit Resektion der LSK-Kanäle (n=214) im Rahmen der zytoreduktiven Operation mit einem Tumorrest von ≤ 1 cm und anschließender histologischer Untersuchung der LSK-Kanäle. Das mediane Intervall zwischen Laparoskopie und Debulking-Operation betrug 25 Tage. Es wurden, basierend auf dem Nachweis einer LSK-Kanalmetastase, 2 Gruppen gebildet: PSM-negativ (114/214, 53,3 %) und PSM-positiv (100/214, 46,7 %). Zwischen PSM-negativ und PSM-positiv gab es in Bezug auf das LSK-OP-Intervall keinen signifikanten Unterschied (22 vs. 27 Tage, $p=0,187$).

In der uni- und multivariaten Analyse konnten als Risikofaktoren für die Entstehung von PSM ein hohes Tumorstadium (pT3a-c, OR 13,5, 95 % CI 2,93–62,0, $p = 0,041$), positiver Lymphknotenstatus (pN1: OR 2.97, 95 % CI 1,31–6,72, $p = 0,009$), und Aszites ≥ 500 ml (OR 3,90, 95 % CI 1,52–11,0, $p = 0,005$) evaluiert werden. Bezogen auf die postoperative Morbidität traten sowohl mehr Wundheilungsstörungen in der Gruppe PSM-positiv (31,0 % vs. 8,8 % bei PSM-negativ, $p < 0,001$), als auch höhergradige Komplikationen gemäß CDC Grad 3-5 (41,0 % vs. 14,9 %, $p < 0,001$) auf. Patientinnen mit PSM hatten verglichen mit Patientinnen ohne PSM keinen Nachteil bezogen auf das OS. Prognostisch signifikant für ein schlechteres OS war ein hohes Tumorstadium (pT3a-c: HR 4,88, 95 % CI 1,57–15,0, $p = 0,006$), maligner Pleuraerguss (HR 2,40, 95 % CI 1,22–4,74; $p = 0,008$), und makroskopischer Tumorrest von > 0 mm (HR 2,10, 95 % CI 1,20–3,65, $p = 0,009$).

4 Publierte Ergebnisse

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass in 47% der LSK-Kanal nach diagnostischer Laparoskopie befallen war, jedoch dieser metastastische Befall zunächst das OS nicht signifikant alterierte. Allerdings wurden signifikant häufiger Wundheilungsstörungen und weitere höhergradige postoperative Komplikationen verzeichnet. Die Ergebnisse unserer Arbeit sollten bei der Planung einer Laparoskopie vor Debulking-Operation berücksichtigt und die Patientinnen entsprechend informiert werden.

4.3 Publikation 3: The revised 2014 FIGO staging system for epithelial ovarian cancer: Is a subclassification into FIGO stage IVA and IVB justified?

Beyhan Ataseven, Philipp Harter, Christoph Grimm, Florian Heitz, Sebastian Heikau, Alexander Traut, Annett Kahl, Christian Kurzeder, Sonia Prader, Andreas du Bois
Gynecol Oncol. 2016 Aug;142(2):243-7.

Im Jahr 2014 wurde eine revidierte Fassung der bis dahin gültigen FIGO-Klassifikation aus dem Jahre 1998 veröffentlicht. Dabei wurden mehrere Veränderungen etabliert, die zur besseren Kategorisierung und Reflexion der zugrundeliegenden Prognosen dienen sollten. Unter anderem wurde das FIGO IV-Stadium in zwei Untergruppen eingeteilt: FIGO IVA beinhaltet alle Patientinnen, bei denen ein maligner Pleuraerguss oder Tumormanifestation im Bereich der Pleura vorliegt und FIGO IVB umfasst die intra- und extraabdominale parenchymale Metastasierung (ausgenommen der retroperitonealen Lymphknoten), sowie extraabdominale (beispielsweise inguinale) Lymphknotenmetastasen. Die Intention unserer Analyse war es herauszufinden, ob die in der neuen FIGO-Klassifikation von 2014 erstellte Einteilung in FIGO IVA und IVB eine klinisch relevante prognostische Bedeutung beinhaltet.

Hierzu wurden erneut die Daten aus der prospektiv geführten Tumordatenbank der Kliniken Essen-Mitte (Essen, Deutschland) und den Dr. Horst Schmidt Kliniken (Wiesbaden, Deutschland) im Zeitraum Januar 2000 und Dezember 2014 retrospektiv analysiert. Eingeschlossen wurden alle konsekutiven Patientinnen mit einem primären EOC (n=240) des Stadium FIGO IV. Aufgrund der unter 4.1. dargelegten Ergebnisse wurden alle Patientinnen mit alleinigen Bauchwandmetastasen, als einzige Manifestation einer Fernmetastasierung, ausgeschlossen (n=86, da in der unter 4.1. dargestellten Arbeit belegt wurde, dass deren Prognose sich signifikant von denen der anderen FIGO IVB-Patientinnen unterschied). Nachfolgend wurden die eingeschlossenen FIGO IV-Patientinnen gemäß dem Subgruppenstadium der neuen FIGO-Klassifikation in FIGO IVA (n=102) und FIGO IVB (n=138) eingeteilt. Des Weiteren erfolgte eine weitere Differenzierung der FIGO IVB-Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasenlokalisationen in FIGO IVB-uni (n=93) bei einer Lokalisation oder FIGO IVB-multi (n=45) bei mehreren Metastasen. Unter FIGO IVB-multi wurden auch die Patientinnen mit einer metastatischen Lokalisation und simultanem Pleuraerguss gezählt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten waren 133 (55,4 %) Patientinnen verstorben. Die Gesamtüberlebensdauer unterschied sich nicht signifikant in den beiden FIGO-Gruppierungen

(FIGO IVA 25 Monate, FIGO IVB 28 Monate, $p=0,299$). Wurde die Unterteilung von FIGO IVB in uni- und multifokal berücksichtigt, so zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (26 Monate vs. 25 Monate, $p=0,166$). Die multivariate Analyse unterstrich die Bedeutung von bereits bekannten prognostischen Faktoren für ein schlechteres OS, wie schlechter Allgemeinzustand der Patientin, Lymphknotenstatus, hohe Aszitesmenge (>500 ml) sowie postoperativer Tumorrest.

Unsere Studie konnte zeigen, dass die neue Einteilung der FIGO-Klassifikation zwar eine einheitliche, klar verständliche und objektive Beschreibung der Tumorerkrankung einer Patientin beinhaltet, jedoch nicht eine differente Prognose auf das Gesamtüberleben widerspiegelt.

4.4 Publikation 4: The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery

Christoph Grimm, Philipp Harter, Piero Alesina, Sonia Prader, Stephanie Schneider, Beyhan Ataseven, Beate Meier, Violetta Brunkhorst, Jakob Hinrichs, Christian Kurzeder, Florian Heitz, Annett Kahl, Alexander Traut, Harald T. Groeben, Martin Walz, Andreas du Bois
Gynecol Oncol. 2017 Sep;146(3):498-503.

Im Rahmen von Debulking-Operationen müssen häufig (in dieser Studie 64,8 %) eine oder mehrere Darmresektionen vorgenommen werden, um eine sinnvolle Tumorreduktion erzielen zu können. Diese Eingriffe sind verbunden mit spezifischen postoperativen Komplikationen wie einer Anastomoseninsuffizienz, eine Komplikation, die klinisch signifikant und lebensgefährlich sein kann. Für die isolierte Rektosigmoidresektion wird in der bisher publizierten Literatur eine Rate an Anastomoseninsuffizienzen von 6,8 % angegeben. Erfahrungswerte zu multiplen Darmresektionen sind bisher jedoch kaum zu finden. Lediglich eine Studie betrachtete die Anastomoseninsuffizienzen (n=42) nach multiplen Resektionen des Kolons und inkludierte Patientinnen mit primärem EOC und Rezidiv der Erkrankung. Die Arbeitsgruppe zeigte dabei, dass multiple Resektionen des Kolons assoziiert waren mit einem erhöhten Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz, wohingegen ein protektives Stoma das Risiko erniedrigte. Des Weiteren wurde bei den Patientinnen mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz eine Verzögerung der Chemotherapie und ein negativer Einfluss auf das Überleben deutlich [104].

Ziel unserer aktuellen Studie war es, das tatsächliche Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz (Anastomotic Leakage, AL) nach PDS beim primären EOC besser darzustellen.

