

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde des  
Klinikums rechts der Isar

**Inzidenz und Prädiktoren von Chemotherapie-  
Modifikationen und deren Einfluss auf das Überleben  
bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom**

Sandra Hatsy

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Christine Brambs  
2. apl. Prof. Dr. Katharina S. Götze

Die Dissertation wurde am 08.10.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.03.2021 angenommen.

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Einleitung .....	6
1.1. Allgemeines zum Ovarialkarzinom .....	6
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie .....	6
1.1.2. Histologische Klassifikation .....	7
1.1.3. Stadieneinteilung nach FIGO – alt und neu.....	11
1.1.4. Risikofaktoren und protektive Faktoren.....	14
1.1.5. Symptomatik und Diagnostik .....	17
1.1.6. Vorsorge .....	18
1.2. Therapie des primären Ovarialkarzinoms .....	18
1.2.1. Operation .....	18
1.2.2. Die systemische Primärtherapie .....	19
1.2.3. Die systemische Rezidivtherapie .....	20
1.2.4. Nebenwirkungen der Chemotherapie .....	21
1.3. Bedeutung des Doktorarbeitsthemas .....	21
1.4. Fragestellungen der Promotion.....	23
2. Material und Methoden .....	24
2.1. Patientinnen .....	24
2.2. Statistische Analyse .....	26
3. Ergebnisse.....	27
3.1. Patientencharakteristik .....	27
3.1.1. Alter .....	27
3.1.2. BMI .....	27
3.2. Tumorcharakteristik .....	27
3.3. Chemotherapie .....	29
3.3.1. Nebenwirkungen der Chemotherapie .....	29
3.3.2. Häufigkeit der Chemotherapie-Modifikationen.....	30
3.3.3. Zeitraum zwischen Operation und CTX-Modifikation .....	33
3.4. Angiogenese-Inhibitoren .....	33
3.5. Signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne CTX-Modifikation.....	34
3.5.1. Alter bei Diagnosestellung .....	34
3.5.2. Postoperativer Residualtumor.....	34

3.5.3.	Komorbiditäten .....	36
3.5.4.	Nebenwirkungen (NW) der Chemotherapie.....	37
3.5.5.	Prädiktoren einer Chemotherapie-Modifikation .....	40
3.6.	Signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen der CTX- Modifikations-Gruppen .....	42
3.6.1.	Komorbiditäten .....	42
3.6.2.	Nebenwirkungen der Chemotherapie .....	43
3.7.	Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier .....	44
3.7.1.	Das Patientenkollektiv .....	44
3.7.2.	Patientinnen mit und ohne CTX-Modifikation im Vergleich .....	46
3.7.3.	Patientinnen unterschiedlicher CTX-Modifikationen im Vergleich ..	48
3.8.	Prognosefaktoren .....	51
3.8.1.	Gesamtüberleben .....	51
3.8.2.	Progressionsfreies Überleben .....	53
4.	Diskussion .....	55
4.1.	Effekte der Chemotherapie-Modifikationen auf das Überleben.....	55
4.1.1.	Die Rolle von Zyklusverschiebungen.....	55
4.1.2.	Der Einfluss von Dosismodifikationen .....	57
4.1.3.	Die Rolle des frühzeitigen Abbruchs der Chemotherapie .....	60
4.2.	Prädiktoren der Chemotherapie-Modifikationen .....	61
4.2.1.	Thrombosen und Embolien.....	61
4.2.2.	Hämatologische Nebenwirkungen.....	62
4.2.3.	Gastrointestinale Nebenwirkungen .....	65
4.2.4.	Residualtumor.....	66
4.2.5.	Psychische Vorerkrankungen .....	66
4.3.	Prognosefaktoren .....	67
4.3.1.	Tumorbezogene Prognosefaktoren .....	67
4.3.2.	Patientenbezogene Prognosefaktoren .....	73
4.3.3.	Umweltbezogene Prognosefaktoren .....	74
4.4.	Schwächen und Limitationen der Arbeit.....	75
4.5.	Ausblick.....	76
5.	Zusammenfassung .....	80
6.	Literaturverzeichnis .....	82
7.	Abbildungsverzeichnis .....	100
8.	Tabellenverzeichnis.....	101

9.	Danksagung .....	103
10.	Eidesstattliche Erklärung .....	104

**Abkürzungsverzeichnis**

ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast cancer gene
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CTX	Chemotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FIGO	Internationale Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G	Grading
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GOG	Gynecologic Oncology Group
HBOC	Hereditary breast ovarian cancer syndrome
HET	Hormonersatztherapie
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome
HR	Hazard Ratio
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IBM	International Business Machines Corporation
JGOG	Japanese Gynecologic Oncology Group
KI	Konfidenzintervall
LION	Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms

MITO	Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer
NW	Nebenwirkung(en)
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PFS	Progression free survival
R	Residualtumor
RR	Relatives Risiko
SCS	Surgical Complexity Score
Sig.	Signifikanz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
VE	Vorerkrankung(en)
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## 1.1. Allgemeines zum Ovarialkarzinom

### 1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das Ovarialkarzinom liegt weltweit an siebter Stelle in der Rangfolge der Krebserkrankungen der Frau (Reid et al. 2017). In Deutschland ist es mit einem Anteil von 3,3% an allen bösartigen Neubildungen der Frauen nach dem Endometriumkarzinom der zweithäufigste maligne Genitaltumor. Jährlich erkranken hierzulande rund 7.000-8.000 Frauen, was einer altersstandardisierten Neuerkrankungsrate von 12 pro 100.000 entspricht (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015). Damit gehört Deutschland zu den Ländern mit der höchsten Inzidenz, denn am häufigsten findet man das Ovarialkarzinom unter der kaukasischen Bevölkerung Nordamerikas und in Zentral- und Osteuropa. Im Gegensatz dazu ist der Eierstockkrebs in den afrikanischen Ländern und besonders in Asien mit einer Inzidenz von  $\leq 3$  pro 100.000 Frauen sehr viel seltener (Reid et al. 2017; Breckwoldt et al. 2007).

Die Mortalität des Ovarialkarzinoms ist mit knapp 6.000 Todesfällen jährlich hoch, was einer altersstandardisierten Sterberate von rund acht pro 100.000 Frauen entspricht (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015). Der Eierstockkrebs ist für 5,6% aller Krebstodesfälle des weiblichen Geschlechts verantwortlich und stellt somit nach dem Mammakarzinom die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

Statistisch erkrankt eine von 73 Frauen im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom beträgt rund 1,6% (Fehm et al. 2013).

Mehr als 90% der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, während 5 bis 10% genetisch bedingt sind. Dabei spielen vor allem Mutationen der BRCA1 und BRCA2-Gene (eng. Breast Cancer Gene) eine wichtige Rolle. Bei einer BRCA1-Mutation erhöht sich das Lebenszeit-Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom auf 44%, bei einer Mutation im BRCA2-Gen beträgt das kumulative Krebsrisiko rund 17% (Kuchenbaecker et al. 2017).

Die Ätiologie des Eierstockkrebses ist noch nicht ausreichend geklärt. Nach der Theorie von Cramer und Welch (1983) liegt der Ursprung des Ovarialkarzinoms in der Bildung von Einschlusszysten durch Einstülpung des ovariellen Oberflächenepithels in das darunterliegende Stroma. Durch darauffolgende hormonstimulierte Prozesse wie Proliferation, Metaplasie und maligne Transformation des eingestülpten Epithels könnten die Karzinome aus den jeweils unterschiedlichen Zelltypen (serös, muzinös, klarzellig, endometrioid, transitionell) entstehen.

Auch wenn diese Meinung nach wie vor weit verbreitet ist, gibt es in der Zwischenzeit viele weitere Theorien über die Entwicklung des Eierstockkrebses. Eine andere Hypothese ist, dass die malignen Zellen des Ovarialkarzinoms, genauso wie jene des Tuben- und Peritonealkarzinoms, ihren Ursprung in embryonalen Überresten der Müller'schen Gänge nehmen könnten (Dubeau 2008; Cobb et al. 2015). Dadurch hätten all jene Karzinome dasselbe Ursprungsgewebe, was die bisherige Ansicht von komplett unterschiedlichen Tumoren von Ovar, Tube und Peritoneum mit organspezifischer Karzinogenese in Frage stellt.

Ferner wird der Ursprung des Ovarialkarzinoms in Vorläuferläsionen der Tube diskutiert (Piek et al. 2003). Demnach könnten sich am Fimbrien-tragenden Ende des Eileiters intraepitheliale Karzinome bilden, die sich in das Ovar ausbreiten. Ebenso ist eine Dislokation von gesundem Tubenepithel in das Ovar denkbar, wodurch es durch Zystenbildung und maligne Transformation zum Ovarialkarzinom kommt (Kurman und Shih 2010).

Die „Zelle des Ursprungs“ ist bis dato also noch nicht gefunden und so bleibt die Ätiologie und Pathogenese des Ovarialkarzinoms weiterhin Teil der Forschung.

### **1.1.2. Histologische Klassifikation**

Beim Ovarialkarzinom werden anhand der histologischen Differenzierung verschiedene Subtypen unterschieden, die sich in ihrer Häufigkeit abgrenzen. Die Weltgesundheitsorganisation (eng. World Health Organization, WHO) publizierte zuletzt 2014 eine aktualisierte histologische Klassifikation der Ovarialtumore (Meinhold-Heerlein et al. 2016). Dabei rückt insbesondere bei serösen Ovarialkarzinomen die potentielle tubare Karzinogenese in den Vordergrund,

wodurch die ursprünglich geltende Auffassung der Entstehung ausschließlich aus Zellen des ovariellen Oberflächenepithels (Mesothel) abgelöst wird.

Epitheliale Ovarialkarzinome sind mit rund 90% die häufigsten malignen Tumore des Ovars (Chen et al. 2003). Nach der seit 2014 geltenden aktuellen WHO-Klassifikation werden folgende histologische Formen der Ovarialkarzinome unterschieden (Meinhold-Heerlein et al. 2015; Meinhold-Heerlein et al. 2016):

- Serös (50%)

Serös differenzierte Ovarialkarzinome sind die häufigsten und am besten erforschten Malignome des Ovars. In der neuen Klassifikation werden nach dem Graduierungssystem von Malpica et al. (2004) pathologisch, molekular und prognostisch zwei Formen unterschieden:

a) „low-grade“ (niedriggradig) serös

Diese Karzinome sind hoch differenziert und entstehen aus ursprünglich gutartigen Zystadenomen oder Borderline-Tumoren. Als Borderline-Tumore bezeichnet man definitionsgemäß Tumore mit Zeichen vermehrter Proliferation, wie beispielsweise Kernatypien oder hohe mitotische Aktivität, aber ohne invasives Wachstum (Hübner 2013). Daher nehmen sie eine Mittelstellung zwischen den benignen und eindeutig malignen Ovarialtumoren ein.

„Low-grade“ Ovarialkarzinome wachsen langsam und entwickeln sich schrittweise zu invasiven Karzinomen. Ihr träges Wachstum erstreckt sich über mehrere Jahre oder Jahrzehnte. Sie werden unter anderem mit Mutationen in den Genen KRAS, BRAF und ERBB2 assoziiert (Shih und Kurman 2004). Diese Mutationen führen durch die kontinuierliche Aktivierung einer Proteinkinase zur unkontrollierten Proliferation und zur Tumorentstehung (Vang et al. 2009).

b) „high-grade“ (hochgradig) serös

Im Gegensatz zu den niedriggradigen Karzinomen sind „high-grade“ seröse Ovarialkarzinome gering differenziert, zeigen sehr aggressives Verhalten mit rapidem Wachstum und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Typischerweise sind Mutationen in den Tumorsuppressorgenen p53 oder BRCA 1/2 zu finden (Shih und Kurman 2004). Studien zufolge entsteht ein Großteil der hochgradigen

serösen Ovarialkarzinome aus intraepithelialen Karzinomen des Eileiters (Vang et al. 2009).

- Muzinös (ca. 2,5%)

Die Zellen muzinös differenzierter Ovarialkarzinome beinhalten in unterschiedlichem Ausmaß intrazytoplasmatisches Muzin. Sie ähneln intestinalen oder endozervikalen Epithelzellen (Chen et al. 2003). Primäre Ovarialkarzinome muzinöser Differenzierung sind selten – unter Ausschluss benigner Tumoren und metastatischer Veränderungen durch Primärmalignome außerhalb der Ovarien sind geschätzt nur rund 2,5% aller Ovarialkarzinome muzinös differenziert (Brown und Frumovitz 2014). Die Prognose ist insbesondere bei fortgeschrittenen Malignomen ungünstig. Das 5-Jahres-Überleben beträgt bei Tumoren des Stadiums III rund 21%, bei solchen des Stadiums IV nur noch 9% (Chen et al. 2003). Prognostisch bedeutsam ist dabei eine häufig vorliegende Platinresistenz (Pignata et al. 2008). Während seröse Tumore in 67,7% der Fälle auf eine primäre platinhaltige Chemotherapie ansprechen, ist das Ansprechen von muzinösen Ovarialkarzinomen mit 12,5% signifikant schlechter ((Shimada et al. 2009).

- Endometrioid (20%)

Die Zellen endometrioid differenzierter Ovarialkarzinome ähneln histologisch Endometriumkarzinomzellen. Bis zu 42% dieser Karzinome sind mit einer Endometriose, 15-20% sind mit einem Endometriumkarzinom assoziiert (Tavassoli und Devilee 2003).

- Klarzellig (10%)

Diese Tumore bestehen zum großen Teil aus glykogenhaltigen Klarzellen und schuhzweckenähnlichen Zellen, den sogenannten „hobnail cells“ (Tavassoli und Devilee 2003). In 50-70% der Fälle sind sie mit Endometriose des Ovars oder Beckens assoziiert. Patientinnen mit klarzelligem malignen Ovarialtumoren haben tendenziell eine schlechtere Prognose als Frauen mit Karzinomen anderer histologischer Kategorien (Chen et al. 2003).

- Brenner Tumore (sehr selten)

In vorherigen WHO-Klassifikationen noch als „Transitionalzellige Ovarialkarzinome“ bezeichnet, ist dieser Begriff in der neuen Fassung der histologischen Einteilung verlassen worden. Brenner Tumore zeigen histologisch Ähnlichkeit zu Neoplasien ausgehend vom Epithel der ableitenden Harnwege, welches Übergangsepithel (eng. transitional epithelium) oder Urothel genannt wird. Maligne Brenner Tumore sind extrem selten – nur 5% aller Brenner Tumore weisen eine Tendenz zur malignen Entartung auf (Tavassoli und Devilee 2003). Dabei zeigen sie für gewöhnlich eine destruktive Stromainvasion und hochgradige Kernatypien (Meinhold-Heerlein et al. 2016). Trotzdem haben Patientinnen mit malignen Brenner Tumoren eine exzellente Prognose, vorausgesetzt der Tumor ist auf das Ovar begrenzt (Nasioudis et al. 2016).

- Seromuzinös (unbekannte Häufigkeit)

Diese Kategorie ist neuartig in der aktuellen Klassifikation der WHO. Einigen Studien zufolge ist die Bezeichnung „seromuzinös“ irreführend, da neben serösen und muzinösen Zellen vom endozervikalen Typ auch häufig endometrioiden, klarzellige, undifferenzierte und plattenepithelartige Bestandteile zu finden sind (Taylor und McCluggage 2015). Außerdem zeigt auch diese Entität des Ovarialkarzinoms Assoziationen mit Endometriose, wodurch sie den endometrioiden und klarzellig differenzierten Karzinomen sehr ähnlich zu sein scheinen (Kurman und Shih 2016).

- Undifferenziert (5%)

Undifferenzierte Ovarialkarzinome sind Tumore des Ovars bestehend aus Zellen, bei denen ausgeprägte Malignitätszeichen, aber keine genauere histologische Differenzierung erkennbar ist. Die Hälfte aller undifferenzierten Karzinome tritt bilateral auf und mehr als drei Viertel zeigen bei Diagnosestellung bereits eine Ausdehnung außerhalb des Beckens (Chen et al. 2003).

Diese Klassifikation bezieht sich ausschließlich auf Tumore epithelialer Abstammung (=maligne epitheliale Ovarialtumore=Ovarialkarzinome). Ovarielle Tumore anderen Ursprungs wie Keimzelltumore oder Keimstrangtumore weisen

andere histologische Gruppierungen auf und werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

### 1.1.3. Stadieneinteilung nach FIGO – alt und neu

Das Ovarialkarzinom wird nach der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) je nach Fortschreiten der Erkrankung in verschiedene Stadien eingeteilt. Im Jahr 2014 - nahezu zeitgleich zur neuen WHO-Klassifikation - wurde auch eine überarbeitete FIGO-Einteilung publiziert. Dabei werden aktuelle Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese berücksichtigt und pragmatisch das Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom einheitlich klassifiziert (Zeppernick und Meinhold-Heerlein 2014).

Im Folgenden werden sowohl die alte als auch neue Klassifikation beschrieben und gegenübergestellt (siehe Tabelle 1). Da zur vorliegenden Arbeit Analysen zu Patientendaten der Jahre 2009-2013 vorgenommen wurden, beziehen sich alle weiteren Angaben zur FIGO-Klassifikation auf die alte Version, die bis 2014 ihre Gültigkeit hatte (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2014; Prat 2015; Meinhold-Heerlein et al. 2015; Zeppernick und Meinhold-Heerlein 2014).

<b>FIGO-Klassifikation bis 2014</b>	<b>FIGO</b>	<b>FIGO-Klassifikation ab 2014</b>
Tumor auf Ovarien begrenzt	<b>I</b>	Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt
Tumor auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung	<b>Ia</b>	Tumor auf ein Ovar oder Tube begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
Tumor auf beide Ovarien begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung	<b>Ib</b>	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovar- oder Tubenoberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung

Tumor auf ein oder beide Ovarien begrenzt mit Kapselruptur und/oder Tumor an der Oberfläche und/oder maligne Zellen in Aszites oder Peritoneallavage	<b>Ic</b>	Tumor auf ein(e) Ovar/Tube oder beide Ovarien/Tuben begrenzt und eine der folgenden Situationen:
-----	<b>Ic1</b>	Kapselruptur bei der Operation
-----	<b>Ic2</b>	Kapselruptur vor der Operation oder Tumor an der Ovar- oder Tubenoberfläche
-----	<b>Ic3</b>	Nachweis maligner Zellen im Aszites oder in der Peritonealspülung
Ein Ovar oder beide Ovarien befallen mit Ausbreitung im kleinen Becken	<b>II</b>	Ein(e) Ovar/Tube oder beide Ovarien/Tuben befallen mit Ausbreitung im kleinen Becken  oder  primäres Peritonealkarzinom
Ausbreitung/Metastasierung auf Uterus und/oder Tube(n), keine malignen Zellen in Aszites oder Peritoneallavage	<b>IIa</b>	Ausbreitung/Metastasierung auf Uterus und/oder Tub(en) und/oder Ovar(ien)
Übergreifen auf das übrige Beckengewebe, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritoneallavage	<b>IIb</b>	Übergreifen auf das übrige intraperitoneale Beckengewebe
Ausbreitung im Becken (IIa oder IIb) und maligne Zellen in Aszites oder Peritoneallavage	<b>IIc</b>	-----

<p>Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien mit peritonealer (auch nur histologisch nachweisbarer) Metastasierung außerhalb des kleinen Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen (retroperitoneal gelegene pelvine, paraaortale oder inguinale Lymphknoten)</p>	<p><b>III</b></p>	<p>Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien oder Tube(n) oder primäres Peritonealkarzinom, mit zytologisch oder histologisch bestätigter Peritonealassaat außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitonealen Lymphknotenmetastasen</p>
<p>Tumor makroskopisch auf das kleine Becken begrenzt ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, aber mit histologisch gesicherter Metastasierung in viszeralem oder parietalem Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens</p>	<p><b>IIIa</b></p>	<p>Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen mit oder ohne mikroskopischen Peritonealmetastasen oberhalb des kleinen Beckens</p>
<p>-----</p>	<p><b>IIIa1</b></p>	<p>Nur positive retroperitoneale Lymphknoten (zytologisch oder histologisch verifiziert)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) Metastasen ≤ 10mm</li> <li>(ii) Metastasen &gt; 10mm</li> </ul>
<p>-----</p>	<p><b>IIIa2</b></p>	<p>Mikroskopische Peritonealmetastasen oberhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitonealen Lymphknotenmetastasen</p>
<p>Makroskopische Peritonealmetastasen ≤ 2cm im größten Durchmesser oberhalb des kleinen Beckens, keine retroperitonealen Lymphknotenmetastasen</p>	<p><b>IIIb</b></p>	<p>Makroskopische Peritonealmetastasen ≤ 2cm im größten Durchmesser oberhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitonealen Lymphknotenmetastasen</p>

Abdominale Metastasen > 2cm im Durchmesser und/oder retroperitoneale oder inguinale Lymphknotenmetastasen	<b>IIIc</b>	Makroskopische Peritonealmetastasen > 2cm im größten Durchmesser oberhalb des kleinen Beckens (einschließlich Kapselinfiltration von Leber und Milz) mit oder ohne retroperitonealen Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (ausgenommen Peritonealmetastasen)	<b>IV</b>	Fernmetastasen (ausgenommen Peritonealmetastasen)
-----	<b>IVa</b>	Maligner Pleuraerguss (zytologisch verifiziert)
-----	<b>IVb</b>	Parenchymatöse Metastasen der Leber/Milz und extraabdominelle Metastasen einschließlich der inguinalen Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb der Bauchhöhle

Tabelle 1. Stadieneinteilung nach FIGO – alte und neue Version

Die Stadieneinteilung erfolgt unter pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten nach der histologischen Begutachtung des untersuchten Gewebes. Eine zytodiagnostische Untersuchung der Peritoneallavage und/oder des Aszites und eine histologische Beurteilung des großen Netzes, der Peritonealbiopsien und regionären Lymphknotenstationen sind Voraussetzung für eine genaue Stadienzuordnung.

#### **1.1.4. Risikofaktoren und protektive Faktoren**

Obwohl die Ätiologie und Pathogenese des Ovarialkarzinoms noch nicht ausreichend geklärt sind, konnten in verschiedensten Studien Faktoren identifiziert werden, welche heutzutage als Risiko- beziehungsweise Schutzfaktoren bekannt sind.

Einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms ist das gehäufte Auftreten der Erkrankung innerhalb der Familie (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). 5-7% aller Frauen mit Eierstockkrebs berichten über einen weiteren Erkrankungsfall im Familienkreis.

Mit der Zahl der erkrankten Angehörigen steigt das persönliche Risiko eines Eierstockkrebses von ursprünglich rund 1,5% (ohne familiäre Vorbelastung) auf bis zu 40% an, wenn zwei oder mehr Verwandte ersten Grades erkrankt sind (Kuchenbaecker et al. 2017; Breckwoldt et al. 2007).

Insbesondere zwei genetische Tumorsyndrome sind von Bedeutung: Das familiäre Brust- und Eierstockkrebsyndrom (eng. Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome, HBOC) und das familiäre nichtpolypöse Kolonkarzinomsyndrom (eng. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma Syndrome, HNPCC, oder auch Lynch-Syndrom), bei dem neben Darmkrebs gehäuft Zweitkarzinome in Endometrium, Ovar oder Magen vorkommen. Überwiegend findet man beim HBOC-Syndrom genetische Veränderungen in den Tumorsuppressor-Genen BRCA1 und BRCA2, beziehungsweise beim HNPCC-Syndrom Mutationen in Mismatch-repair-Genen wie MLH1 oder MSH2 (Leitlinienprogramm Onkologie 2016; Breckwoldt et al. 2007). Besonders auffällig ist meist ein junges Erkrankungsalter der Patientinnen, was den Verdacht auf solche Tumorsyndrome erhärten und Anlass zur interdisziplinären Beratung mit genetischer Testung geben kann (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften 2007).

Unfruchtbarkeit und Kinderlosigkeit zählen ebenso zu den Risikofaktoren eines Ovarialkarzinoms (Rasmussen et al. 2017). Es ist davon auszugehen, dass dauerhaft ovulatorische Zyklen, die mit einer regelmäßigen Proliferation des Oberflächenepithels des Ovars einhergehen, Bedeutung für das spätere Auftreten von Karzinomen haben (Fathalla 1971; Godwin et al. 1992). Dementsprechend steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Eierstockkrebses proportional zur Anzahl der Ovulationen im Leben einer Frau (Peres et al. 2017). Eine frühe Menarche und späte Menopause gelten demzufolge ebenfalls als Risikofaktoren (Fehm et al. 2013). Ob ovulationsauslösende Medikamente, wie sie unter anderem im Rahmen von Kinderwunschbehandlungen eingesetzt werden, das Risiko für Eierstockkrebs erhöhen, ist nicht gänzlich geklärt und die Studienlage ist uneinheitlich (Mahdavi et al. 2006). Während beispielsweise Rossing et al. (1994) bei Patientinnen, die für mehr als zwölf Monate fertilitätsfördernde Medikamente erhalten haben, eine höhere Wahrscheinlichkeit für Eierstockkrebs beschreibt, konnte dieses Ergebnis in der Studie von Mosgaard et al. (1997) nicht bestätigt werden.

Eine klare Assoziation zwischen einer Hormonersatztherapie (HET) und dem Risiko eines Ovarialkarzinoms gilt als kontrovers. Eine Metaanalyse, bei der 52 epidemiologische Studien zu diesem Thema analysiert wurden, konnte allerdings zeigen, dass das relative Risiko (RR) besonders für seröse und endometrioid Ovarialkarzinome durch eine HET über fünf Jahre ab zirka dem 50. Lebensjahr erhöht wird. Dabei wird eine Zunahme um 53% (RR=1,53) für seröse Tumore und 42% (RR=1,42) für endometrioid differenzierte Karzinome beschrieben (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015; Shi et al. 2016).

Zahlreiche Studien untersuchten die gutartige Erkrankung der Endometriose als Risikofaktor für die Entstehung von Eierstockkrebs. Obwohl Frauen mit Endometriose ein minimal erhöhtes Risiko für eine Ovarialkarzinom-Erkrankung aufzuweisen scheinen, ist dieses Risiko nicht substantiell höher als bei Frauen ohne Endometriose (Kvaskoff et al. 2017).

Das Risiko eines Eierstockkrebses steigt außerdem mit höherem Lebensalter an (Permuth-Wey und Sellers 2009). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren, wobei die Erkrankungsraten bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich ansteigen (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015; Kiechle 2011).

Neben den Risikofaktoren sind zahlreiche protektive Faktoren bekannt, welche die Wahrscheinlichkeit eines Ovarialkarzinoms tendenziell vermindern.

Ein etablierter Schutzfaktor ist die Multiparität - das Austragen mehrerer Schwangerschaften im Laufe des Lebens (Koushik et al. 2017). Neue Studien zeigen, dass auch der Zeitpunkt der ersten Geburt entscheidenden Einfluss auf das Krebsrisiko nehmen kann. Frauen, die bei der Geburt ihres ersten Kindes über 35 Jahre alt sind, haben ein um 47% geringeres Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, als Mütter, die im Alter von unter 25 Jahren erstmalig gebären (Wu et al. 2017). Stillen hat sich ebenfalls als protektiv erwiesen (Risch et al. 1983).

Vielfach bestätigte sich der positive Aspekt von oralen Kontrazeptiva. Besonders die langjährige Einnahme dieser Arzneimittel zur hormonellen Empfängnisverhütung zeigt eine signifikante Reduktion des Erkrankungsrisikos verglichen mit Frauen ohne regelmäßigen Gebrauch dieser Ovulationshemmer.

Dies lässt sich auch in der Gruppe der BRCA-positiven Patientinnen beobachten (Cibula et al. 2011). In der Studie von Rasmussen et al. (2017) konnte eine Reduktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit um 60% aufgezeigt werden, in der von Ness et al. (2001) wurde eine Verringerung von rund 40% angegeben. Dabei scheint der Einnahme von Gestagen-haltigen Verhütungsmitteln eine besondere Bedeutung zuzukommen. Neben der Verzögerung oder Verhinderung des Eisprungs wird im Oberflächenepithel des Eierstockes der programmierte Zelltod, die Apoptose, induziert. Dabei zeigt besonders der Wirkstoff Levonorgestrel eine signifikante Erhöhung der Apoptoserate: Während Frauen ohne jegliche Einnahme von hormonellen Präparaten eine Zelltodrate von 3,8% aufweisen, zeigen Frauen unter Einfluss von Levonorgestrel eine sechsfache Erhöhung von 24,9% (Rodriguez et al. 1998). Dies könnte neben der Ovulationshemmung zum protektiven Effekt oraler Kontrazeptiva beitragen.

#### **1.1.5. Symptomatik und Diagnostik**

Typische Frühsymptome sind selten. Am häufigsten werden unspezifische abdominelle Schmerzen oder Beschwerden wie eine Bauchumfangszunahme, Völlegefühl, Blähungen oder eine Zunahme der Miktionsfrequenz angegeben (Bankhead et al. 2005; Andersen et al. 2014). Gelegentlich können auch Zyklusanomalien oder postmenopausale Blutungsstörungen auftreten. Meist verläuft das anfängliche Tumorwachstum im Ovar allerdings unauffällig, sodass eine frühe Diagnosestellung oftmals nur schwer möglich ist und 75% der Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung stehen zunehmender Aszites und gastrointestinale Probleme im Vordergrund. Stuhlunregelmäßigkeiten wie Obstipation und Diarrhoe im Wechsel, Schmerzen, Meteorismus, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Müdigkeit sind häufige Zeichen einer bereits disseminierten Erkrankung.

Zur Diagnostik gehört neben einer ausführlichen Anamnese eine gynäkologische Untersuchung, bei der durch Palpation des Abdomens und rektovaginaler Tastuntersuchung gegebenenfalls vergrößerte, derbe Ovarien oder Tumorknoten im Douglas gefühlt werden können. Die Transvaginalsonographie ist zur Beurteilung des inneren Genitales am besten geeignet. Malignitätsverdächtig sind unter anderem Aszites im Douglas, inhomogene solide oder zystische

Raumforderungen, Tumore mit multiplen Septierungen oder eine verstärkte Vaskularisation des Ovars.

Um Aufschluss über das Wachstums- und Ausbreitungsmuster des Tumors geben zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig. Mittels Abdominalsonographie können unter anderem Aszites, Pleuraerguss, Nierenstau oder intrahepatische Metastasierungen beurteilt werden. Ein Röntgen des Thorax und eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie werden im Zuge des präoperativen Stagings ebenfalls durchgeführt. Zusätzlich kann ein PET-CT als funktionelle Bildgebung der Diagnostik angeschlossen werden.

#### **1.1.6. Vorsorge**

Obwohl das Ovarialkarzinom unter allen gynäkologischen Krebserkrankungen die prognostisch ungünstigste ist, gibt es bis dato kein standardisiertes Screeningverfahren. In zahlreichen Studien wurde der Effekt eines Screenings mittels Tumormarker wie CA 125 oder transvaginalen Ultraschall untersucht, jedoch konnte keine Mortalitätsreduktion durch solche Verfahren festgestellt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Daher wird von einem generellen Screening dezidiert abgeraten (Moyer 2012).