Es wurden retrospektiv die Daten des prospektiv geführten Tumorregisters der Kliniken Essen-Mitte (Essen, Deutschland) und der Dr. Horst Schmidt Kliniken (Wiesbaden, Deutschland) analysiert. Zwischen Januar 1999 und Dezember 2015 wurden 800 Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem (FIGO III-IV) HGSC behandelt. Von diesen wurde bei 518 Patientinnen (64,8 %) im Rahmen der PDS oder der IDS eine Darmteilresektion vorgenommen. Bei 156 Patientinnen (30,1 %) waren mehrere Darmteilresektionen notwendig, sodass insgesamt 689 Anastomosen verzeichnet wurden. Als Anastomoseninsuffizienz wurden im Rahmen dieser Studie alle Fälle bezeichnet, in denen mindestens einer der folgenden Punkte zutraf: fäkales Sekret entleert sich über die Drainagen, die Vagina oder die Wunde, Darstellung eines

Flüssigkeitsaustrittes an der Anastomose im Rahmen der radiologischen Diagnostik per Computertomographie oder konventionellem Röntgen/ Durchleuchtung oder Feststellen einer Undichtigkeit der Anastomose während einer Revisions-Operation.

Insgesamt wurde postoperativ bei 36 Patientinnen eine AL verzeichnet. Somit betrug die AL-Rate bezogen auf die Gesamtzahl der Anastomosen (n=689) 5,2 %. Das Risiko für eine AL (pro Patient) in der Rektosigmoid-Resektions-Gruppe (ggf. mit weiteren Resektionen) zeigte sich zwar mit 7,6 % höher (n = 433; [5 %–10 %] pro Patient) als in der Gruppe mit anderweitigen Darmresektionen ohne RSR (n=85; 3,5 % [0 %–7 %] pro Patient), jedoch nicht signifikant (p=0,24). Ursächlich hierfür war auch die höhere Rate an multiplen Resektionen in der Gruppe der RSR. Ebenso fielen die Ergebnisse für eine AL berechnet pro Anastomose aus (RSR ggf. mit weiteren Resektionen 5,6 % [4 %–7 %] pro Anastomose vs. anderweitige Darmresektion ohne RSR 3,1 % [0 %–7 %] pro Anastomose; p=0,46). Aufgrund der hohen Rate von Rektosigmoid-Resektionen mit oder ohne zusätzliche Darmresektionen wurde weiter unterteilt in nur RSR, RSR mit zusätzlichen Dickdarmresektionen oder Dünndarmresektionen und die Risiken für eine AL verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an AL (pro Patient) bei Patientinnen mit multiplen Darmresektionen nicht signifikant war, wenn multiple Resektionen des Dickdarms (AL-Rate pro Patient: RR 1,33 [0,60–2,96], p = 0,52) oder Resektionen des Dünndarms (AL-Rate pro Patient: RR 1,36 [0,44–4,20], p = 0,54) verglichen wurden mit der alleinigen RSR. Beim Vergleich der AL-Rate pro Anastomose für die genannten Untergruppen waren die Ergebnisse vergleichbar mit 4,4-6,9 % mit dem höchsten absoluten Risiko für die alleinige RSR (19/277). Es konnte in der univariaten und in der multivariaten Analyse kein prä- oder intraoperativer Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen AL identifiziert werden. Die univariate Analyse konnte jedoch darstellen, dass die AL mit einem signifikant kürzeren OS verbunden ist. Patientinnen mit einer AL hatten mit 25 Monaten (95 % CI 7,7 - 42,3) ein kürzeres OS als die Patientinnen ohne AL (median OS 39,8 Monate [95 % CI 34,88 - 44,76 Monate], p=0.004). Die AL als signifikanter, unabhängiger Prognosefaktor für das OS konnte in der multivariaten Analyse bestätigt werden (HR 2,13 [1,32 - 3,45]; p=0,002).

Als nächstes wurden die Intervalle zwischen Operation und Start der geplanten Chemotherapie (Start geplant 28-42 Tage postoperativ) in den einzelnen Gruppen beleuchtet. Hier zeigte sich für die Patientinnen ohne Darmteilresektion ein medianes Intervall von 31 Tagen. Bei denen mit Darmteilresektion, jedoch ohne AL war es ein medianes Intervall von 38 Tagen und mit AL ein deutlich längeres medianes Intervall von 58 Tagen. Bei 22,9 % der Patientinnen mit

Darmteilresektion und AL begann ihre geplante Chemotherapie nie. In den Gruppen ohne Darmteilresektion bzw. mit Resektion, aber ohne AL waren es vergleichsweise nur 5,6 % bzw. 5,8 %.

Diese Studie konnte keinen prognostischen Faktor für eine AL evaluieren, zeigte jedoch, dass die AL mit einem kürzeren OS der Patientin mit AL einhergeht. Dies ist unabhängig von der Kurzzeit-Mortalität, kann aber anscheinend mit dem verspäteten oder nicht durchgeführten Start der geplanten postoperativen Chemotherapie in Verbindung gebracht werden.

4.5 Publikation 5: The prognostic value of the Age-Adjusted Charlson-Comorbidity-Index (ACCI) on short- and long-term outcome in patients with advanced primary epithelial ovarian cancer.

Annett Kahl, Andreas du Bois, Philipp Harter, Sonia Prader, Stephanie Schneider, Florian Heitz, Alexander Traut, Pier Francesco Alesina, Beate Meier, Martin Walz, Annette Brückner, Harald-Thomas Groeben, Violetta Brunkhorst, Sebastian Heikaus, Beyhan Ataseven
Ann Surg Oncol. 2017 Nov;24(12):3692-3699.

In dieser Arbeit wurde die prognostische Bedeutung des altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex bei Patientinnen mit primären Ovarialkarzinom, die einer primären Debulking-Operation unterzogen wurden, untersucht. Der Fokus lag dabei auf der postoperativen Morbidität, Mortalität und dem OS. Es wurden die Daten des prospektiv geführten Tumorregisters der Kliniken Essen-Mitte (Essen, Deutschland) und der Dr. Horst Schmidt Kliniken (Wiesbaden, Deutschland) zwischen Januar 2000 bis einschließlich Juni 2016 retrospektiv analysiert. In dieser Zeit wurden 793 konsekutive Patientinnen aufgrund eines fortgeschrittenen, primären EOC (FIGO IIIB-IV) primär operiert.

Die Komorbiditäten wurden aus den medizinischen Unterlagen der Patientin bis zum Jahre 2014 retrospektiv, anschließend bis Juni 2016 prospektiv erfasst und der ACCI berechnet. Es wurden entsprechend des ACCI drei verschiedene Gruppen gebildet: niedrig (0-1 Punkt), mittel (2-3 Punkte) und hoch (≥ 4 Punkte). Gemäß dieser Einteilung wurden 328 Patientinnen (41,4 %) mit niedrigem ACCI, mit einem mittleren ACCI 342 Patientinnen (43,1 %) und mit einem hohen ACCI 123 (15,5 %) Patientinnen erfasst. Postoperative Komplikationen wurden entsprechend der CDC (Grad 0 bis 5) erfasst. Aufgrund ihrer klinischen Relevanz wurde eine Kategorisierung in milde (CDC 0-2) und schwergradige (CDC 3-5) Komplikationen vorgenommen.

Bezogen auf den prognostischen Stellenwert des ACCI auf die postoperative Morbidität und Mortalität konnte festgestellt werden, dass sich einerseits die ACCI-Gruppen deutlich in dem Ausmaß ihrer postoperativen Komplikationen und andererseits in ihrer Mortalitätsrate unterschieden. Patientinnen mit einem ACCI ≥ 4 hatten deutlich häufiger eine schwergradige Komplikation (39,8 %) als Patientinnen mit einem ACCI von 2-3 (25,7 %) oder jene mit einem ACCI von 0-1 (19,2 %). Auch die Mortalitätsrate war in der Gruppe mit einem hohen ACCI höher (9,8 % vs. 2,3 % vs. 1,2 %). Ein hoher ACCI war ein unabhängiger prognostischer Faktor für das

Erleiden einer schwergradigen postoperativen Komplikation. Eine Sensitivitätsanalyse unter Hinzunahme des bekannten prognostischen Faktors präoperative Hypoalbuminämie identifizierte sowohl die Hypoalbuminämie (OR 2,53, 95 % CI 1,2 - 5,3, $p=0,015$) als auch den hohen ACCI (OR 3,40, 95 % CI 1,59 - 7,28, $p=0,002$) als unabhängige Prognosefaktoren für klinisch relevante postoperative Komplikationen (CDC 3-5).

Bezogen auf den Stellenwert des ACCI auf das OS konnte ebenfalls der hohe ACCI als signifikanter Prognoseparameter ausgemacht werden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten waren 397 (50,1 %) Patientinnen verstorben.

Univariat analysiert zeigte sich eine Signifikanz bezogen auf ein schlechteres OS für mittlere und hohe ACCI-Werte. Im Vergleich konnte ein medianes Überleben für die einzelnen ACCI-Gruppen (niedrig, mittel, hoch) von 41, 36 und 24 Monaten abgebildet werden ($p<0,001$). Des Weiteren zeigte die multivariate Analyse den hohen ACCI (HR 1,77, 95 % CI: 1,31 - 2,40, $p<0,001$), sowie ECOG >0 (HR 1,52; 95 % CI: 1,18 - 1,97; $p=0,001$), FIGO-Stadium IV (HR 1,48, 95 % CI: 1,05 - 2,08, $p=0,024$), Tumorstadium (Residual disease= RD 1-10 mm: HR 1,96, 95 % CI: 1,55 - 2,46, $p<0,001$, RD >10 mm: HR 2,75, 95% CI: 2,01 - 3,77; $p<0,001$), und Aszites >500 ml (HR 1,38, 95 % CI: 1,10 - 1,72, $p=0,005$) als signifikante prognostische Faktoren für schlechteres OS.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der makroskopischen Komplettresektion als bekannten prognostischen Faktor unterstrich die Signifikanz des hohen ACCI als prognostischen Faktor für schlechteres OS (HR 1,74, 95 % CI: 1,12 - 2,70; $p=0,014$).

Somit erwies sich der ACCI in dieser retrospektiven Analyse als signifikanter prognostischer Faktor sowohl für die postoperative Morbidität und Mortalität, als auch für das OS der Ovarialkarzinompatientin. Zur individuellen Therapieplanung sollte der ACCI somit zusätzlich herangezogen werden. So könnten ggf. Patientinnen präoperativ identifiziert werden, die womöglich von dem Standardvorgehen einer primären zytoreduktiven Operation nicht profitieren. Für diese Patientinnen könnten Alternativen zur standardisierten Therapie in Frage kommen. Der ACCI und weitere prognostische Faktoren werden aktuell in der AGO-OVAR 19 Studie untersucht.

5 Diskussion

Zur Therapieoptimierung und Etablierung personalisierter Therapieverfahren in der Onkologie ist die Identifizierung prognostischer Faktoren essentiell.

Prognostische Faktoren sollen dabei insbesondere eine klinische Hilfestellung zur grundsätzlichen Risikoabschätzung geben und es so im klinischen Alltag ermöglichen, nicht nur Patienten eingehend zu beraten und zu informieren, sondern auch Therapiestrategien zu individualisieren und ggf. Alternativen zu adaptieren. Regelmäßige Re-Evaluationen von Prognoseparametern sind ferner erforderlich, um im Zusammenhang mit ggf. neuen Therapiemodalitäten den bisherigen Stellenwert einer etablierten Variablen zu überprüfen und ggf. bisher unbekannte Interaktionen zu erarbeiten.

Insbesondere gilt es in operativen Fächern, sowohl prä- wie auch postoperativ Prognoseparameter zu definieren und deren Wertigkeit für die eingeschlagene Strategie zu beweisen.

In diesem Zusammenhang zählen beispielweise diagnostische Laparoskopien in vielen Kliniken als eine Standardoperation zur Abklärung unklarer Adnexbefunde und histologischen Sicherung bei klinischem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom. Das im Zusammenhang mit derartigen Interventionen sowie auch Aszitespunktionen Trokar-/ Punktionskanalmetastasen induziert werden können, wurde in 16-47% der Fälle beschrieben [105–107]. Spontan entstandene und somit nicht iatrogen verursachte Bauchwandmetastasen scheinen dagegen sehr selten zu sein (ca. 2%) [108–110]. Die Zahlen zeigen deutlich, dass durch Interventionen die Inzidenz der Bauchwandmetastasen iatrogen erhöht wird. Gemäß der aktuellen Definition wird durch eine alleinige Bauchwandmetastase das Tumorstadium auf die FIGO IVB-Kategorie klassifiziert. Die FIGO IV-Klassifikation unterscheidet jedoch nicht über weiterführende Tumorausbreitung in solchen Fällen. In unserer Analyse stellten wir uns daher die Frage, ob die alleinige Bauchwandmetastase als Faktor zur FIGO IVB-Gruppierung prognostisch begründbar ist.

In unserem Kollektiv konnten wir zeigen, dass das OS der Patientinnen mit einer isolierten Bauchwandmetastasierung gegenüber Patientinnen mit FIGO IVB mit anderer Ursache signifikant besser war. Das OS der Patientinnen mit isolierter Bauchwandmetastase als Grund für die FIGO IVB-Klassifizierung unterschied sich nicht von denen mit FIGO IIIC ($p=0,151$). Für die Patientin ist es dennoch wichtig zu erfahren, dass sie von einer längeren Überlebenszeit ausgehen kann. Dies sollte in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch betont werden, sodass

die betroffene Patientin versteht, dass trotz der Eingruppierung ihres Tumorstadiums mit einem FIGO IVB auf Basis einer alleinigen Bauchwandmetastase die individuelle Prognose dem einer Patientin mit FIGO IIIC entspricht. So könnte auch die damit verbunden psychische Belastung etwas reduziert werden.

Bedeutend ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Indikationsstellung für eine diagnostische Laparoskopie bei dem V.a. auf ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom in nahezu 50% mit der Induktion von LSK-Kanalmetastasen verbunden sein wird. In unseren Analysen konnten wir zu dem zeigen, dass bei Patientinnen mit LSK-Kanalmetastasen die Wundheilungsstörungen und die postoperativen Morbiditäten signifikant höher waren (41,0 vs. 14,9 %, $p < 0,001$). Daher sollten wir Ärzte uns kritisch die Frage stellen, ob die vorherige minimal-invasive Intervention dringend notwendig ist, oder ob das klinische/ radiologische Bild so hochgradig verdächtig erscheint, dass ohne eine laparoskopische Intervention direkt die PDS geplant werden sollte. Die Entscheidung darüber kann nur individuell getroffen werden. Andererseits haben unsere Analysen auch gezeigt, dass das OS der Patientinnen mit LSK-Kanalmetastasen, die exzidiert wurden, im Vergleich zu Patientinnen ohne LSK-Metastasen nicht beeinträchtigt wurde.

Das Thema der Bauchwandmetastasen lenkte unseren Fokus auch auf die aktuell gültige FIGO-Klassifikation [111]. Die Neuerungen der FIGO-Klassifikation im Jahr 2014 berücksichtigt neben der Beschädigung der Tumoroberfläche im FIGO-Stadium IC (IC1-3) auch den Befall der retroperitonealen Lymphknoten (FIGO IIIA1i, IIIA1ii), die intraperitoneale Ausbreitung (IIIB-C) und unterteilt die metastatische, extraperitoneale Absiedlung in pleural und weitere Lokalisationen (FIGO IVA und IVB). In unseren Analysen stellte sich heraus, dass es keine prognostische Bedeutung hat, ob ein FIGO IVA oder IVB vorliegt (medianes OS 25 vs. 28 Monate, $p = 0,299$). Diese Daten werden auch durch die von Paik et al. bestätigt [112]. Anderweitige Studien konnten zwar eine schlechteres OS von Patientinnen mit Pleuraergüssen gegenüber denen mit einem FIGO-Stadium IIIC zeigen, aber hier fehlte der Vergleich mit anderen Fernmetastasierungen [113].

In Zusammenschau konnten wir zeigen, dass die neue FIGO-Klassifikation zwar eine einheitliche, klar verständliche und objektive Beschreibung der Tumorerkrankung einer Patientin beinhaltet, jedoch nicht die Prognose auf das OS widerspiegelt. Weder in dem Fall der Patientin mit isolierter Fernmetastasierung an der Bauchwand noch bei der Unterteilung in FIGO IVA und B.