### **1.2. Therapie des primären Ovarialkarzinoms**

#### **1.2.1. Operation**

Die Operation stellt in der Regel den ersten Schritt in der Behandlung eines malignen Ovarialtumors dar. Dabei ist zunächst insbesondere in den frühen Stadien ein ausgedehntes chirurgisches Staging obligat. Anhand des operativen Stagings erfolgt eine exakte Stadienzuordnung des Tumors, wovon nachfolgende Behandlungsstrategien abhängig sind.

Das Staging findet durch eine Längsschnittlaparotomie statt und umfasst neben der Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle die Entnahme einer Peritonealzytologie sowie multiplen Biopsien aus offensichtlich tumorösen, aber auch unauffälligen Arealen. Bei makroskopisch unauffälligen Befunden sollten systematisch Biopsien aus dem Douglas'schen Raum, dem Blasenperitoneum, den Beckenwänden, beiden Kolonrinnen und den Zwerchfellkuppen entnommen werden.

Ziel der Operation ist eine komplette Entfernung des Tumorgewebes (R0-Resektion), da Tumorfreiheit nach der Operation einen der stärksten Prognosefaktoren für die Patientinnen darstellt (Chang et al. 2015b). Sollte eine vollständige Resektion des Tumorgewebes nicht möglich sein, ist ein verbleibender Tumorrest von <1cm primäres Operationsziel. Darunter wird der Durchmesser des am größten zusammenhängenden Tumorgewebes im Abdomen verstanden (Kiechle 2011).

Im Zuge der Operation werden beide Adnexe, der Uterus, das große Netz, das befallene Peritoneum, die Appendix und gegebenenfalls die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten entfernt (Harter et al. 2017). Eventuell müssen bei Tumorbefall zusätzlich Darmresektionen oder weitere Oberbaucheingriffe wie eine Entfernung der Milz, der Gallenblase oder eine Teilresektion des Magens oder des Pankreas erfolgen, um das Ziel der Tumorfreiheit zu erreichen. Bei einer großflächigen Peritonealkarzinose sollte eine komplette Deperitonealisierung angestrebt werden.

Lediglich bei jungen Patientinnen mit unilateralem, hoch differenziertem Tumor des Stadiums FIGO I ist ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen möglich, vorausgesetzt ein adäquates operatives Staging hat stattgefunden (Breckwoldt et al. 2007; Leitlinienprogramm Onkologie 2016; Fehm et al. 2013; Hübner 2013).

### **1.2.2. Die systemische Primärtherapie**

#### Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I-IIA)

Nach der Operation stellt die zweite wichtige Säule in der Therapie des Ovarialkarzinoms die systemische Chemotherapie (CTX) dar. Nur Patientinnen mit hoch differenzierten Tumoren (Grad 1) vom Stadium FIGO IA erhalten nach vollständig durchgeführtem Staging keine adjuvante Chemotherapie. Frauen mit mäßig bis gering differenzierten Karzinomen (Grad 2 und Grad 3) des Stadiums FIGO IA und alle Patientinnen mit Tumoren vom Stadium IB und höher profitieren allerdings von einer chemotherapeutischen Behandlung nach initialer Operation (Trimbos et al. 2003).

Basierend auf den aktuellen Leitlinien soll dabei für Tumoren des Stadiums FIGO IA/IB G3 sowie IC im Anschluss an die Operation eine Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 (eng. Area Under The Curve 5) über sechs Zyklen im Abstand von je drei Wochen verabreicht werden. Patientinnen mit Erkrankungen im

Stadium IA G2 oder IB G1/2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

#### Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV)

Das Standardregime bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialmalignomen besteht aus der adjuvanten Verabreichung einer Kombinations-Chemotherapie aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> für insgesamt 6 Zyklen in einem 3-wöchigen Intervall.

Bei Tumoren der Stadien IIIB-IV kann zusätzlich eine Behandlung mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab in der Dosierung 15 mg/kg Körpergewicht erwogen werden. Dieser sollte parallel zur Chemotherapie und darüber hinaus als Erhaltungstherapie für 12 bis 15 Monate verabreicht werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2016; Fehm et al. 2013).

#### **1.2.3. Die systemische Rezidivtherapie**

Das therapeutische Vorgehen nach erneutem Auftreten des Karzinoms unterscheidet sich je nach Zeitpunkt des Rezidivs: Bei einem Rückfall innerhalb von zirka sechs Monaten nach Abschluss der primären Therapie gilt das Ovarialkarzinom als „platinresistent“, wodurch eine weitere palliative Chemotherapie ohne platinhaltige Zytostatika empfohlen wird. Substanzen wie Topotecan, Gemcitabin, Paclitaxel oder pegyliertes liposomales Doxorubicin können als Monochemotherapeutika in Betracht gezogen werden.

Bei einem rezidivfreien Intervall von länger als sechs Monaten nach abgeschlossener Primärtherapie gilt das Ovarialkarzinom als „platinsensibel“, wodurch eine weitere Behandlung mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie durchgeführt wird. Hierfür kann Carboplatin mit Gemcitabin, Paclitaxel oder dem pegylierten liposomalen Doxorubicin kombiniert werden.

Auch Bevacizumab kann in der Rezidivtherapie erneut eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2016; Fehm et al. 2013; Kiechle 2011).

Eine relativ neue Form der Rezidivtherapie stellen die so genannten PARP-Inhibitoren dar. Dabei handelt es sich um Hemmstoffe des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), wodurch eine Reparatur von Zytostatika induzierten DNA-Schäden der Krebszellen verhindert wird. Sie kommen primär als Erhaltungstherapie im high-grade Ovarialkarzinom-Rezidiv nach erfolgter Reinduktion einer platinhaltigen Chemotherapie zum Einsatz (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

#### **1.2.4. Nebenwirkungen der Chemotherapie**

Im Zuge der Behandlung von Ovarialkarzinomen werden die betroffenen Frauen vor die Herausforderung gestellt, neben einer meist radikalen Operation eine aggressive und belastende chemotherapeutische Behandlung zu bewältigen. Dabei kann es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen.

Neben Haarausfall und Müdigkeit zählen vor allem Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, periphere Neuropathie und Blutbildveränderungen zu den häufigsten Komplikationen. Des Weiteren berichten Patientinnen oftmals über kognitive Veränderungen wie Konzentrationsstörungen oder Gedächtnisverlust (= "cancer brain") und über psychiatrische Symptome wie Angststörungen oder depressive Verstimmung. Diese und weitere Nebenwirkungen können die Lebensqualität der Frauen massiv beeinträchtigen (Kayl und Meyers 2006).

#### **1.3. Bedeutung des Doktorarbeitsthemas**

Aufgrund der zahlreichen toxischen Effekte der chemotherapeutischen Behandlung ist es oftmals notwendig, das etablierte Therapieregime zu modifizieren. Dadurch soll eine Gefährdung der Patientinnen durch die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen verhindert werden. Es handelt sich dabei um eine Kompromissfindung zwischen der Effektivität der Chemotherapie und dem Ausmaß der Toxizität.

Die Datenlage bezüglich der Auswirkungen solcher Modifikationen der Chemotherapie auf den weiteren Verlauf der Therapie und das Überleben der Patientinnen ist kontrovers, was in der Diskussion dieser Arbeit noch detaillierter erläutert wird.

Beispielsweise werden in den retrospektiven Studien von Liutkauskiene et al. (2015) und Nagel et al. (2012) gegensätzliche Ergebnisse beschrieben:

Bei Liutkauskiene et al. (2015) wurden 82 Frauen mit Ovarialkarzinomen des Stadiums FIGO III eingeschlossen, die sechs Zyklen einer platin-basierten Chemotherapie abgeschlossen hatten. Insgesamt war es bei 67 Patientinnen (81,7%) notwendig, das Therapieregime auf verschiedene Weisen zu verändern, wobei Dosisreduktionen und Zyklusverschiebungen im Vordergrund standen. Verglichen mit Patientinnen ohne jegliche Regime-Veränderung zeigten Frauen mit Zyklusverschiebungen im Zuge ihrer chemotherapeutischen Behandlung eine dreifach höhere Mortalität (HR=3,3, p=0,016).

Nagel et al. (2012) analysierten Daten zu 157 Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, wobei die leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie ebenfalls ein Einschlusskriterium darstellte. Bei 52% der Frauen musste die Behandlung durch Dosisreduktionen und Zyklusverschiebungen angepasst werden. Im Gegensatz zu Liutkauskiene et al. (2015) wurden keinerlei signifikante Unterschiede im Überleben zwischen Patientinnen mit und ohne Adjustierungen der Chemotherapie gefunden ( $p=0,76$ ).

Im Zuge dieser Dissertation soll die Inzidenz von Chemotherapie-Modifikationen analysiert werden, ob und welche prädiktiven Faktoren bestehen und welchen Einfluss diese Modifikationen auf das weitere Überleben der Patientinnen haben. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und die Überlebenszeit sind die wichtigsten prognostischen Parameter, die möglicherweise durch Chemotherapie-Adjustierungen beeinflusst werden. Kenntnisse darüber sind wichtig, um Patientinnen Informationen über die Relevanz eines leitliniengerechten Regimes basierend auf validen Daten geben zu können. Dies könnte möglicherweise auch die Compliance der Frauen verbessern und die behandelnden Ärzte dazu befähigen, fundierte und validierte Entscheidungen bezüglich einer Modifikation der Chemotherapie zu treffen.

Eine Identifikation von Prädiktoren dieser Chemotherapie-Modifikationen hat ebenfalls hohe Priorität. Welche Patienten- oder Tumoreigenschaften sind mit Regime-Adjustierungen assoziiert? Solche Vorhersagevariablen sollen frühzeitig erkannt werden, um eventuell therapeutisch gegenzulenken und damit die Wahrscheinlichkeit einer Modifikation reduzieren zu können. Beispielsweise beschrieben Hanna et al. (2013) in ihrer Studie, dass ein Body-Mass-Index (BMI) über  $30 \text{ kg/m}^2$  die Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie-Adjustierung um mehr als das Doppelte erhöht ( $OR=2,35$ ,  $p=0,008$ ). Möglicherweise könnten Interventionen wie moderate Sportprogramme, Ernährungsschulungen oder ärztlich begleitete Gewichtsreduktion dabei helfen, diese Variable zu beeinflussen und die Häufigkeit von Regime-Veränderungen zu reduzieren.

Gewissheit über solche Vorhersageparameter ist somit Voraussetzung für eine verbesserte Patientenbetreuung und personalisierte Therapie.

Im Zuge dieser Arbeit wurde mittels retrospektiver Datenanalyse die Thematik der Chemotherapie-Modifikationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom näher analysiert.

Gründe für Therapieabweichungen im Zuge der Chemotherapie und deren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben sowie auf das progressionsfreie Überleben wurden untersucht. Des Weiteren wurden Prädiktoren für Chemotherapie-Modifikationen und Prognosefaktoren identifiziert, beschrieben und in Diskussion mit bisherigen Erkenntnissen gestellt.

#### **1.4. Fragestellungen der Promotion**

- Inzidenz von Chemotherapie-Modifikationen
- Prädiktoren für Modifikationen
- Bedeutung einer Modifikation als Prognosefaktor
- Einfluss von Modifikationen auf das Überleben

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientinnen

Alle Patientinnen, die im Zeitraum von 2009 bis 2013 in der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aufgrund eines primären Ovarialkarzinoms operiert wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Die epidemiologischen und klinischen Daten wurden aus elektronischen und nicht elektronischen Krankenhausakten entnommen. Das bayerische Tumorregister und die Berichte des Tumorboards der Frauenklinik wurden ebenfalls für die Datenerhebung herangezogen. Zu den erfassten Parametern gehörten neben Informationen zu den Patientinnen selbst und deren Tumorgeschehen auch Daten zu deren Chemotherapie.

Folgende epidemiologische Parameter wurden erfasst:

- Geburtsdatum und Alter bei Diagnosestellung
- Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) zum Zeitpunkt der primären Diagnose
- Vorerkrankungen:
  - o Herzrhythmusstörungen
  - o Herzklappenerkrankungen
  - o Herzinsuffizienz
  - o Koronare Herzkrankheit
  - o Arterielle Hypertonie
  - o Hypercholesterinämie
  - o Venöse Insuffizienz
  - o Thrombosen oder Embolien
  - o Atherosklerose
  - o Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)
  - o Asthma bronchiale
  - o Hypothyreose
  - o Hyperthyreose
  - o Diabetes mellitus
  - o Gastroösophagealer Reflux
  - o Chronische Gastritis
  - o Chronische Diarrhoe bzw. Obstipation
  - o Cholezystolithiasis

- Psychische Erkrankungen
- Neuropathien
- Uterus myomatosus
- Endometriose
- Mammakarzinom
- Perioperatives Risiko mittels ASA-Klassifikation (eng. American Society of Anaesthesiologists)
- Datum des Rezidivs bzw. Progresses
- Todesdatum oder Tag der letzten Information (Last-follow-up)

Tumorspezifische Faktoren wurden wie folgt aufgenommen:

- FIGO-Stadium
- Histologie
- Grad der Differenzierung (Grading)
- Residualtumor nach der Operation

Folgende Angaben zur Chemotherapie wurden ermittelt:

- Art der Therapie:
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant
  - Neoadjuvant und adjuvant
- Eingesetzte Chemotherapeutika
- Anzahl der Zyklen (adjuvant, neoadjuvant)
- Nebenwirkungen:
  - Übelkeit und Erbrechen
  - Diarrhoe
  - Obstipation
  - Hitzewallungen
  - Polyneuropathie
  - Leukopenie
  - Thrombopenie
  - Anämie
  - Fieber/Infekte
  - Schmerzen
  - Hand-Mund-Fuß-Syndrom
  - Schleimhautveränderungen

- Lymphozele oder Lymphödem
- Schlafstörungen
- Fatigue-Symptomatik
- Atemnot
- Allergische Reaktionen
- Datum und Art der Chemotherapie-Modifikation:
  - Therapieabbruch
  - Verschiebung von Zyklen (ab >24 Stunden außerhalb des primären Therapieplans)
  - Dosisreduktion
  - Verschiebung von Zyklen und Dosisreduktion
  - Verabreichung der Dosis in gesplitteter (halbierter) Form (z.B. 14-tägige statt 28-tägige Administrationen)

## **2.2. Statistische Analyse**

Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Software „SPSS Statistics 24“ (eng. Statistical Package for the Social Sciences) der Firma IBM (eng. International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Zunächst wurde das Patientenkollektiv mittels deskriptiver statistischer Methoden beschrieben. Quantitative Merkmale wurden mittels des Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft. Im Anschluss wurden Gruppenvergleiche vorgenommen, um potentielle statistische Zusammenhänge zu berechnen.

Für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben anhand quantitativer und ordinalskaliertes Merkmale wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt. Für nominalskalierte Variablen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test gewählt. Mittels eines binär logistischen Regressionsmodells wurden Gruppenvergleiche hinsichtlich stetiger Parameter ermittelt. Beim Vergleich von mehreren unabhängigen Gruppen anhand quantitativer und qualitativer Merkmale stellte der Kruskal-Wallis-Test die Methode der Wahl dar (univariate Analysen).

Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Modell dargestellt und die Signifikanz (Sig.) durch den Log-Rank-Test geprüft. Der Einfluss von prognostischen Variablen auf die Überlebenszeiten wurde mit Hilfe der Cox-Regression untersucht (multivariate Analyse).

Das Signifikanzniveau bei allen statistischen Tests wurde mit  $\leq 5\%$  angenommen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientencharakteristik

Zunächst wurde das Patientenkollektiv genauer definiert und gezielt festgelegt, welche Patientinnen in die Analyse einbezogen werden sollen.

Ausschließlich Patientinnen mit chemotherapeutisch behandeltem epitheliales Ovarialkarzinom wurden in die Studie aufgenommen. Die Chemotherapie musste dabei zumindest adjuvant durchgeführt worden sein, wobei Frauen mit zusätzlich neoadjuvanter Therapie auch berücksichtigt wurden.

Patientinnen ohne jegliche Chemotherapie, mit ausschließlich neoadjuvanter Chemotherapie, mit gesicherten Borderline-Tumoren oder Malignomen des Ovars von nicht-epithelialer Histologie (z.B. Keimstrang- oder Keimzelltumoren) wurden ausgeschlossen. Von ursprünglich 252 erfassten Patientinnen wurden letztendlich 192 in die statistische Auswertung aufgenommen.

#### 3.1.1. Alter

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 62,3 Jahren (Range 31-86 Jahre). Das Alter folgte dabei keiner Normalverteilung ( $p < 0,001$ ).

#### 3.1.2. BMI

Der Body-Mass-Index lag im Mittel bei 24,8 kg/m<sup>2</sup> (Range 14,8-45,5 kg/m<sup>2</sup>). Auch dieser Index folgte keiner Normalverteilung ( $p = 0,005$ ).

### 3.2. Tumorcharakteristik

Anhand der Verteilung der Tumorstadien über das Patientenkollektiv ist erkennbar, dass sich die Mehrheit der Patientinnen (90,1%) bei Diagnosestellung bereits in fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIb-IV) befand, allen voran in Stadium FIGO IIIc und FIGO IV (siehe Tabelle 2).

<b>FIGO Klassifikation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
I	1	0,5%
Ia	6	3,1%
Ib	0	0,0%
Ic	7	3,6%
II	1	0,5%
IIa	4	2,1%
IIb	4	2,1%
IIc	2	1,0%
III	1	0,5%
IIIa	6	3,1%
IIIb	6	3,1%
IIIc	115	59,9%
IV	39	20,3%
Total	192	100,0%

Tabelle 2. Tumorstadien des Patientenkollektivs

Was die histologische Einordnung der Karzinome betrifft, waren serös-papilläre Befunde vorrangig (76,6%), gefolgt von endometrioiden Tumoren (7,8%) und Mischentitäten (5,2%). Sechs Tumore (3,1%) konnten histologisch aufgrund ihrer geringen Differenzierung keiner eindeutigen Entität zugeteilt werden, sodass sie unter dem Begriff „undifferenziert“ zusammengefasst wurden (siehe Tabelle 3).

<b>Histologie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Serös-papillär	147	76,6%
Endometrioid	15	7,8%
Klarzellig	8	4,2%
Muzinös	5	2,6%
Tubulär	1	0,5%
Mischtumor	10	5,2%
Undifferenziert	6	3,1%
Total	192	100,0%

Tabelle 3. Tumorhistologie des Patientenkollektivs

Ein Großteil der Patientinnen (82,8%) wies gering differenzierte Karzinome auf (G3), gefolgt von 26 Frauen (13,5%) mit mäßig differenzierten Tumoren (G2). Gut differenzierte (G1) und anaplastische Karzinome (G4) waren in geringer Zahl vertreten (siehe Tabelle 4).

<b>Grading</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Gut differenziert = Grad 1	6	3,1%
Mäßig differenziert = Grad 2	26	13,5%
Gering differenziert = Grad 3	159	82,8%
Anaplastisch = Grad 4	1	0,5%
Total	192	100,0%

Tabelle 4. Tumorigradung des Patientenkollektivs

Eine vollständige Entfernung des Tumors (R0-Resektion) konnte bei 103 Patientinnen (53,6%) erzielt werden, bei 89 Frauen (46,4%) verblieb postoperativ ein mikroskopischer oder makroskopischer Tumorrest (R1-Situation, siehe Tabelle 5).

<b>Postoperativer Tumorrest</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Ja = R1	89	46,4%
Nein = R0	103	53,6%
Total	192	100,0%

Tabelle 5. Postoperativer Tumorrest des Patientenkollektivs

### **3.3. Chemotherapie**

174 Patientinnen (90,6%) erhielten im Zuge der Therapie des Ovarialkarzinoms eine adjuvante Chemotherapie, während sich 18 Frauen (9,4%) sowohl einer neoadjuvanten als auch adjuvanten chemotherapeutischen Behandlung unterzogen.

#### **3.3.1. Nebenwirkungen der Chemotherapie**

Das Patientenkollektiv zeigte durchschnittlich pro Patientin eine Anzahl von 4,7 Nebenwirkungen, wobei die Diskrepanz der Nebenwirkungen von Symptommfreiheit bis zu einer Anzahl von 15 unterschiedlichen Begleiterscheinungen reicht.

Die häufigsten unter den chemotherapeutischen Nebenwirkungen waren mit 13,7% Übelkeit und/oder Erbrechen, gefolgt von Fatigue mit 12,3% und Polyneuropathie mit 9,7%. Rund 8,4% der Nebenwirkungen gingen auf

Obstipation und 8,2% auf Schmerzen jeglicher Art zurück. Jeweils rund 6,5% fielen auf hämatologische Veränderungen wie einer Leukopenie oder Anämie. Nagel-, Haut- oder Schleimhautveränderungen machten 5,6% der Symptome aus, Fieber und Infekte erreichten einen Anteil von 5,3%. Knapp ein Viertel aller Symptome ging auf sonstige Nebenwirkungen zurück, zu denen Diarrhoen, Lymphozelen und Lymphödeme, Atemnot, Thrombopenie, Hitzewallungen, Schlafstörungen, die Hand-Fuß-Mund-Krankheit und Allergien gerechnet wurden (siehe Abbildung 1).

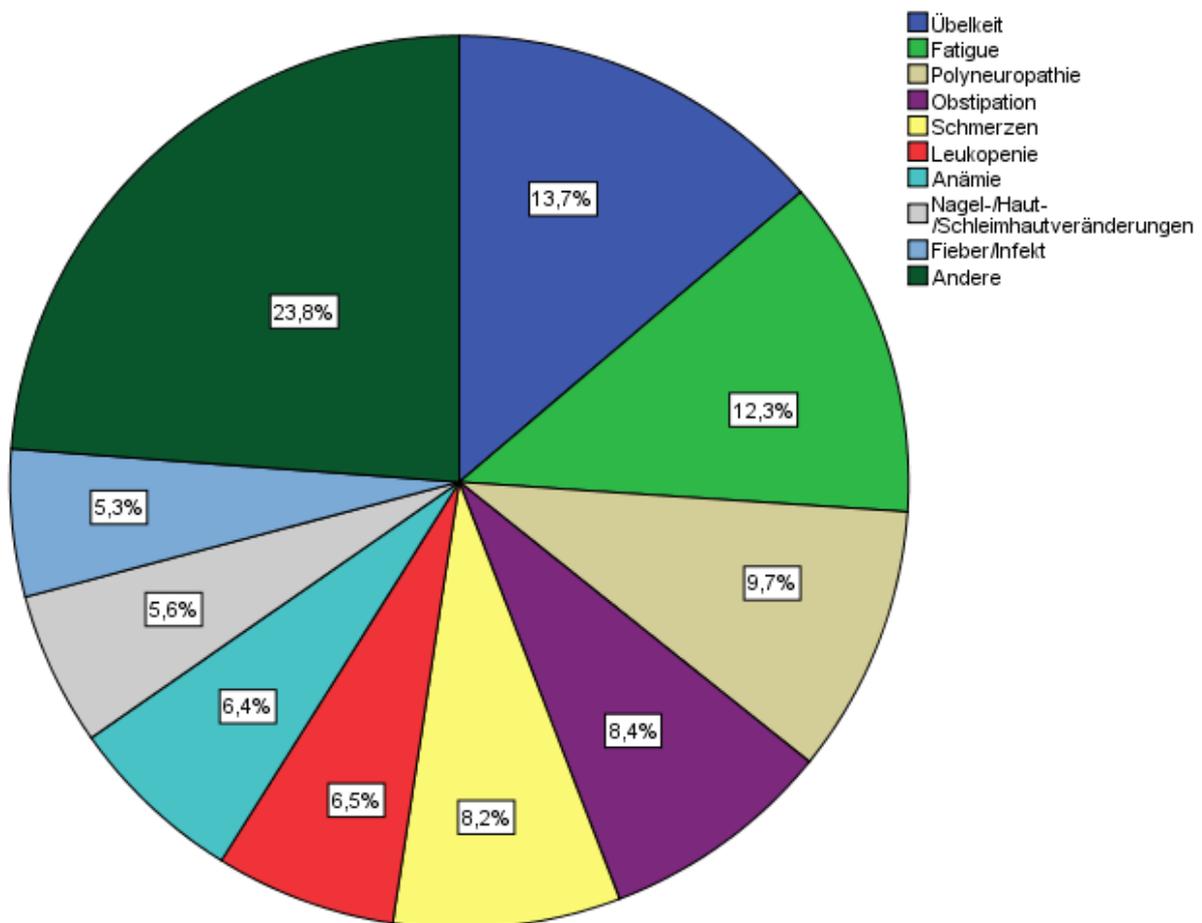


Abbildung 1. Häufigkeit (%) der chemotherapeutischen Nebenwirkungen

### 3.3.2. Häufigkeit der Chemotherapie-Modifikationen

Insgesamt war es lediglich bei 106 Frauen (55,2%) möglich, die im interdisziplinären Tumorboard festgelegte Chemotherapie ohne Modifikationen durchzuführen. Bei 86 Patientinnen (44,8%) wurde die Chemotherapie in unterschiedlichem Ausmaß und auf unterschiedliche Weise modifiziert.

Dabei waren frühzeitige Abbrüche der Chemotherapie, das Verschieben von Zyklen auf Tage außerhalb des primären Therapieplans (ab Verschieben von >24

Stunden), Dosisreduktionen und eine Verabreichung der Chemotherapie in gesplitteter (halbierter) Form möglich, z.B. 14-tägige statt 28-tägige Administrationen.

Frühzeitige Therapieabbrüche stellten die Mehrzahl der Modifikationen dar, die bei 34 Patientinnen (17,7%) erfolgten. In 17 Fällen (8,9%) wurde eine Dosisreduktion durchgeführt, gefolgt von 16 Frauen (8,3%) mit Zyklusverschiebungen. Sowohl Dosisreduktionen als auch Zyklusverschiebungen waren bei 10 Patientinnen (5,2%) nötig und 9 (4,7%) erhielten die Chemotherapie in gesplitteter Form (siehe Abbildung 2).

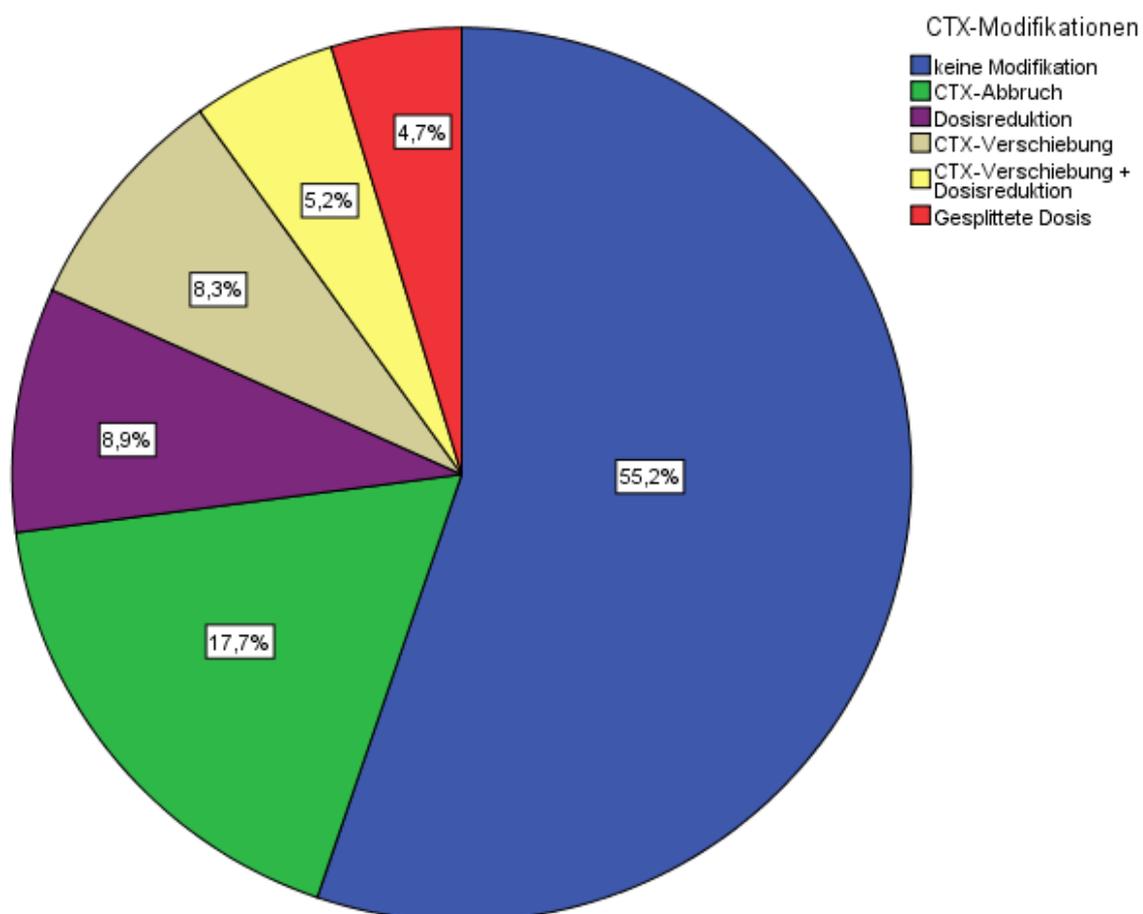


Abbildung 2. Häufigkeit (%) der Chemotherapie-Modifikationen im Patientenkollektiv

Abbrüche der Chemotherapie fanden durchschnittlich nach 13,7 Zyklen statt (Range 1-43 Zyklen), die Mehrzahl der Abbrüche erfolgte in der Rezidivtherapie (52,9%).

Die Dosisreduktionen erfolgten ausgehend von der berechneten absoluten Dosis in unterschiedlichem Ausmaß, wobei kein einheitliches Schema für alle Patientinnen befolgt wurde.

Zu den Zyklusverschiebungen wurden jegliche Abweichungen vom primären Therapieplan >24 Stunden gezählt, auch hier gab es kein spezifisches Vorgehen für alle Frauen.

Dosissplittungen wurden mit der Absicht durchgeführt, die absolute Dosis aufzuteilen, wobei die kumulative Dosis nicht verändert wurde und letztlich der initial berechneten Dosierung entsprach.

Bei 60 Patientinnen (31,3%) fanden Chemotherapie-Modifikationen in der Erstlinientherapie („First-line“-Therapie) statt. Dazu heißt es in der Leitlinie: „Patientinnen mit Ovarialkarzinomen FIGO IA G2 sowie IB G1/G2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden. Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IC oder IA/IB G3 sollte eine platinhaltige Systemtherapie über 6 Zyklen empfohlen werden. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB bis IV) besteht die Erstlinientherapie aus einer Kombinationstherapie mit Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen“ (Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

Wesentlich seltener fanden Adjustierungen in der Rezidivtherapie („Second-line“-Therapie) statt, die je nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie aus Chemotherapeutika wie Topotecan, Gemcitabin, Paclitaxel, pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder einer Kombination mit Carboplatin bestehen kann (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Im Rahmen einer Chemotherapie in der Rezidivsituation erhielten 26 Frauen (13,5%) eine Chemotherapie-Modifikation (siehe Abbildung 3).