Im Rahmen unserer Auswertungen zur postoperativen Morbidität haben wir uns mit dem Thema der Anastomoseninsuffizienz detaillierter befasst. Unsere Absicht war es, durch die retrospektiven Analysen unabhängige Vorhersagewerte für das Risiko einer postoperativen AL herauszufinden. Im Gegensatz zu anderen Studien konnten wir keine unabhängigen Vorhersagewerte identifizieren. Als mögliche Ursache hierfür kommt die niedrige Zahl an AL (n=36) in unserem Kollektiv in Frage. Dennoch ist unsere Studie die bisher größte Studie zu dieser Fragestellung nach einer Ovarialkarzinomoperation. In der Kolorektalchirurgie konnten präoperative, prädiktive Faktoren für eine AL identifiziert werden. Einerseits zeigte sich hier der schlechte Allgemeinzustand der Patientin sowohl in der ASA-Einteilung (Grad III-IV), sowie auch im CCI als Risikofaktoren für eine postoperative AL, aber auch die Operationsdauer von mehr als 4 Stunden, der Blutverlust und die Hypoalbuminämie [114–116]. Zu berücksichtigen ist hier aber auch der Unterschied in den Operationstechniken der kolorektalen und der gynäkologischen Onkologie. Bedingt durch die typischerweise diffuse intrabdominale Aussaat der Tumorzellen beim fortgeschrittenen EOC ist nahezu immer eine zumindest partielle, zu meist jedoch eine flächenhafte Deperitonealisierung erforderlich. Dies führt zu großen Wundflächen und hohen Mengen an postoperativer seröser Wundsekretion. Des Weiteren sind häufig multiple Darmteilresektionen erforderlich, sowie tiefe rektosigmoidale Anastomosen. Arbeitsgruppen der kolorektalen Chirurgie beschäftigten sich auch mit intraoperativen Faktoren, die das postoperative Risiko für eine AL bedingen. So konnte eine tiefe rektosigmoidale Anastomose als Risikofaktor für eine postoperative AL identifiziert werden [117,118]. Nicht nur unsere Datenanalyse zur AL konnte zeigen, dass multiple Darmresektionen verbunden sind mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative AL, sondern es wurden auch vergleichbare Ergebnisse durch Kalogera et al. geliefert [104].

In Anbetracht der Tatsache, dass die AL als eine der komplikationsträchtigsten postoperativen Morbiditäten anzusehen und definitiv auch mit einem signifikanten Nachteil für das Überleben der Patientinnen verbunden ist, besteht klinisch dringender Forschungsbedarf zu diesem Thema in der gynäkologischen Onkologie.

Auf der Suche nach präoperativ erhebbaren Faktoren zur Vorhersage postoperativer Morbidität und Mortalität beschäftigten wir uns intensiver mit der Frage, inwieweit die begleitende präoperative Komorbidität der EOC Patientin einen Einfluss auf ihre Prognose hat. Für die Analysen wurde der standardisierte ACCI herangezogen.

Wir konnten im Gegensatz zu anderen Studien [100] zeigen, dass dieser altersadjustierte Komorbiditätsindex sowohl eine prognostische Bedeutung für postoperative Morbidität und Mortalität, als auch für das OS hat. In unseren Ergebnissen wurde deutlich, dass die Patientin mit einem hohen ACCI von ≥ 4 ein dreifach erhöhtes Risiko hatte, eine klinisch relevante postoperative Komplikation (CDC 3-4) zu erleiden. Suidan et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen postoperativer Morbidität und dem altersadjustierten Index abbilden [100]. In ihrer Arbeit war der ACCI lediglich ein prognostischer Parameter für das OS. Dies konnten wir zusätzlich durch unsere Daten bestätigen. Die Gruppe mit einem hohen ACCI hatte ein medianes OS von 38 Monaten, die mit einem mittleren von 45 Monaten und die Gruppe mit niedrigem ACCI 57 Monate ($p < 0,001$). Auch in den multivariaten Analysen unter Hinzunahme etablierter prognostischer Faktoren blieb der ACCI ein unabhängiger prognostischer Parameter sowohl für die postoperative Morbidität und Mortalität als auch für das Gesamtüberleben.

Die gelisteten Komorbiditäten sind seit der Erstellung des (A)CCI gleichgeblieben, allerdings hat sich nicht nur deren Inzidenz- und Prävalenzrate verändert, sondern es verbesserten sich auch die Therapiemöglichkeiten und deren Aussicht. Beispielsweise ist die Inzidenz des Diabetes mellitus im Lauf der Jahre von 3,8 pro 1000 Personenjahre in 1989 auf 6,9 pro 1000 Personenjahre in 2001 [119] angestiegen. Jedoch hat sich sowohl die konservative und medikamentöse Therapie verändert als auch haben sich intensiviertere Kontrollen durch die Allgemeinmedizin, sowie regelmäßige ophthalmologische, neurologische, nephrologische und kardiovaskuläre Untersuchungen etabliert. Durch die verbesserte Diagnostik können eventuelle Endorganschäden zwar eher erkannt werden, hingegen kann eine verbesserte medikamentöse Therapie das Auftreten von Endorganschäden verzögern oder womöglich verhindern.

Charlson et al. haben in ihrer Originalarbeit anhand ihrer Gewichtung des CCI und der Unterteilung in mit und ohne Endorganschäden dem unterschiedlichen Ausmaß der Diabeteserkrankung bereits Sorge getragen, jedoch ist zu hinterfragen, ob die einzelnen Komorbiditäten des CCI bzw. ACCI weiterhin dem gleichen Stellenwert entsprechen wie in den 80er bzw. 90er Jahren. Ebenso ein Beispiel hierfür wirft HIV (Human immune deficiency virus) bzw. AIDS (Acquired immune deficiency syndrome) auf. Die Zahl der gemeldeten Neudiagnosen von HIV in Deutschland sind gestiegen (in 2001 ca. 1500 Neudiagnosen vs. 2015 3699 Neudiagnosen) [120], was einerseits auf die verbesserte und andererseits auf die flächendeckendere Diagnostik zurückzuführen ist. Die Zahl der AIDS-Ausbrüche ist hingegen in den letzten Jahren stagniert [120]. Ursächlich dafür wird die antiretrovirale Therapie genannt, welche erst in den letzten

Jahrzehnten entwickelt wurde. Hier zeigt sich, dass der Stellenwert von HIV bzw. AIDS sich in den letzten Jahrzehnten deutlich gewandelt hat.

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass der bestehende und etablierte ACCI eine starke prognostische Bedeutung für die Therapieplanung einer Ovarialkarzinompatientin hat. Unsere Studie konnte jedoch nicht die einzelnen Komorbiditäten auf ihre Aktualität und Gewichtung überprüfen.

Der ACCI ist ein einfach berechenbarer Score. Er ist für den Anwender leicht zu verstehen und bietet im klinischen Alltag eine einfache Möglichkeit trotz ihrer eventuellen Komplexität, die Komorbiditäten von Patienten zu erfassen, zu objektivieren und zu klassifizieren. Als unabhängiger prognostischer Faktor sollte er bei der präoperativen Therapieplanung berücksichtigt werden.

Im Rahmen unserer Arbeit haben wir aus verschiedenen Blickwinkeln klinische Fragestellungen betrachtet, die alltäglich für den Behandlungspfad einer Patientin mit fortgeschrittenem EOC essentiell sind. Wir konnten ebenso wie andere Studiengruppen zeigen, welchen Beitrag klinisch angewandte Forschung für das Management von Patientinnen und deren Therapien leisten kann, sodass eine individuelle Therapieplanung und Behandlung möglich sind.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2013/2014 2017. doi:10.17886/rkipubl-2017-007.
- [2] Onkologie L. S3-Leitlinie Diagnostik , Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF 2016:1–102.
- [3] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzin. *Cancer* 2009;115:1234–44. doi:10.1002/cncr.24149.
- [4] Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs 2014:298.
- [5] Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C. Krebs in Deutschland 2011/2012 10. 2015. doi:10.17886/rkipubl-2015-004.
- [6] Klöppel G, Dietel M. Pathologie- Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. 2013. doi:10.1007/978-3-642-04564-6.
- [7] Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918–31. doi:10.1016/j.humpath.2011.03.003.
- [8] Kurman R, Shih I. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer-a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433–43. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.The.
- [9] Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164:1511–8. doi:S0002-9440(10)63708-X [pii].
- [10] Duska LR, Kohn EC. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Ann Oncol* 2017;28:viii8-viii12. doi:10.1093/annonc/mdx445.