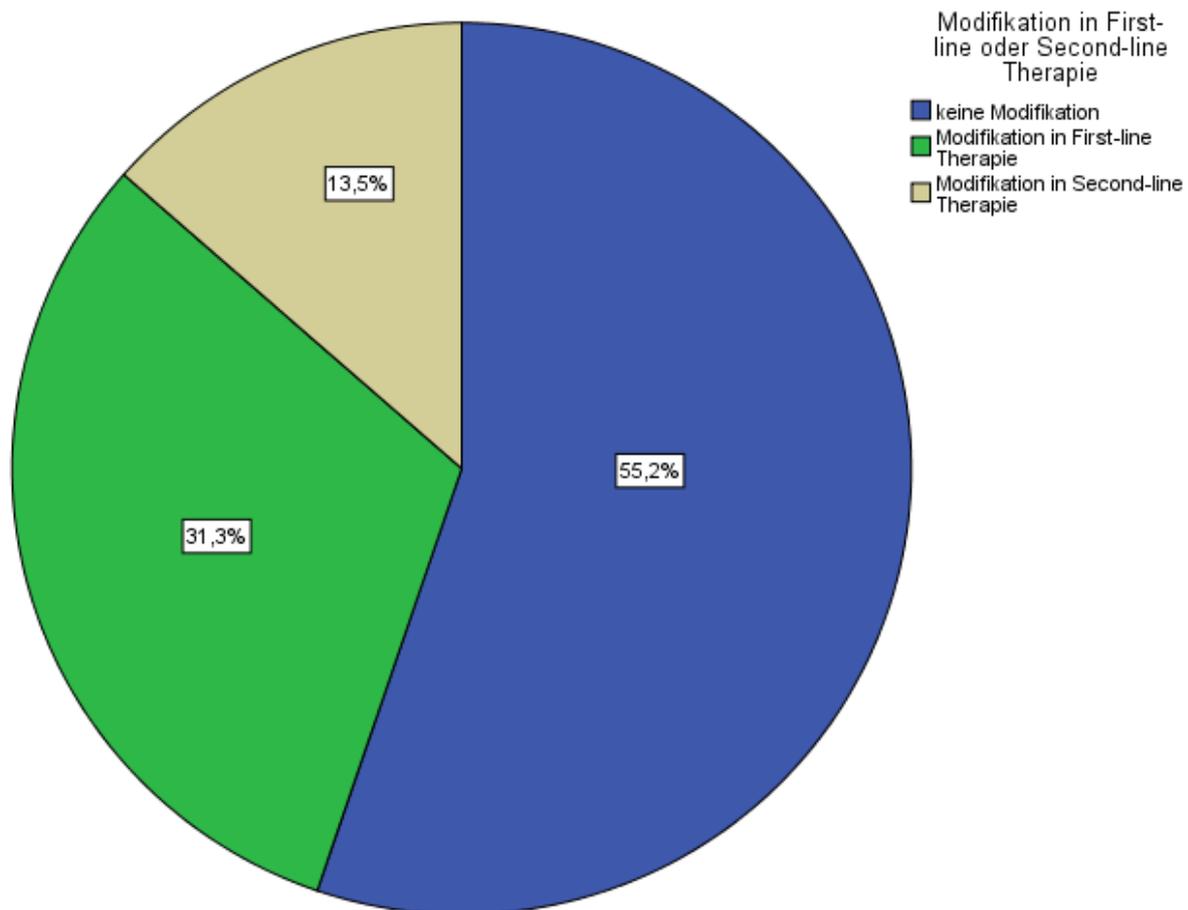


Abbildung 3. Häufigkeit (%) der Chemotherapie-Modifikationen im Patientenkollektiv in „First-line“ oder „Second-line“-Therapie

### 3.3.3. Zeitraum zwischen Operation und CTX-Modifikation

Frauen mit adjuvanter Chemotherapie begannen den ersten Zyklus der Behandlung im Durchschnitt 4,5 Wochen postoperativ, Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie erhielten im Durchschnitt 15,1 Wochen vor der Operation den ersten Zyklus. Das durchschnittliche Intervall zwischen der primären Operation und der ersten Chemotherapie-Modifikation lag bei 5,8 Monaten.

### 3.4. Angiogenese-Inhibitoren

Insgesamt erhielten 78 Patientinnen (40,6%) zusätzlich zur Chemotherapie den Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab. Bei 33 Frauen (42,3%) wurde die chemotherapeutische Behandlung modifiziert, 45 Patientinnen (57,7%) erhielten die Chemotherapie nach leitliniengerechtem Schema. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Bevacizumab und der Notwendigkeit einer Chemotherapie-Modifikation ( $p=0,567$ ).

### 3.5. Signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne CTX-Modifikation

#### 3.5.1. Alter bei Diagnosestellung

Das mittlere Alter der Patientinnen ohne jegliche Chemotherapie-Modifikation lag bei 60,9 Jahren (Range 31-82 Jahre). Der Altersmittelwert der Frauen mit Chemotherapie-Adjustierung lag bei 63,9 Jahren (Range 33-86 Jahre).

Der Altersunterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant ( $p=0,034$ , siehe Tabelle 6).

	Keine CTX-Modifikation	CTX-Modifikation
Anzahl	106	86
Mittelwert	60,9	63,9
Standardabweichung	10,7	11
Median	62	66
Minimum	31	33
Maximum	82	86
<b>Sig.</b>	<b>p=0,034</b>	

Tabelle 6: Altersunterschied (Jahre) zwischen Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

#### 3.5.2. Postoperativer Residualtumor

Ein postoperativer Tumorrest (R1) stellte sich ebenfalls als signifikanter Parameter heraus. Während in der Gruppe der Patientinnen, in denen keine Veränderungen der Chemotherapie vorgenommen wurden, lediglich 36,8% eine R1-Situation aufwiesen, war dies in der Gruppe der Frauen mit Modifikationen bei 58,1% der Fall ( $p=0,003$ , siehe Tabelle 7 und Abbildung 4).

	Keine CTX-Modifikation	CTX-Modifikation
Kein Residualtumor (R0)	67 (63,2%)	36 (41,9%)
Residualtumor (R1)	39 (36,8%)	50 (58,1%)
Total	106 (100,0%)	86 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b>p=0,003</b>	

Tabelle 7. Residualtumor (R1) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

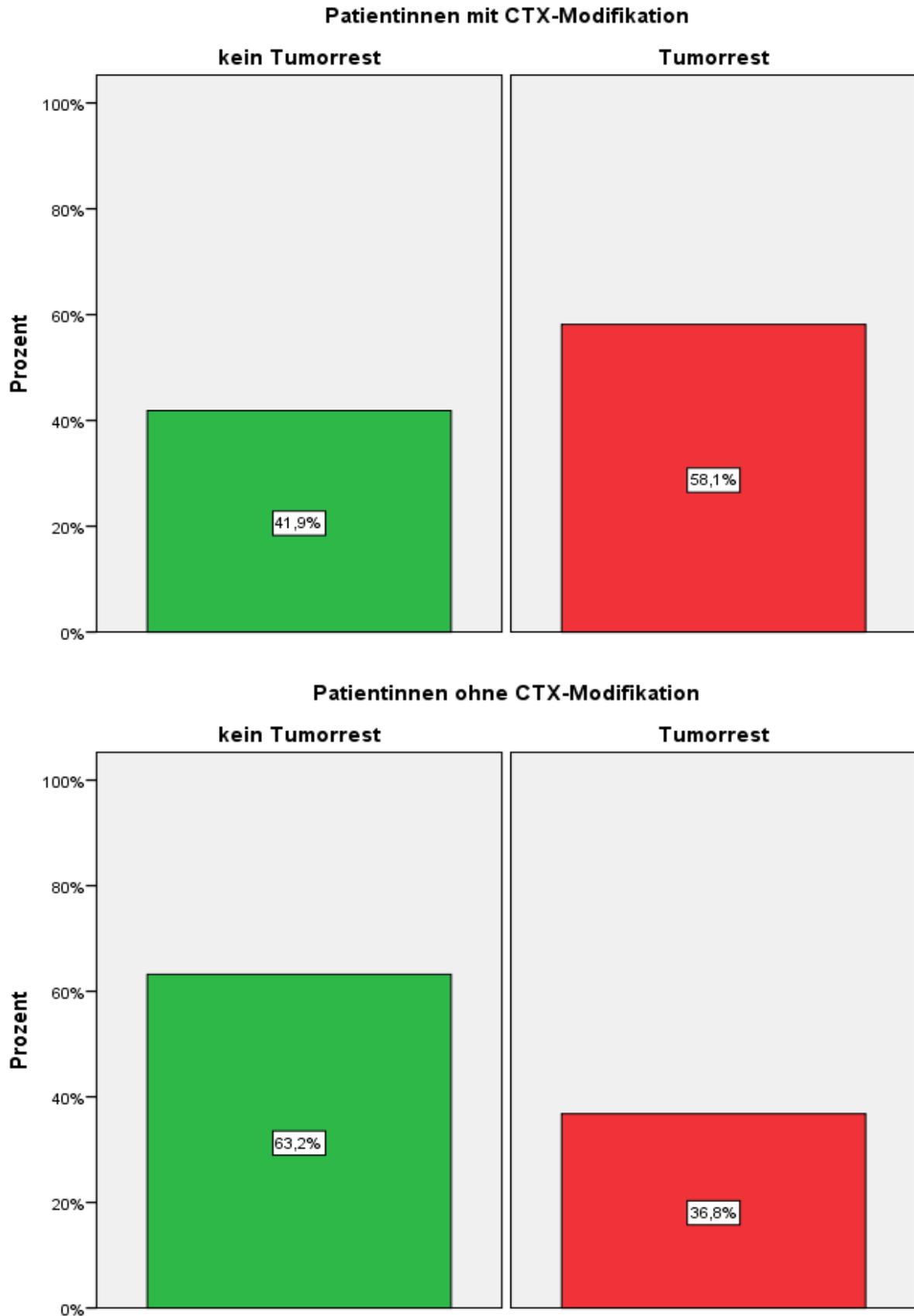


Abbildung 4. Häufigkeitsverteilung (%) eines postoperativen Tumorrests bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

### 3.5.3. Komorbiditäten

Zu den vaskulären Vorerkrankungen wurden ein arterieller Hypertonus, eine Hypercholesterinämie, eine venöse Insuffizienz, Thrombosen oder Lungenembolien in der Vorgeschichte vor Primärdiagnose des Ovarialkarzinoms und eine Atherosklerose gezählt. Es kam zu signifikant mehr Chemotherapie-Modifikationen bei Frauen mit mindestens einer dieser vaskulären Erkrankungen verglichen mit der Gruppe der nicht-modifizierten Patientinnen (57% versus 41,5%,  $p=0,033$ , siehe Tabelle 8 und Abbildung 5).

	<b>Keine CTX-Modifikation</b>	<b>CTX-Modifikation</b>
Keine vaskuläre Vorerkrankung	62 (58,5%)	37 (43,0%)
Vaskuläre Vorerkrankung	44 (41,5%)	49 (57,0%)
Total	106 (100,0%)	86 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b><math>p=0,033</math></b>	

Tabelle 8. Vaskuläre Vorerkrankungen (arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, venöse Insuffizienz, Thrombosen, Lungenembolien) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

Allen voran erwiesen sich dabei Thrombosen und Lungenembolien in der Anamnese als relevant, wobei 12,8% der CTX-Modifizierten und lediglich 0,9% der therapierten Patientinnen ohne Modifikationen eine solche medizinische Vorgeschichte aufwiesen ( $p=0,001$ , siehe Tabelle 9 und Abbildung 5).

	<b>Keine CTX-Modifikation</b>	<b>CTX-Modifikation</b>
Keine Thrombosen/Embolien	105 (99,1%)	75 (87,2%)
Thrombosen/Embolien	1 (0,9%)	11 (12,8%)
Total	106 (100,0%)	86 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b><math>p=0,001</math></b>	

Tabelle 9. Thrombosen/Lungenembolien bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

Ferner konnte gezeigt werden, dass Frauen mit veränderter Chemotherapie mit einem Prozentsatz von 14% signifikant häufiger psychische Erkrankungen in der medizinischen Vorgeschichte aufwiesen als Patientinnen der anderen Gruppe mit lediglich 4,7% ( $p=0,025$ , siehe Tabelle 10 und Abbildung 5). Zu psychischen Vorerkrankungen wurden vor allem Depressionen und Angststörungen gezählt.

	<b>Keine CTX-Modifikation</b>	<b>CTX-Modifikation</b>
Keine psychische Erkrankung	101 (95,3%)	74 (86,0%)
Psychische Erkrankung	5 (4,7%)	12 (14,0%)
Total	106 (100,0%)	86 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b>p=0,025</b>	

Tabelle 10. Psychische Erkrankungen (Depression, Angststörung) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

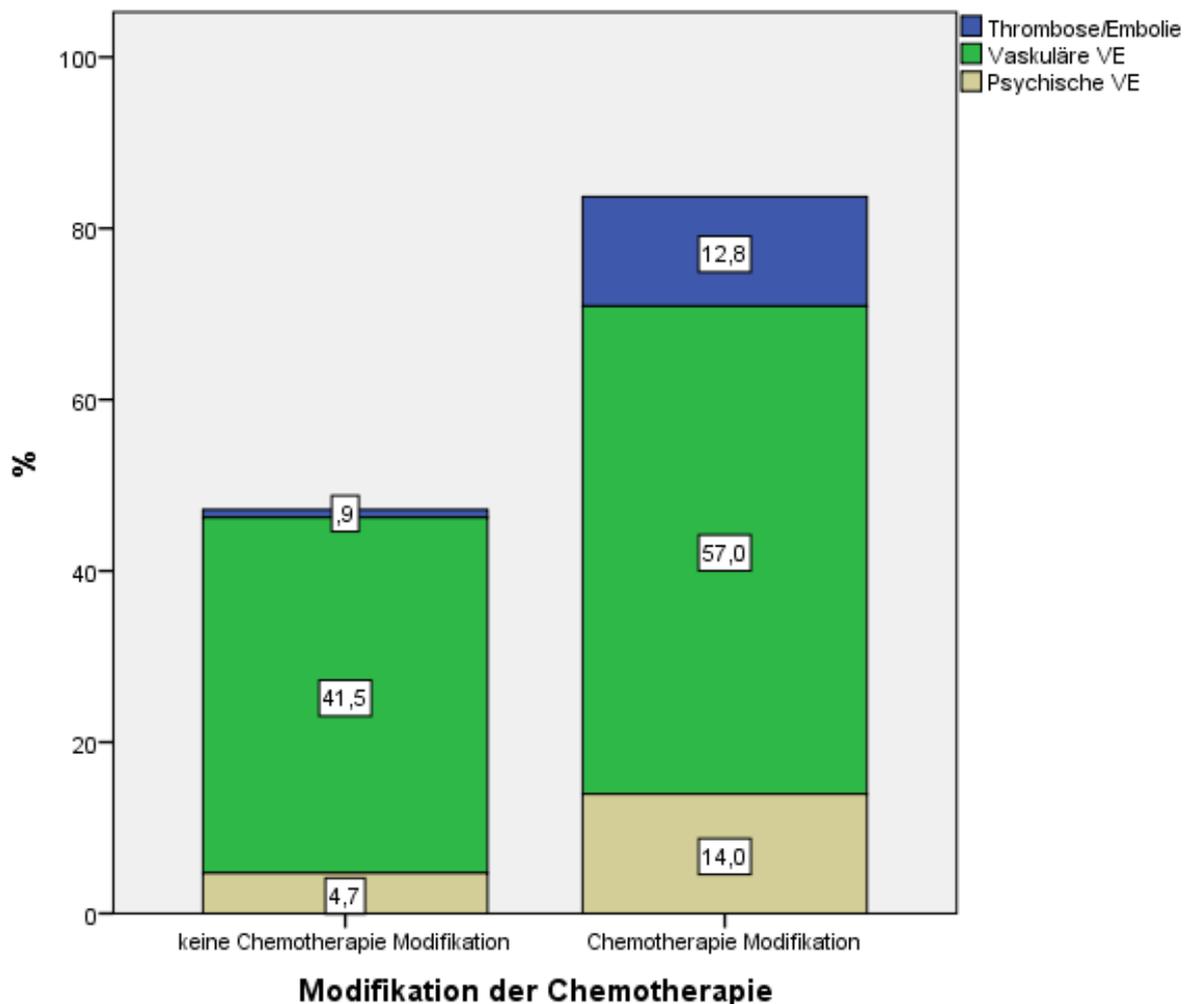


Abbildung 5. Häufigkeit (%) von Thrombosen/Lungenembolien, vaskulären Vorerkrankungen (VE) und psychischen Vorerkrankungen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

#### **3.5.4. Nebenwirkungen (NW) der Chemotherapie**

Auch das Nebenwirkungsprofil zeigte klare Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Während die CTX-Modifizierte im Mittel 5,4 Nebenwirkungen aufwiesen, waren es in der nach Standardregime behandelten Gruppe 4,2 ( $p=0,003$ , siehe Tabelle 11).

	<b>Keine CTX-Modifikation</b>	<b>CTX-Modifikation</b>
Anzahl	96	82
Keine Angaben	10	4
Mittelwert	4,2	5,4
Standardabweichung	2,4	2,8
Median	4	5
Minimum	0	0
Maximum	11	15
<b>Sig.</b>	<b>p=0,003</b>	

Tabelle 11. Anzahl der chemotherapeutischen Nebenwirkungen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

Gastrointestinale Nebenwirkungen, zu denen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe gezählt wurden, waren mit 85,4% bei chemotherapeutisch modifizierten Patientinnen deutlich häufiger als bei Frauen ohne Adjustierung (67,7%,  $p=0,006$ ). Im Besonderen zeigte sich dabei ein signifikanter Unterschied bezüglich Übelkeit und Erbrechen. 75,6% der CTX-Modifizierten zeigten diese Symptome, während es 56,3% der anderen Gruppe waren ( $p=0,007$ , siehe Tabelle 12 und Abbildung 6).

	<b>Keine CTX-Modifikation</b>	<b>CTX-Modifikation</b>
Keine gastrointestinalen NW (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe)	31 (32,3%)	12 (14,6%)
Gastrointestinale NW	65 (67,7%)	70 (85,4%)
Total	96 (100,0%)	82 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b>p=0,006</b>	
Kein(e) Übelkeit/Erbrechen	42 (43,8%)	20 (24,4%)
Übelkeit/Erbrechen	54 (56,3%)	62 (75,6%)
Total	96 (100,0%)	82 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b>p=0,007</b>	

Tabelle 12. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe) und im Speziellen Übelkeit/Erbrechen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

Zu den hämatologischen Nebenwirkungen wurden Leukopenien, Anämien und Thrombopenien gerechnet. 73,2% der Patientinnen, bei denen eine Modifikation nötig war, litten an mindestens einer dieser hämatologischen Begleiterscheinungen, während es in der nicht-modifizierten Gruppe lediglich 31,1% waren ( $p < 0,001$ ).

Unter den Veränderungen des Blutbildes unterschieden sich die beiden Gruppen besonders hinsichtlich Leukopenien und Anämien. In der CTX-Modifikations-Gruppe zeigten 47,6% der Patientinnen Leukopenien und 41,5% anämische Blutbildveränderungen, während in der anderen Gruppe lediglich 16,7% eine Verringerung der Leukozytenzahl und 20,8% eine Blutarmut aufwiesen ( $p < 0,001$  für Leukopenien und  $p = 0,003$  für Anämien, siehe Tabelle 13 und Abbildung 6).

	<b>Keine CTX-Modifikation</b>	<b>CTX-Modifikation</b>
Keine hämatologischen NW (Leukopenien, Anämien, Thrombopenien)	66 (68,8%)	22 (26,8%)
Hämatologische NW	30 (31,3%)	60 (73,2%)
Total	96 (100,0%)	82 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	
Keine Leukopenie	80 (83,3%)	43 (52,4%)
Leukopenie	16 (16,7%)	39 (47,6%)
Total	96 (100,0%)	82 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	
Keine Anämie	76 (79,2%)	48 (58,5%)
Anämie	20 (20,8%)	34 (41,5%)
Total	96 (100,0%)	82 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b><math>p = 0,003</math></b>	

Tabelle 13. Hämatologische Nebenwirkungen (Leukopenien, Anämien, Thrombopenien) und im Speziellen Leukopenien und Anämien bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

Fieber oder Infekte traten bei 32,9% der Patientinnen mit CTX-Adjustierungen und 18,8% in der planmäßig durchgeführten CTX-Gruppe auf ( $p = 0,030$ , siehe Tabelle 14 und Abbildung 6).

	<b>Keine CTX-Modifikation</b>	<b>CTX-Modifikation</b>
Kein Fieber/Infekte	78 (81,3%)	55 (67,1%)
Fieber/Infekte	18 (18,8%)	27 (32,9%)
Total	96 (100,0%)	82 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b>p=0,030</b>	

Tabelle 14. Fieber/Infekte bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

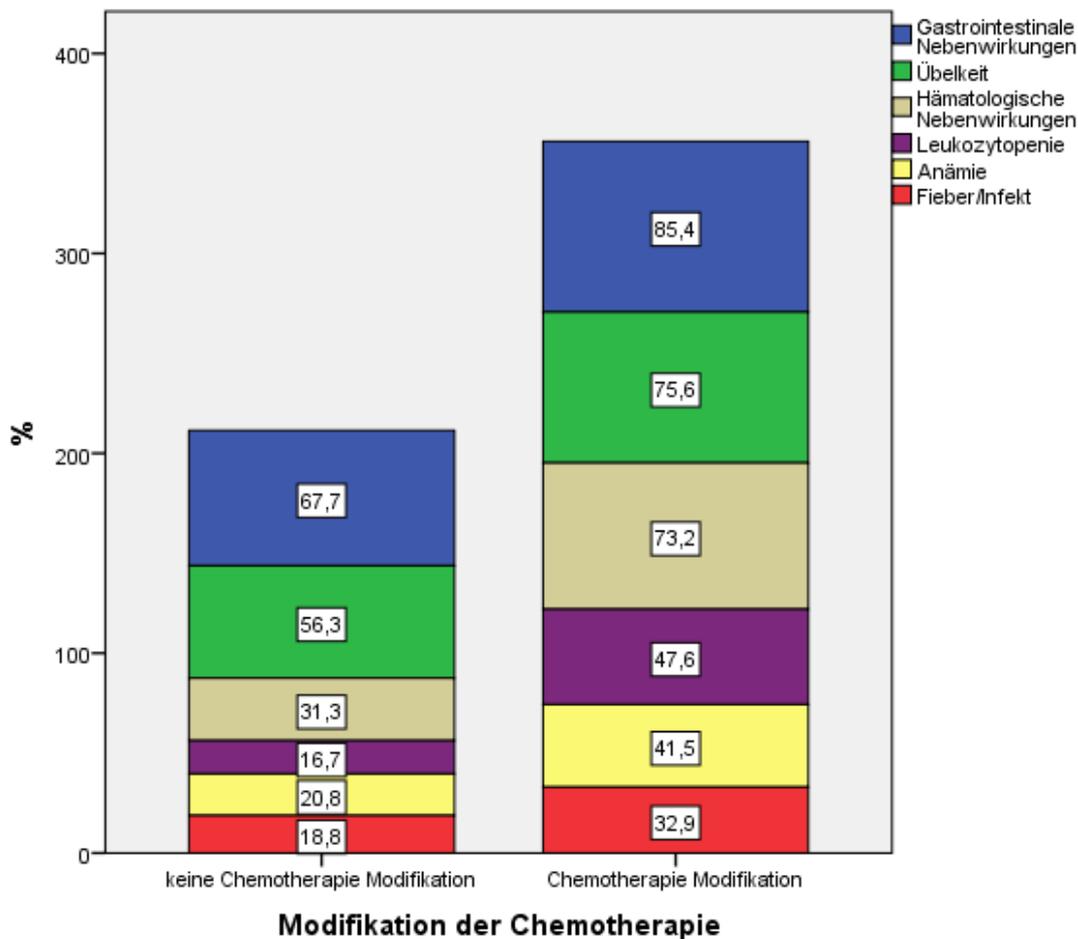


Abbildung 6. Häufigkeit (%) der oben genannten chemotherapeutischen Nebenwirkungen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

### 3.5.5. Prädiktoren einer Chemotherapie-Modifikation

Als Vorhersagevariablen für die Notwendigkeit einer Chemotherapie-Modifikation konnten anhand des Patientenkollektivs folgende Parameter identifiziert werden (siehe Tabelle 15):

	<b>Odds-Ratio (OR)</b>	<b>95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
Postoperativer Tumorrest	2,386	1,333-4,272	0,003
Alter bei Diagnose	1,026	0,999-1,054	0,060
<b>Vorerkrankungen (VE)</b>			
Vaskuläre VE*	1,866	1,049-3,319	0,033
Thrombose/Embolie	15,400	1,946-121,853	0,001
Psychische VE	2,194	0,940-5,124	0,025
<b>Nebenwirkungen (NW) der Chemotherapie</b>			
Gastrointestinale NW**	2,782	1,318-5,872	0,006
Übelkeit/Erbrechen	2,411	1,264-4,598	0,007
Hämatologische NW***	6,000	3,127-11,514	<0,001
Leukopenie	4,535	2,275-9,040	<0,001
Anämie	2,692	1,391-5,208	0,003
Fieber/Infekt	2,127	1,068-4,237	0,030

Tabelle 15. Prädiktoren von Chemotherapie-Modifikationen im Patientenkollektiv

\* Vaskuläre Vorerkrankungen beinhalten arteriellen Hypertonus, Hypercholesterinämie, venöse Insuffizienz, Thrombose/Lungenembolie, Atherosklerose

\*\* Gastrointestinale Nebenwirkungen beinhalten Übelkeit/Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe

\*\*\* Hämatologische Nebenwirkungen beinhalten Leukopenie, Anämie, Thrombopenie

Zunächst erwies sich ein postoperativer Tumorrest als Prädiktor für eine Chemotherapie-Modifikation. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Veränderung des Chemotherapie-Regimes beim Vorliegen eines postoperativen Tumorrestes mehr als doppelt so hoch als bei R0-Resektionsstatus (OR=2,386). Des Weiteren waren Patientinnen mit CTX-Modifikationen signifikant älter als Frauen ohne Adjustierungen der Therapie (p=0,034, siehe Tabelle 6), wobei das Alter kein statistisch signifikant höheres Risiko für eine Modifikation darstellte (OR=1,026 und p=0,060).

Vaskuläre Vorerkrankungen, die neben einer arteriellen Hypertonie auch eine Hypercholesterinämie, venöse Insuffizienz, Thrombose/Lungenembolie und eine Atherosklerose beinhalten, erwiesen sich ebenfalls als Prädiktoren für eine

Abweichung der chemotherapeutischen Behandlung vom Standard (OR=1,866). Am deutlichsten zeigte sich dies bei Thrombosen oder Lungenembolien in der Anamnese (OR=15,400).

Eine weitere, statistisch signifikante Vorhersagevariable für eine Chemotherapie-Modifikation war eine psychische Erkrankung in der Anamnese (OR=2,194).

Betrachtet man die Nebenwirkungen der chemotherapeutischen Behandlung, erwiesen sich gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe als prädiktive Parameter (OR=2,782). Vor allem beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist das Risiko einer Adjustierung der Chemotherapie um mehr als das Doppelte erhöht (OR=2,411).

Unter den hämatologischen Nebenwirkungen (OR=6,000), zu denen Leukopenien, Anämien und Thrombopenien gerechnet wurden, waren es vor allem Leukopenien und Anämien, die ein deutlich höheres Risiko darstellten (OR=4,535 und OR=2,692). Somit ist die Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie-Modifikation beim Auftreten von Leukopenien um mehr als das Vierfache erhöht, beim Vorliegen einer Anämie um mehr als das Doppelte.

Auch das Auftreten von Fieber und Infekten zeigte eine deutliche Risikoerhöhung für Chemotherapie-Modifikationen (OR=2,127).

### **3.6. Signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen der CTX-Modifikations-Gruppen**

#### **3.6.1. Komorbiditäten**

Das häufigste Auftreten von Thrombosen/Lungenembolien in der Anamnese zeigten 40% der Frauen, bei denen sowohl Zyklusverschiebungen als auch Dosisreduktionen notwendig waren. 14,7% der Patientinnen mit frühzeitigem Behandlungsabbruch der Chemotherapie und 12,5% mit Zyklusverschiebungen wiesen eine solche Vorgeschichte auf, wohingegen keine der Patientinnen mit Dosisreduktionen oder -splittungen an einer dieser Erkrankungen litt ( $p=0,034$ , siehe Tabelle 16).

	<b>Abbruch</b>	<b>Zyklus- verschiebung</b>	<b>Dosis- reduktion</b>	<b>Zyklus- verschiebung + Dosisreduktion</b>	<b>Dosis- Spaltung</b>
Keine Thrombose/ Embolie	29 (85,3%)	14 (87,5%)	17 (100,0%)	6 (60,0%)	9 (100,0%)
Thrombose/ Embolie	5 (14,7%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)
Total	34 (100,0%)	16 (100,0%)	17 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b>p=0,034</b>				

Tabelle 16. Thrombosen/Lungenembolien bei Patientinnen der unterschiedlichen Modifikations-Gruppen

### 3.6.2. Nebenwirkungen der Chemotherapie

Zunächst bestand zwischen den einzelnen Gruppen eine signifikant unterschiedliche Anzahl an Nebenwirkungen. Patientinnen, bei denen sowohl Zyklusverschiebungen als auch Dosisreduktionen notwendig waren, wiesen im Mittel 7,1 und damit die meisten Begleiterscheinungen auf. Im Durchschnitt 3,6 und damit die niedrigste Anzahl an Folgeerscheinungen zeigten Frauen, bei denen die Dosis in gesplitteter Form verabreicht wurde. Die anderen Patientengruppen erlitten statistisch rund fünf bis sechs Nebenwirkungen ( $p=0,042$ , siehe Tabelle 17).

	<b>Abbruch</b>	<b>Zyklus- verschiebung</b>	<b>Dosis- reduktion</b>	<b>Zyklusverschiebung + Dosisreduktion</b>	<b>Dosis- Spaltung</b>
Anzahl	30	16	17	10	9
Keine Angaben	4	0	0	0	0
Mittelwert	5,3	6,1	4,9	7,1	3,6
Standard- abweichung	3,356	1,731	2,384	1,912	2,651
Median	5	5,5	5	7	3
Minimum	1	4	2	4	0
Maximum	15	10	9	10	7
<b>Sig.</b>	<b>p=0,042</b>				

Tabelle 17. Anzahl der Nebenwirkungen bei Patientinnen der unterschiedlichen Modifikations-Gruppen

Unter den Nebenwirkungen stellte sich besonders die Fatigue, ein ausgeprägter Erschöpfungszustand, signifikant unterschiedlich dar. 90% der Patientinnen mit sowohl Zyklusverschiebungen als auch Dosisreduktionen zeigten diese Symptomatik, gefolgt von rund 80% der Frauen mit alleiniger Zyklusverschiebung. In den anderen Gruppen kam es in rund 40-60% der Fälle zu dieser Begleiterscheinung ( $p=0,027$ , siehe Tabelle 18).