- [11] Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186:733–47. doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.011.
- [12] Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24. doi:10.1093/annonc/mdt463.
- [13] Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: Possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000;60:7052–6. doi:10.1126/science.275.5308.1943.
- [14] Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532–43. doi:10.1056/NEJMoa1008433.
- [15] Chene G, Ouellet V, Rahimi K, Barres V, Provencher D, Mes-Masson AM. The *ARID1A* pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2015;130:27–30. doi:10.1016/j.ijgo.2015.02.021.
- [16] Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53. doi:10.1056/NEJMoa0908806.
- [17] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Articles: Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249–57.
- [18] Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S88-92. doi:10.1016/S0959-8049(11)70152-6.
- [19] Mahner S, Trillsch F, Chi D, Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer revisited. *Ann Oncol* 2016;27:i30–2. doi:10.1093/annonc/mdw092.

-
- [20] du Bois A, Marth C, Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Zeimet AG, et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:182–5. doi:10.1097/IGC.0b013e31821d419a.
- [21] du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:35–41.
- [22] du Bois A. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. *CancerSpectrum Knowl Environ* 2003;95:1320–9. doi:10.1093/jnci/djg036.
- [23] du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard A-C, Müller H-H, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4162–9. doi:10.1200/JCO.2009.27.4696.
- [24] Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036–45. doi:10.1093/jnci/djj296.
- [25] Chekerov R, Braicu I, Castillo-Tong DC, Richter R, Cadron I, Mahner S, et al. Outcome and clinical management of 275 patients with advanced ovarian cancer International Federation of Obstetrics and Gynecology II to IV inside the European Ovarian Cancer Translational Research Consortium-OVCAD. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2013;23:268–75. doi:10.1097/IGC.0b013e31827de6b9.
- [26] Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26–31. doi:10.1016/j.ygyno.2009.03.018.
- [27] Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:615–9. doi:10.1016/j.ygyno.2011.02.014.
- [28] AGO-Ovar. http://85.158.4.112/ago-ovar.de/files/ago-ovar_op.7_trust_ovar_19_synopsis_d_v02f_28.04.2016.pdf.

- [29] Greimel E, Kristensen GB, Van Der Burg MEL, Coronado P, Rustin G, Del Rio AS, et al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;131:437–44. doi:10.1016/j.ygyno.2013.08.014.
- [30] Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol* 2016;140:215–20. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.007.
- [31] Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: An analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015;33:937–43. doi:10.1200/JCO.2014.56.3106.
- [32] Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010;17:1642–8. doi:10.1245/s10434-010-0964-9.
- [33] Heitz F, Harter P, Alesina PF, Walz MK, Lorenz D, Groeben H, et al. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2016;141:264–70. doi:10.1016/j.ygyno.2016.03.015.
- [34] Harter P, Jalid S, Lorusso D. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017;35:(suppl; abstr 5500).
- [35] Bristow R, Tomacruz R, Armstrong DK, Trimble E, Montz F. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59. doi:10.1200/JCO.20.5.1248.
- [36] Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: Multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007;107:99–106. doi:10.1016/j.ygyno.2007.05.032.

-
- [37] Bristow RE, Montz FJ. Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 2001;83:39–48. doi:10.1006/gyno.2001.6344.
- [38] Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in Stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:278–87. doi:10.1006/gyno.1998.5145.
- [39] Chen SS, Bochner R. Assessment of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;20:190–5.
- [40] Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:203–9.
- [41] Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin W-CM, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003;90:390–6.
- [42] Engelen MJA, Kos HE, Willemse PHB, Aalders JG, De Vries EGE, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589–98. doi:10.1002/cncr.21616.
- [43] Gerestein CG, Burger CW. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009;46:102–9. doi:10.1016/j.ejca.2009.10.017.
- [44] Guidozi F, Ball JH. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:326–30. doi:10.1006/gyno.1994.1142.
- [45] Heintz AP, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse LD. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986;67:783–8.
- [46] Michel G, De Iaco P, Castaigne D, El-Hassan MJ, Lobreglio R, Lhommé C, et al. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:9–15.
- [47] Piver MS, Baker T. The potential for optimal (less than or equal to 2 cm) cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma at a tertiary medical center: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1986;24:1–8.

- [48] Suzuki M, Ohwara M, Sekiguchi I, Sato I. Radical cytoreductive surgery combined with platinum-carboplatin and cisplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:54–60.
- [49] Ataseven B, Du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 2015;138:560–5. doi:10.1016/j.ygyno.2015.07.005.
- [50] AlHilli M, Langstraat C, Tran C, Martin J, Weaver A, McGree M, et al. Risk Factors and Indications for 30-Day Readmission After Primary Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:193–202. doi:10.1097/IGC.0000000000000339.Risk.
- [51] Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197. doi:10.1016/j.ajog.2007.10.495.
- [52] Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011;120:23–8. doi:10.1016/j.ygyno.2010.09.010.
- [53] Bristow RE, Karlan BY, Chi DS. *Surgery for Ovarian Cancer, Third Edition*. CRC Press; 2015.
- [54] Soo Hoo S, Marriott N, Houlton A, Nevin J, Balega J, Singh K, et al. Patient-Reported Outcomes after Extensive (Ultraradical) Surgery for Ovarian Cancer: Results from a Prospective Longitudinal Feasibility Study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25. doi:10.1097/IGC.0000000000000551.
- [55] Iyer R, Gentry-Maharaj A, Nordin A, Burnell M, Liston R, Manchanda R, et al. Predictors of complications in gynaecological oncological surgery: A prospective multicentre study (UKGOSOC - UK gynaecological oncology surgical outcomes and complications). *Br J Cancer* 2015;112:475–84. doi:10.1038/bjc.2014.630.
- [56] du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16:7–12. doi:10.1093/annonc/mdi961.

-
- [57] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194–200. doi:10.1200/JCO.2003.02.153.
- [58] Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC, et al. Safety and Efficacy of Low Anterior *en Bloc* Resection as Part of Cytoreductive Surgery for Patients with Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2016;83:115–20. doi:10.1006/gyno.2001.6353.
- [59] Bookman MA, Okamoto A, Stuart G, Yanaihara N, Aoki D, Bacon M, et al. Harmonising clinical trials within the Gynecologic Cancer InterGroup: Consensus and unmet needs from the Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Ann Oncol* 2017;28:viii30-viii35. doi:10.1093/annonc/mdx449.
- [60] Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries. *Cancer Res* 1994;54:276–80.
- [61] Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Bevacizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:995–6. doi:10.1038/nrd1583.
- [62] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473–83. doi:10.1056/NEJMoa1104390.
- [63] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484–96. doi:10.1056/NEJMoa1103799.
- [64] Oza AM, Perren TJ, Swart AM, Schröder W, Pujade-Lauraine E, Havsteen H, et al. ICON7: Final overall survival results in the GCIg phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:S4. doi:DOI: 10.1016/S0959-8049(13)70070-4.
- [65] du Bois A, Sehouli J, Meier W, Kurzeder C, Wagner U, Pfisterer J. Bevacizumab in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms 2011:1–3.
- [66] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16:928–36. doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8.

- [67] Du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, Del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3374–81. doi:10.1200/JCO.2014.55.7348.
- [68] du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:78–89. doi:10.1016/S1470-2045(15)00366-6.
- [69] Ray-Coquard, Cibula, Mirza, Reuss, Ricci, Colombo, Zabernigg, Goffin, Gonzalez- Martin, Ottevanger, Baumann, Bjørge, Lesoin, Burges, Rosenberg, Gropp-Meier, Harrela, Harter, Merger du B. Abstract ESGO 2017 : AGO-OVAR 12 : A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED GCIG / ENGOT-INTERGROUP PHASE III TRIAL WITH CHEMOTHERAPY + / - NINTEDANIB FOR ADVANCED OVARIAN CANCER : OVERALL SURVIVAL RESULTS *Aims AGO-OVAR12 study investigated the value of Nintedanib* 2017:16–7.
- [70] Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol* 2016;140:457–62. doi:10.1016/j.ygyno.2016.01.022.
- [71] Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35:1103–11. doi:10.1200/JCO.2016.71.0632.
- [72] Gerestein CG, Damhuis RAM, Vries M De, Reedijk A, Burger CW, Kooi GS. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:2799–803. doi:10.1016/j.ejca.2009.06.004.
- [73] Benedetti P, Di V, Fischetti M, Casorelli A, Perniola G, Musella A, et al. Gynecologic Oncology Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer : Analysis and management of complications in upper abdominal surgery 2015;137:406–11. doi:10.1016/j.ygyno.2015.03.043.
- [74] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