	<b>Abbruch</b>	<b>Zyklus- verschiebung</b>	<b>Dosis- reduktion</b>	<b>Zyklusverschiebung +Dosisreduktion</b>	<b>Dosis- Spaltung</b>
Keine Fatigue	17 (50,0%)	3 (18,8%)	7 (41,2%)	1 (10,0%)	5 (55,6%)
Fatigue	13 (38,2%)	13 (81,2%)	10 (58,8%)	9 (90,0%)	4 (44,4%)
Keine Angaben	4 (11,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	34 (100,0%)	16 (100,0%)	17 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)
<b>Sig.</b>	<b>p=0,027</b>				

Tabelle 18. Fatigue-Symptomatik bei Patientinnen der unterschiedlichen CTX-Modifikations-Gruppen

### 3.7. Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier

#### 3.7.1. Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 73 Todesfälle im Patientenkollektiv verzeichnet, in 120 Fällen kam es zu Progressen beziehungsweise Rezidiven. Eine Aufstellung über alle Todes- und Rezidivfälle in den Patientengruppen ist in Tabelle 19 ersichtlich:

	<b>n</b>	<b>Anzahl der Todesfälle</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Anzahl der Progresse/ Rezidive</b>	<b>Zensiert</b>
<b>Patientenkollektiv</b>	192	73 (38,0%)	119 (62,0%)	120 (62,5%)	72 (37,5%)
<b>Keine CTX-Modifikation</b>	106	28 (26,4%)	78 (73,6%)	54 (50,9%)	52 (49,1%)
<b>CTX-Modifikation</b>	86	45 (52,3%)	41 (47,7%)	66 (76,7%)	20 (23,3%)
<b>Abbruch</b>	34	19 (55,9%)	15 (44,1%)	26 (76,5%)	8 (23,5%)
<b>Zyklusverschiebung</b>	16	9 (56,3%)	7 (43,8%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)
<b>Dosisreduktion</b>	17	8 (47,1%)	9 (52,9%)	14 (82,4%)	3 (17,6%)
<b>Zyklusverschiebung + Dosisreduktion</b>	10	4 (40,0%)	6 (60,0%)	7 (70,0%)	3 (30,0%)
<b>Dosispaltung</b>	9	5 (55,6%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)

Tabelle 19. Patientenkollektiv mit Todes- und Rezidiv-Häufigkeit

Das Gesamtüberleben (eng. Overall Survival, OS) wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der primären Operation und dem Todestag. Das progressionsfreie Überleben (eng. Progression Free Survival, PFS) bezeichnet den Zeitraum zwischen primärer Operation und Rezidiv beziehungsweise Progress. Lebende Patientinnen oder Frauen ohne Rezidiv wurden am Tag ihrer letzten Information (Last-follow-up) zensiert (siehe Tabelle 19).

Das mediane Gesamtüberleben aller Patientinnen betrug 50 Monate (95% KI: 43,1–56,9 Monate), das mittlere Überleben lag bei 50,9 Monaten (95% KI: 46,4–55,3 Monate, siehe Abbildung 7).

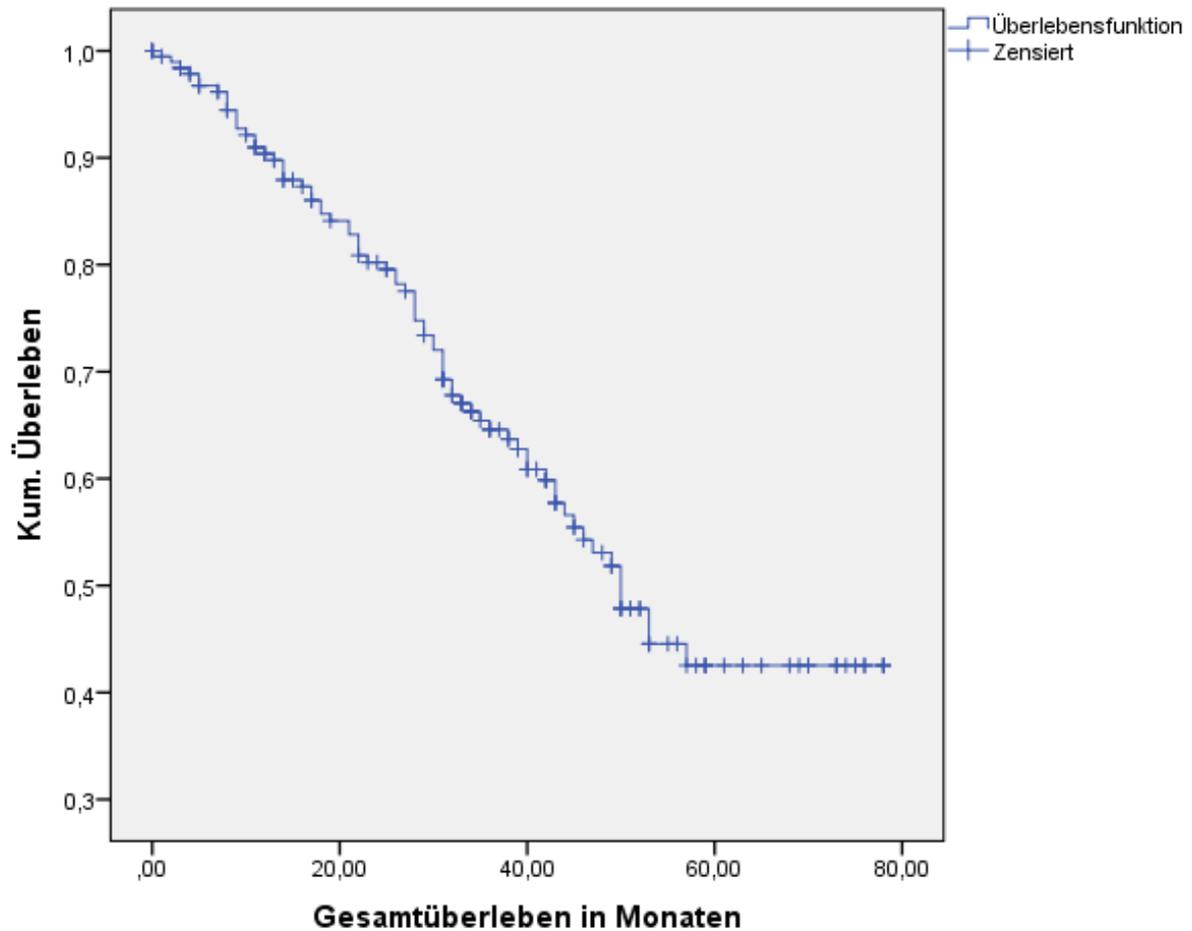


Abbildung 7. Gesamtüberleben (Monate) des Patientenkollektivs

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 27 Monaten (95% KI: 22,7–31,3 Monate), im Mittel betrug es 30,6 Monate (95% KI: 27,2–34 Monate, siehe Abbildung 8).

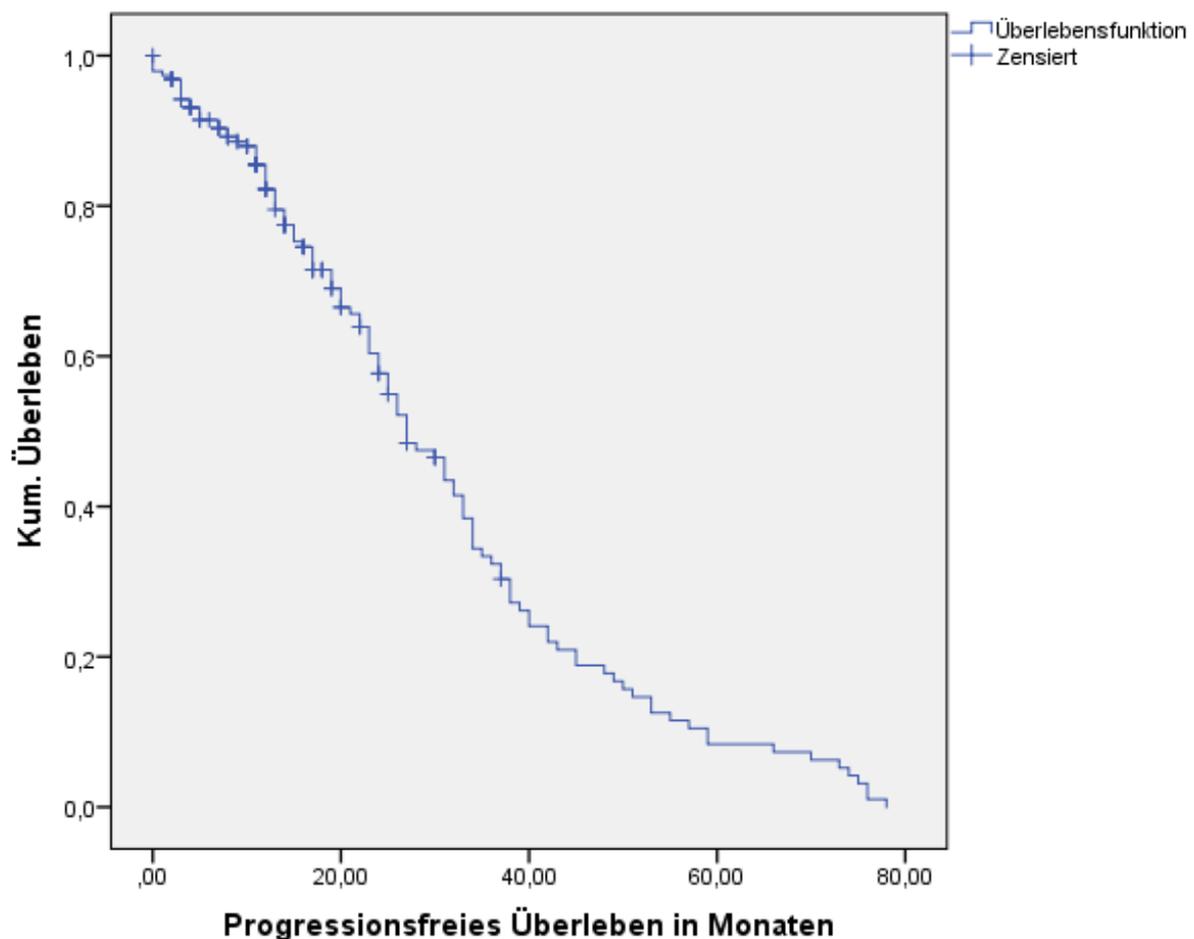


Abbildung 8. Progressionsfreies Überleben (Monate) des Patientenkollektivs

### 3.7.2. Patientinnen mit und ohne CTX-Modifikation im Vergleich

Patientinnen, bei denen die chemotherapeutische Behandlung nach Standardregime durchgeführt wurde, zeigten ein mittleres Gesamtüberleben von rund 59 Monaten. Frauen mit CTX-Modifikation wiesen dagegen ein mittleres Überleben von rund 40 Monaten auf. Dies bedeutet eine durchschnittliche Differenz im Gesamtüberleben von 19 Monaten.

Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen ohne CTX-Modifikation bei rund 60% lag, war diese bei den CTX-Modifizierten um fast 40% geringer und betrug rund 21%.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergibt eine Signifikanz von  $p < 0,001$  (siehe Tabelle 20 und Abbildung 9).

	n	Medianes OS	95% KI	Mittleres OS	95% KI	5-Jahres-OS
<b>Keine CTX-Modifikation</b>	106	.	.	59,5	53,9-65,1	60,2%
<b>CTX-Modifikation</b>	86	40	30,6-49,3	39,8	33,8-45,7	20,9%
<b>Sig.</b>	<b>p&lt;0,001</b>					

Tabelle 20. Gesamtüberleben (OS, Monate) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

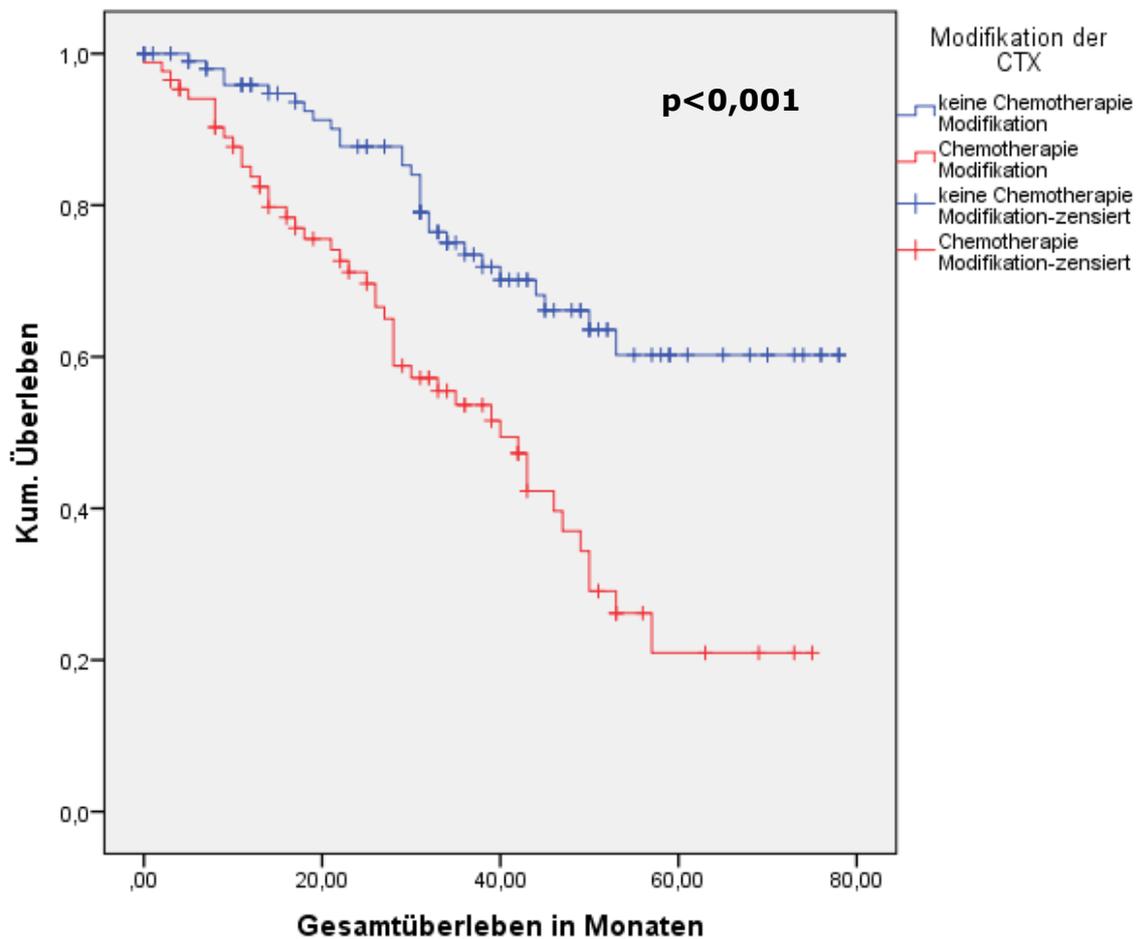


Abbildung 9. Gesamtüberleben (Monate) von Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

Das krankheitsfreie Intervall zwischen Operation und diagnostiziertem Progress oder Rezidiv betrug bei Frauen ohne jegliche Veränderung der Chemotherapie im Mittel rund 41 Monate. Patientinnen mit CTX-Modifikationen wiesen bereits nach etwa 21 Monaten einen Krankheitsprogress auf. Die Differenz des progressionsfreien 5-Jahres-Überleben betrug rund 30%, sodass sich im Gruppenvergleich ein statistisch signifikanter Unterschied ergab (siehe Tabelle 21 und Abbildung 10).

	n	Medianes PFS	95% KI	Mittleres PFS	95% KI	5-Jahres-PFS
<b>Keine CTX-Modifikation</b>	106	27	20,5-33,5	40,5	34,3-46,8	36,8%
<b>CTX-Modifikation</b>	86	16	14,2-17,8	21	16,8-25,2	7,1%
<b>Sig.</b>	<b>p&lt;0,001</b>					