-
- [75] Clavien P a, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187–96. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- [76] Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111:518–26. doi:1598671.
- [77] Thrall MM, Goff B a, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol* 2011;118:537–47. doi:10.1097/AOG.0b013e31822a6d56.
- [78] de Marco MF, Janssen-Heijnen MLG, Van Der Heijden LH, Coebergh JWW. Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stagea population-based study. *Eur J Cancer* 2000;36:95–9. doi:10.1016/S0959-8049(99)00221-X.
- [79] Grose D, Morrison DS, Devereux G, Jones R, Sharma D, Selby C, et al. The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2015;87:186–92. doi:10.1016/j.lungcan.2014.11.012.
- [80] Kang S, Kim HS, Kim W, Kim JH, Kang SH, Han I. Comorbidity is independently associated with poor outcome in extremity soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Surg* 2015;7:120–30. doi:10.4055/cios.2015.7.1.120.
- [81] Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Verheij CDGW, Houterman S, Repelaer Van Driel OJ, Coebergh JWW. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:615–23. doi:10.1002/bjs.4913.
- [82] Peters TTA, Langendijk JA, Plaat BEC, Wedman J, Roodenburg JLN, van Dijk BAC, et al. Co-morbidity and treatment outcomes of elderly pharyngeal cancer patients: a matched control study. *Oral Oncol* 2011;47:1159–64. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.08.004.
- [83] Marventano S, Grosso G, Mistretta A, Bogusz-Czerniewicz M, Ferranti R, Nolfo F, et al. Evaluation of four comorbidity indices and Charlson comorbidity index adjustment for colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:1159–69. doi:10.1007/s00384-014-1972-1.
- [84] Noer MC, Sperling C, Christensen IJ, Nielsen MLS, Lidegaard Ø, Høgdall C. Comorbidity is an independent prognostic factor in women with uterine corpus cancer: A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:325–34. doi:10.1111/aogs.12338.

- [85] Sperling C, Noer MC, Christensen IJ, Nielsen MLS, Lidegaard O, Høgdall C. Comorbidity is an independent prognostic factor for the survival of ovarian cancer: A Danish register-based cohort study from a clinical database. *Gynecol Oncol* 2013;129:97–102. doi:10.1016/j.ygyno.2012.12.039.
- [86] Tetsche MS, Dethlefsen C, Pedersen L, Sorensen HT, Norgaard M. The impact of comorbidity and stage on ovarian cancer mortality: a nationwide Danish cohort study. *BMC Cancer* 2008;8:31. doi:10.1186/1471-2407-8-31.
- [87] Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Med Care* 1998;36:8–27. doi:10.1097/00005650-199801000-00004.
- [88] van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care* 2009;47:626–33. doi:10.1097/MLR.0b013e31819432e5.
- [89] Havlik RJ, Long S, Edwards B, Yancik R, RL. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994;74:2101.
- [90] Yancik R, Havlik RJ, Wesley MN, Ries L, Long S, Rossi WK, et al. Cancer and comorbidity in older patients: A descriptive profile. *Ann Epidemiol* 1996;6:399–412. doi:10.1016/S1047-2797(96)00063-4.
- [91] Piccirillo JF. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. *Jama* 2004;291:2441. doi:10.1001/jama.291.20.2441.
- [92] Yancik R, Ershler W, Satariano W, Hazzard W, Cohen HJ, FL. Report of the National Institute on Aging Task Force on Comorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:275–80. doi:10.1016/j.str.2010.08.012.Structure.
- [93] Charlson, ME; Pompei, P; Ales K et al. Prognostic comorbidity in longitudinal studies 1987;40:373-83. doi:0021-9681/87.
- [94] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold G. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47. doi:10.1016/0895-4356(94)90129-5.
- [95] Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45:613–9. doi:10.1016/0895-4356(92)90133-8.

-
- [96] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676–82. doi:10.1093/aje/kwq433.
- [97] Ather MH, Nazim SM. Impact of Charlson’s comorbidity index on overall survival following tumor nephrectomy for renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2010;42:299–303. doi:10.1007/s11255-009-9636-8.
- [98] Ening G, Osterheld F, Capper D, Schmieder K, Brenke C. Charlson comorbidity index: an additional prognostic parameter for preoperative glioblastoma patient stratification. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1131–7. doi:10.1007/s00432-014-1907-9.
- [99] Robbins JR, Gayar OH, Zaki M, Mahan M, Buekers T, Elshaikh MA. Impact of Age-Adjusted Charlson Comorbidity score on outcomes for patients with early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:593–7. doi:10.1016/j.ygyno.2013.10.007.
- [100] Suidan RS, Leitao MM, Zivanovic O, Gardner GJ, Long Roche KC, Sonoda Y, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:246–51. doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.034.
- [101] Grossman R, Mukherjee D, Chang DC, Bennett R, Brem H, Olivi A, et al. Preoperative Charlson Comorbidity Score Predicts Postoperative Outcomes Among Older Intracranial Meningioma Patients. *World Neurosurg* 2017;75:279–85. doi:10.1016/j.wneu.2010.09.003.
- [102] Tian Y, Xu B, Yu G, Li Y, Liu H. Age-adjusted charlson comorbidity index score as predictor of prolonged postoperative ileus in patients with colorectal cancer who underwent surgical resection 2017;8:20794–801.
- [103] Haroon N, Nadeem M, Mh A. Age Adjusted Charlson Comorbidity Index : Predictor of 90-Day Mortality after Radical Cystectomy 2016;1:1–6. doi:10.15744/2455-7617.1.204.
- [104] Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, Weaver AL, Aletti G, Bakkum-Gamez JN, et al. Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak. *Gynecol Oncol* 2013;130:213–8. doi:10.1016/j.ygyno.2013.04.002.

- [105] Heitz F, Ognjenovic D, Harter P, Kommos S, Ewald-Riegler N, Haberstroh M, et al. Abdominal wall metastases in patients with ovarian cancer after laparoscopic surgery: incidence, risk factors, and complications. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:41–6. doi:10.1111/IGC.0b013e3181c443ba.
- [106] Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, Doesburg WH, Schijf CP. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;60:233–7. doi:10.1006/gyno.1996.0031.
- [107] Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: A study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:776–9. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.00135.x.
- [108] Ndofor BT, Soliman PT, Schmeler KM, Nick AM, Frumovitz M, Ramirez PT. Rate of Port-Site Metastasis Is Uncommon in Patients Undergoing Robotic Surgery for Gynecological Malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:936–40. doi:10.1097/IGC.0b013e3182174609.
- [109] Van Den Tillaart SAHM, Schoneveld A, Peters IT, Trimbos JBM, Van Hylckama Vlieg A, Fleuren GJ, et al. Abdominal scar recurrences of cervical cancer: Incidence and characteristics: A case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1031–40. doi:10.1111/IGC.0b013e3181db5153.
- [110] Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol* 2008;111:431–7. doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.024.
- [111] Prat J. Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Cancer* 2015;121:3452–4. doi:10.1002/cncr.29524.
- [112] Paik ES, Lee Y-Y, Lee E-J, Choi CH, Kim T-J, Lee J-W, et al. Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58:124–34. doi:10.5468/ogs.2015.58.2.124.
- [113] Eitan R, Levine DA, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Huh JN, Franklin CC, et al. The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;103:1397–401. doi:10.1002/cncr.20920.

- [114] Choi HK, Law WL, Ho JWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: Analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1719–25. doi:10.1007/s10350-006-0703-2.
- [115] Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202:439–44. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.019.
- [116] McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102:462–79. doi:10.1002/bjs.9697.
- [117] Vasiliu ECZ, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery 2015:319–26.
- [118] Panagiotis Taflampas, Manousos Christodoulakis DDT. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer : Facts , obscurity , and fiction Key words. *Surg Today* 2009;39:183–8.
- [119] Koch-institut R. Prävalenz , Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland – Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance 2017;2:105–29. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-050.
- [120] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. *Epidemiol Bull* 2011:14.

7 Anhang

Publikationen 1-5: Abstracts der Artikel wie veröffentlicht

Eigenanteil Publikationen Annett Kahl

Danksagung

Impact of Abdominal Wall Metastases on Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer

Beyhan Ataseven, MD,* Andreas du Bois, PhD, MD,* Philipp Harter, MD,* Sonia Prader, MD,*
Christoph Grimm, MD,*† Christian Kurzeder, MD,* Stephanie Schneider, MD,*
Sebastian Heikaus, MD,‡ Anett Kahl, MD,* Alexander Traut, MD,* and Florian Heitz, MD*

Objective: Epithelial ovarian cancer (EOC) patients with the presence of abdominal wall metastasis (AWM) are categorized as stage International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) IVB, irrespective of other biologic factors or preceding invasive intervention before final surgery. We evaluated the impact of AWM on patients' overall survival (OS).

Patients and Methods: In this exploratory study, 634 consecutive patients with advanced EOC treated in our center from 2000 to 2014 were included. Patients were categorized into FIGO IIIC (n = 308), FIGO IVB AWM only (n = 86), and FIGO IV others (metastases other than AWM, n = 240). Clinicopathological parameters and survival data were extracted from our prospectively maintained tumor registry. Survival analyses were calculated using Kaplan-Meier method and Cox regression models.

Results: In 75 (87.2%) of 86 cases, AWM was seen after a preceding intervention, and only in 12.7%, the deposits were spontaneously established. The median OS in patients with stage FIGO IIIC, FIGO IVB AWM only, and FIGO IV others was 37, 58, and 25 months ($P < 0.001$), respectively. Patients with FIGO IVB AWM only had a significantly better OS than patients with FIGO IV others ($P < 0.001$). The numeric longer OS of patients with FIGO IVB AWM only compared with patients with FIGO IIIC was not statistically significant ($P = 0.151$). In multivariate analysis considering all confounding factors including residual disease, OS of patients with FIGO IIIC did not differ from patients with FIGO AWM only (hazard ratio, 0.84; 95% confidence interval, 0.56–12.26; $P = 0.398$).

Conclusions: Most AWM are acquired after preceding intervention (puncture or laparoscopy). Prognosis of patients with AWM as the only site of distant metastasis is superior compared with other stage FIGO IV patients. Therefore, up-staging of patients only because of AWM to FIGO IVB may be questioned. A revision/clarification of the FIGO classification system should be considered to avoid unnecessary stigmatization of patients and to classify these patients more appropriately according to prognosis.

Key Words: Abdominal wall metastasis, Epithelial ovarian cancer, Overall survival

Received April 6, 2016, and in revised form June 30, 2016.

Accepted for publication July 17, 2016.

(*Int J Gynecol Cancer* 2016;00: 00–00)

*Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Evangelische Huysens-Stiftung, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; †Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Comprehensive Cancer Center Vienna, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; and ‡Center for Pathology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Beyhan Ataseven, MD, Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Evangelische Huysens-Stiftung, Henricistrasse, 92 45136 Essen, Germany. E-mail: b.ataseven@kliniken-essen-mitte.de.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citation appears in the printed text and is provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.ijgc.net). The authors declare no conflicts of interest.

Copyright © 2016 by IGCS and ESGO
ISSN: 1048-891X
DOI: 10.1097/IGC.0000000000000826

Prognostic Impact of Port-Site Metastasis After Diagnostic Laparoscopy for Epithelial Ovarian Cancer

Beyhan Ataseven, MD¹, Christoph Grimm, MD^{1,2}, Philipp Harter, MD¹, Sebastian Heikau, MD³, Florian Heitz, MD¹, Alexander Traut, MD¹, Sonia Prader, MD¹, Annett Kahl, MD¹, Stefanie Schneider, MD¹, Christian Kurzeder, MD¹, and Andreas du Bois, MD, PhD¹

¹Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Evangelische Huysens-Stiftung, Essen, Germany; ²Department of General Gynecology and Gynecologic Oncology, Comprehensive Cancer Center Vienna – Gynecologic Cancer Unit, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ³Kliniken Essen Mitte, Center for Pathology, Essen, Germany

ABSTRACT

Background. This study was designed to evaluate the prevalence, morbidity, and prognostic impact of port-site metastasis (PSM) in patients with epithelial ovarian cancer (EOC) undergoing laparoscopy before subsequent primary debulking surgery (PDS).

Methods. All consecutive patients treated between 2000 and 2014, who had a laparoscopy followed by PDS, were extracted from our prospectively maintained database. All patients with histological examination of port-sites were included in this unicentric exploratory analysis.

Results. A total of 250 (25.5 %) of 982 patients with EOC underwent laparoscopy before PDS. Port-site resection was performed in those 214 (85.6 %) patients in whom a complete or almost complete resection with residuals ≤ 1 cm was achieved. Median interval between laparoscopy and PDS was 25 days. PSM was detected in 100 of 214 patients (46.7 %). Risk factors for PSM were higher tumor stage (odds ratio [OR] 13.5, 95 % confidence interval [CI] 2.9–62.0, $p = 0.04$), positive lymph node status (OR 3.0, 95 % CI 1.3–6.7, $p = 0.009$), and ascites >500 mL (OR 3.9, 95 % CI 1.5–10.0, $p = 0.005$). Wound healing disorders and postoperative morbidity were significantly higher

in patients with PSM (Clavien–Dindo Classification grade 3–5: 41.0 vs. 14.9 %, $p < 0.001$). However, multivariate Cox-regression models did not identify PSM as independent prognostic factor.

Conclusions. The prevalence of PSM after laparoscopy in EOC patients is considerably high. PSM had no impact on survival; however, PSM were associated with more post-operative complications and a higher surgical treatment burden. This should be balanced with the expected benefit when laparoscopy is considered for the management of EOC.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:[10.1245/s10434-016-5415-9](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5415-9)) contains supplementary material, which is available to authorized users.

© Society of Surgical Oncology 2016

First Received: 22 April 2016

B. Ataseven, MD

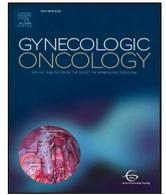
e-mail: b.ataseven@kliniken-essen-mitte.de

Published online: 12 July 2016



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

The revised 2014 FIGO staging system for epithelial ovarian cancer: Is a subclassification into FIGO stage IVA and IVB justified?

Beyhan Ataseven^{a,*}, Philipp Harter^a, Christoph Grimm^{a,b}, Florian Heitz^a, Sebastian Heikaus^c, Alexander Traut^a, Annett Kahl^a, Christian Kurzeder^a, Sonia Prader^a, Andreas du Bois^a

^a Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Evangelische Huysens-Stiftung, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

^b Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Comprehensive Cancer Center Vienna, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

^c Center for Pathology, Kliniken Essen-Mitte, Am Deimelsberg 34, 45276 Essen, Germany

HIGHLIGHTS

- Current FIGO classification envisages a subclassification of stage IV in IVA and IVB.
- Prognostic impact of subclassification in stage IVA and IVB was evaluated.
- Revised FIGO IV subclassification did not add additional prognostic information.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2016

Received in revised form 15 May 2016

Accepted 17 May 2016

Available online xxxx

Keywords:

New FIGO classification

Stage IV epithelial ovarian cancer

Overall survival

ABSTRACT

Objective. The revised 2014 FIGO staging system for epithelial ovarian cancer (EOC) included many changes of the previous system, particularly dividing FIGO stage IV in two subgroups. We evaluated if classifying patients with EOC in FIGO stage IVA and IVB has any prognostic implication.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

Patients and methods

We analyzed our prospectively maintained institutional database for primary EOC and included only consecutive FIGO stage IV patients treated between 2000 and 2014. Patients were classified in two cohorts: FIGO IVA and FIGO IVB. Patients with abdominal-wall-metastasis after laparoscopy as the only manifestation of distant metastasis were excluded. Survival analyses included the Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox proportional hazards models.

Results

In total, 240 consecutive patients with FIGO stage IV disease were identified. According to the new classification 102 (42.5%) and 138 (57.5%) patients were classified into FIGO IVA and FIGO IVB,

respectively. In 45 of 138 (32.6%) patients with FIGO stage IVB at least two or more metastatic manifestations each of them defining stage FIGO IV were detected. Median overall survival was 25 and 28 in FIGO IVA and IVB ($p = 0.299$), respectively. In multivariate analysis, only performance status, lymph node status, ascites volume and residual tumor after surgery, but not FIGO stage IV subgroups were significantly associated with overall survival.

Conclusion

In the present analysis, the revised FIGO system for stage IV did not add prognostic information for patients with FIGO IVA or FIGO IVB challenging this particular part of the new FIGO system.

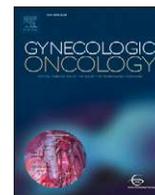
* Corresponding author at: Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Evangelische Huysens-Stiftung, Henricistrasse 92, 45136 Essen, Germany.

E-mail address: b.ataseven@kliniken-essen-mitte.de (B. Ataseven).



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery



Christoph Grimm^{a,b,*}, Philipp Harter^a, Pier F. Alesina^c, Sonia Prader^a, Stephanie Schneider^a, Beyhan Ataseven^a, Beate Meier^c, Violetta Brunkhorst^d, Jakob Hinrichs^c, Christian Kurzeder^a, Florian Heitz^a, Annett Kahl^a, Alexander Traut^a, Harald T. Groeben^d, Martin Walz^c, Andreas du Bois^a

^a Department of Gynecology & Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

^b Department of General Gynecology and Gynecologic Oncology, Gynecologic Cancer Center, Comprehensive Cancer Center Vienna, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

^c Department of Visceral Surgery, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

^d Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

HIGHLIGHTS

- Anastomotic leakage (AL) rate after debulking surgery with bowel resection was 6.9%.
- Rectosigmoid resection seems to be associated with the highest rate of AL.
- Multiple bowel resections led to a slight but not significant increase in AL rate.
- We were not able to identify predictive factors for AL.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 March 2017

Received in revised form 3 June 2017

Accepted 6 June 2017

Available online 10 June 2017

Keywords:

Anastomotic leakage

Bowel resection

Debulking surgery

Epithelial ovarian cancer

ABSTRACT

Objective. To identify risk factors for anastomotic leakage (AL) in patients undergoing primary advanced ovarian cancer surgery and to evaluate the prognostic implication of AL on overall survival in these patients.

Methods. We analyzed our institutional database for primary EOC and included all consecutive patients treated by debulking surgery including any type of full circumferential bowel resection beyond appendectomy between 1999 and 2015. We performed logistic regression models to identify risk factors for AL and log-rank tests and Cox proportional hazards models to evaluate the association between AL and survival.

Results. AL occurred in 36/800 (4.5%; 95% confidence interval [3%–6%]) of all patients with advanced ovarian cancer and 36/518 (6.9% [5%–9%]) patients undergoing bowel resection during debulking surgery. One hundred fifty-six (30.1%) patients had multiple bowel resections. In these patients, AL rate per patient was only slightly higher (9.0% [5%–13%]) than in patients with rectosigmoid resection only (6.9% [4%–10%]), despite the higher number of anastomosis. No independent predictive factors for AL were identified. AL was independently associated with shortened overall survival (HR 1.9 [1.2–3.4], $p = 0.01$).

Conclusion. In the present study, no predictive pre- and/or intraoperative risk factors for AL were identified. AL rate was mainly influenced by rectosigmoid resection and only marginally increased by additional bowel resections.

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

* Corresponding author at: Department of General Gynecology and Gynecologic Oncology, Gynecologic Cancer Center, Comprehensive Cancer Center Vienna, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail address: christoph.grimm@muv.ac.at (C. Grimm).

¹ This work is one of the thesis papers of his ESGO fellowship program which he completed in Essen, Germany.

Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer

Annett Kahl, MD¹, Andreas du Bois, MD, PhD¹, Philipp Harter, MD, PhD¹, Sonia Prader, MD¹, Stephanie Schneider, MD¹, Florian Heitz, MD¹, Alexander Traut, MD¹, Pier Francesco Alesina, MD², Beate Meier, MD², Martin Walz, MD, PhD², Annette Brueckner, MD³, Harald-Thomas Groeben, MD, PhD³, Violeta Brunkhorst, MD³, Sebastian Heikaus, MD, PhD⁴, and Beyhan Ataseven, MD, PhD¹

¹Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Evangelische Huysens-Stiftung, Essen, Germany; ²Department of Visceral Surgery, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; ³Center for Pathology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; ⁴Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

ABSTRACT

Background. We evaluated the prognostic impact of the age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on both postoperative morbidity and overall survival (OS) in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) treated at a tertiary gynecologic cancer center.

Patients and Methods. Exploratory analysis of our prospectively documented tumor registry was performed. Data of all consecutive patients with stage IIIB–IV ovarian cancer who underwent primary cytoreductive surgery (PDS) from January 2000 to June 2016 were analyzed. Patients were divided into three groups, based on their ACCI: low (0–1), intermediate (2–3), and high (≥ 4), and postoperative surgical complications were graded according to the Clavien–Dindo classification (CDC). The Fisher's exact test, log-rank test, and Cox regression models were used to investigate the predictive value of the ACCI on postoperative complications and OS.

Results. Overall, 793 consecutive patients were identified; 328 (41.4%) patients were categorized as low ACCI, 342 (43.1%) as intermediate ACCI, and 123 (15.5%) as high

ACCI. A high ACCI was significantly associated with severe postoperative complications (CDC 3–5; odds ratio 3.27, 95% confidence interval 1.97–5.43, $p < 0.001$). Median OS for patients with a low, intermediate, or high ACCI was 50, 40, and 23 months, respectively ($p < 0.001$), and the ACCI remained a significant prognostic factor for OS in multivariate analysis ($p = 0.001$). The same impact was observed in a sensitivity analysis including only those patients with complete tumor resection.

Conclusion. The ACCI is associated with perioperative morbidity in patients undergoing PDS for EOC, and also has a prognostic impact on OS. The potential role of the ACCI as a selection criteria for different therapy strategies is currently under investigation in the ongoing, prospective, multicenter AGO-OVAR 19 trial.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:[10.1245/s10434-017-6079-9](https://doi.org/10.1245/s10434-017-6079-9)) contains supplementary material, which is available to authorized users.

© Society of Surgical Oncology 2017

First Received: 5 July 2017

B. Ataseven, MD, PhD
e-mail: b.ataseven@kliniken-essen-mitte.de

Published online: 05 September 2017

Eigenanteil von Annett Kahl an den Publikationen

| Veröffentlichung | Konzeption der Arbeit | Datenerfassung | Erstellen von Tabellen/Abbildungen | Datenanalyse und -interpretation | Verfassen der Publikation | Korrektur der Publikation | Finale Fertigstellung der Publikation |
|--|-----------------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| 1: Impact of abdominal wall metastases on prognosis in epithelial ovarian cancer | | x | x | x | | | |
| 2: Prognostic impact of port-site metastasis after diagnostic laparoscopy for epithelial ovarian cancer | | x | x | x | | | |
| 3: The revised 2014 FIGO staging system for epithelial ovarian cancer: Is a subclassification into FIGO stage IVA and IVB justified? | | x | x | x | | | |
| 4: The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery | | x | x | x | | | |
| 5: The prognostic value of the Age-Adjusted Charlson-Comorbidity-Index (ACCI) on short and long term outcome in patients with advanced primary epithelial ovarian cancer | x | x | x | x | x | x | x |

Danksagung

Um niemanden zu vergessen möchte ich ein ungeheuer großes Dankeschön all denen sagen, die in der Zeit meiner Promotion stets so viel Geduld aufbringen mussten.

Im Besonderen:

Mein Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Beyhan Ataseven, die mir stets Hilfestellung geboten hat und mich in meinem wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt, motiviert und vorangetrieben hat. Sie musste wirklich sehr viel Geduld mit mir haben beim Promovieren, Publizieren und auch beim Vorbereiten von Vorträgen.

Ich danke Prof. Dr. Dr. h.c. du Bois für die Unterstützung in der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit, die ich in meiner Tätigkeit als Ärztin in seiner Klinik erhalte.

Für eine gute wissenschaftliche Zusammenarbeit und für das Ermöglichen meiner Promotion danke ich auch Prof. Dr. Mahner.

Die vielen statistischen Berechnungen hat Herr Alexander Traut mit sehr viel Ruhe und Geduld durchgeführt, dafür danke ich ihm.

Für eine geduldige, kollegiale Zusammenarbeit danke ich allen Autoren und Koautoren der wissenschaftlichen Publikationen an denen ich bisher mitarbeiten durfte.

Danke an alle geduldigen Leser für die großen und kleinen Anregungen und Anmerkungen zu meiner Arbeit.

Am geduldigsten waren jedoch meine Familie und meine Freunde. Sie mussten viele Stunden auf mich verzichten, aber sie haben mich dennoch in meinem Vorhaben stets unterstützt, mich begleitet und mir gut zugesprochen.

An dieser Stelle möchte ich von Herzen meinen beiden Männern danken, denn sowohl mein Mann als auch mein Sohn haben mich sicherlich am meisten entbehrt und ermutigt.