Tabelle 21. Progressionsfreies Überleben (PFS, Monate) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

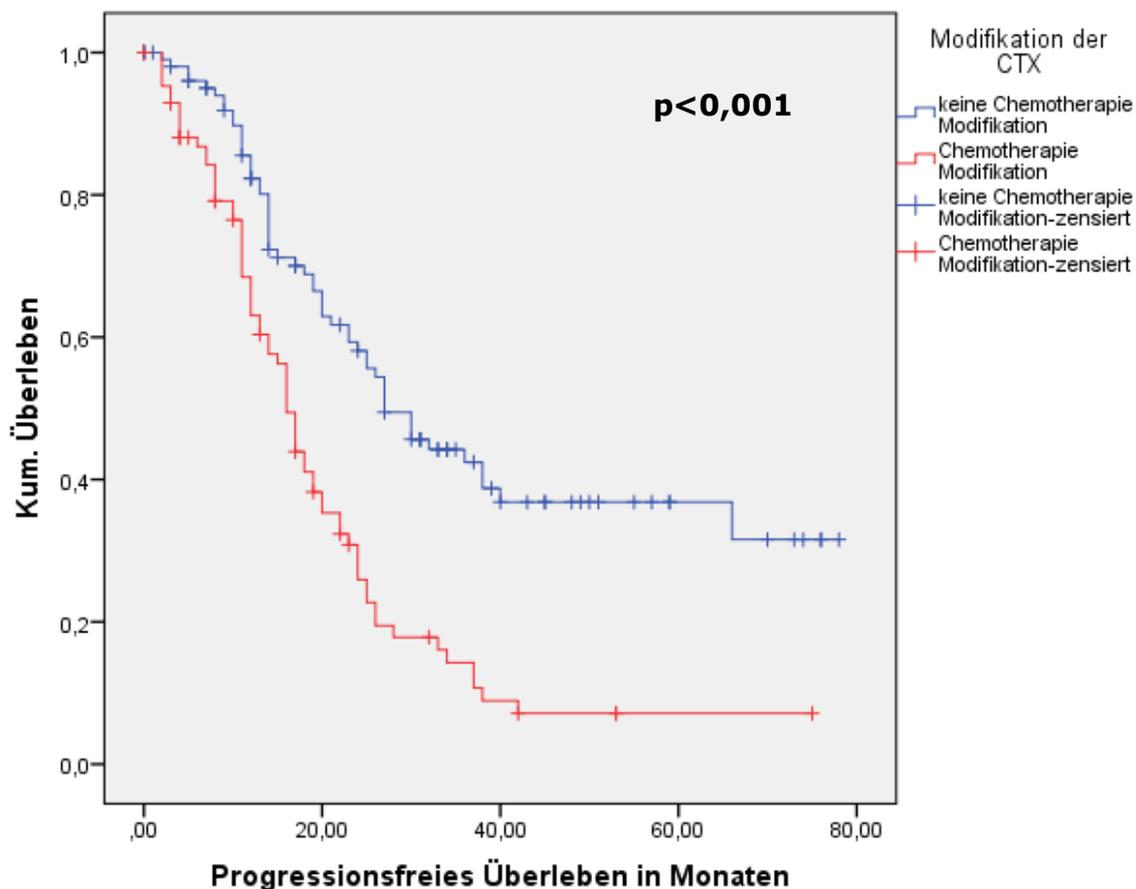


Abbildung 10. Progressionsfreies Überleben (Monate) von Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation

### 3.7.3. Patientinnen unterschiedlicher CTX-Modifikationen im Vergleich

Das durchschnittlich längste Gesamtüberleben bei den Frauen mit chemotherapeutischen Adjustierungen wiesen mit rund 45 Monaten jene Patientinnen auf, bei denen lediglich Zyklen verschoben wurden. Die 5-Jahres-Überlebenwahrscheinlichkeit betrug 37,5%. Das niedrigste geschätzte Überleben zeigte sich bei Frauen, bei denen aufgrund eines frühzeitigen Abbruchs keine leitliniengerechte Gabe erreicht wurde. Sie lebten im Mittel rund 34 Monate und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 9,1%.

Die Patientinnen der anderen Modifikationsgruppen wiesen im Durchschnitt ein Gesamtüberleben zwischen 33 und 42 Monaten auf.

Diese Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 22 und Abbildung 11).

	n	Medianes OS	95% KI	Mittleres OS	95% KI	5-Jahres-OS
<b>Abbruch</b>	34	30	22,6-37,5	33,5	25,1-41,9	9,1%
<b>Zyklusverschiebung</b>	16	39	12,4-65,7	44,9	32,0-57,9	37,5%
<b>Dosisreduktion</b>	17	40	29,2-50,8	42,1	29,9-54,3	34,8%
<b>Zyklusverschiebung + Dosisreduktion</b>	10	50	.	40,8	30,7-51,0	0,0%
<b>Dosisplittung</b>	9	50	0,0-126,9	33,4	15,2-51,6	18,5%
<b>Sig.</b>	<b>p=0,639</b>					

Tabelle 22. Gesamtüberleben (OS, Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen

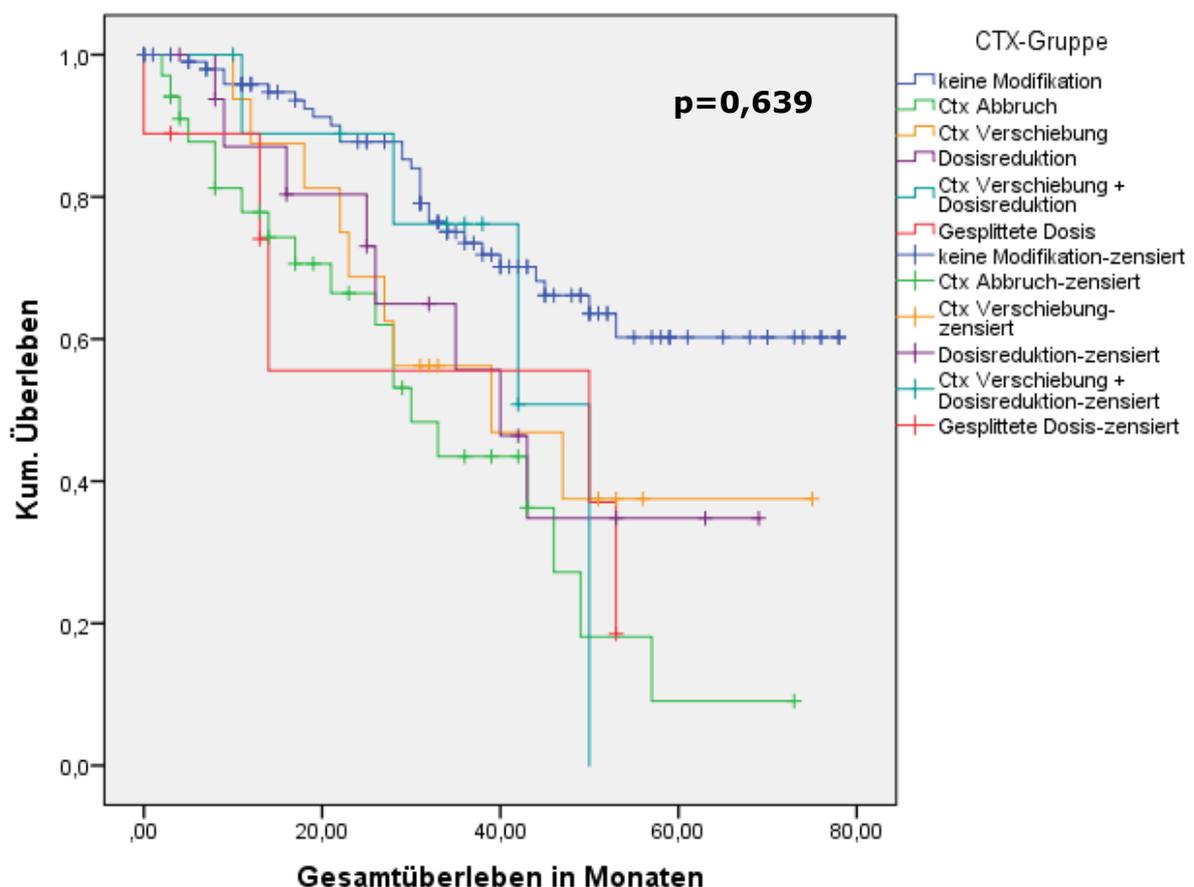


Abbildung 11. Gesamtüberleben (Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen

Analog zum Gesamtüberleben wiesen Patientinnen mit Zyklusverschiebungen mit rund 27 Monaten das längste progressionsfreie Überleben auf, während

frühzeitige Abbrüche mit einem rund 12 Monate kürzeren krankheitsfreien Intervall assoziiert waren. Bei Frauen der anderen Gruppen trat nach durchschnittlich 19 bis 21 Monaten ein Fortschreiten der Erkrankung auf.

Auch diese Unterschiede im krankheitsfreien Intervall nach Tumorresektion erwiesen sich als nicht signifikant (siehe Tabelle 23 und Abbildung 12).

	n	Medianes PFS	95% KI	Mittleres PFS	95% KI	5-Jahres-PFS
<b>Abbruch</b>	34	14	9,1 – 18,9	13,9	11,1 – 16,6	0,0%
<b>Zyklusverschiebung</b>	16	16	8,2 – 23,8	26,6	16,3 – 36,9	12,5%
<b>Dosisreduktion</b>	17	16	11,0 – 21,0	18,9	13,5 – 24,3	0,0%
<b>Zyklusverschiebung + Dosisreduktion</b>	10	22	13,3 – 30,7	24,0	16,3 – 31,7	0,0%
<b>Dosissplittung</b>	9	18	9,2 – 26,8	20,7	7,7 – 33,8	0,0%
<b>Sig.</b>	<b>p=0,099</b>					

Tabelle 23. Progressionsfreies Überleben (PFS, Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen

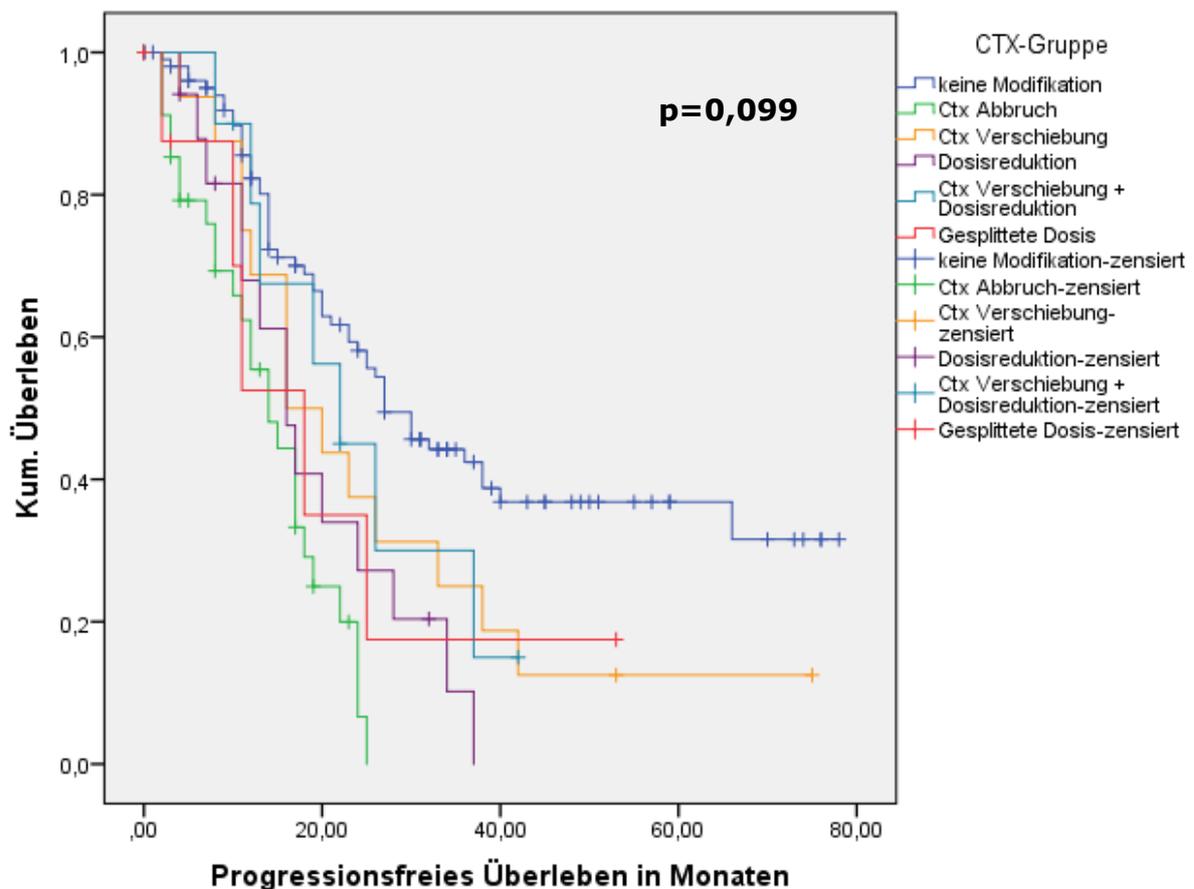


Abbildung 12. Progressionsfreies Überleben (Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen

### 3.8. Prognosefaktoren

Mittels der Cox-Regression wurde der Einfluss von bekannten Risikofaktoren auf das Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom überprüft. Dabei wurden stetige Größen wie das Alter und der Body-Mass-Index bei Diagnosestellung, sowie kategoriale Variablen wie die Durchführung einer CTX-Modifikation, das Vorhandensein eines postoperativen Tumorrests, die Stadieneinteilung nach FIGO, die histologische Klassifizierung und das Grading berücksichtigt (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Eine Aussage zur prognostischen Bedeutung des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab kann in dieser Arbeit nicht getroffen werden. Ebenso wenig kann aufgrund des Rekrutierungszeitraumes eine Aussage zur prognostischen Bedeutung von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms gegeben werden. Die Tumore wurden für die Analyse in frühe (FIGO I-IIc) und fortgeschrittene Ovarialkarzinome (FIGO III-IV) eingeteilt (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

#### 3.8.1. Gesamtüberleben

<b>Einflussvariable</b>	<b>Hazard-Ratio (HR) mit 95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
CTX-Modifikation (ja versus nein)	2,087 (1,243-3,505)	<b>0,005</b>
Alter bei Diagnose (in Jahren)	1,005 (0,978-1,034)	0,706
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	0,991 (0,947-1,038)	0,710
Residualtumor (ja versus nein)	3,062 (1,635-5,735)	<b>&lt;0,001</b>
FIGO (I-IIc versus III-IV)	2,759 (0,611-12,456)	0,187
Histologie		<b>0,008</b>
Serös-papillär	1	
Endometrioid	1,300 (0,371-4,553)	0,681
Klarzellig	2,395 (0,637-9,005)	0,196
Muzinös	11,423 (2,837-45,992)	<b>0,001</b>
Mischtumor	0,580 (0,140-2,404)	0,452
Grading		0,374
G1	1	
G2	0,813 (0,162-4,038)	0,802
G3	1,623 (0,350-7,516)	0,536

Tabelle 24. Hazard-Ratio (HR) von bekannten Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben

### Einfluss einer CTX-Modifikation

Wie schon die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte, erwies sich eine Modifikation der Chemotherapie auch nach Adjustierung an die erwähnten Risikofaktoren als prognostisch bedeutsam ( $p=0,005$ , siehe Tabelle 24 und Abbildung 13). Die Hazard-Ratio beträgt dabei 2,087. Das bedeutet, dass Patientinnen mit Chemotherapie-Modifikationen ein doppelt so hohes Sterberisiko aufwiesen wie Frauen ohne Änderung des Chemotherapie-Regimes.

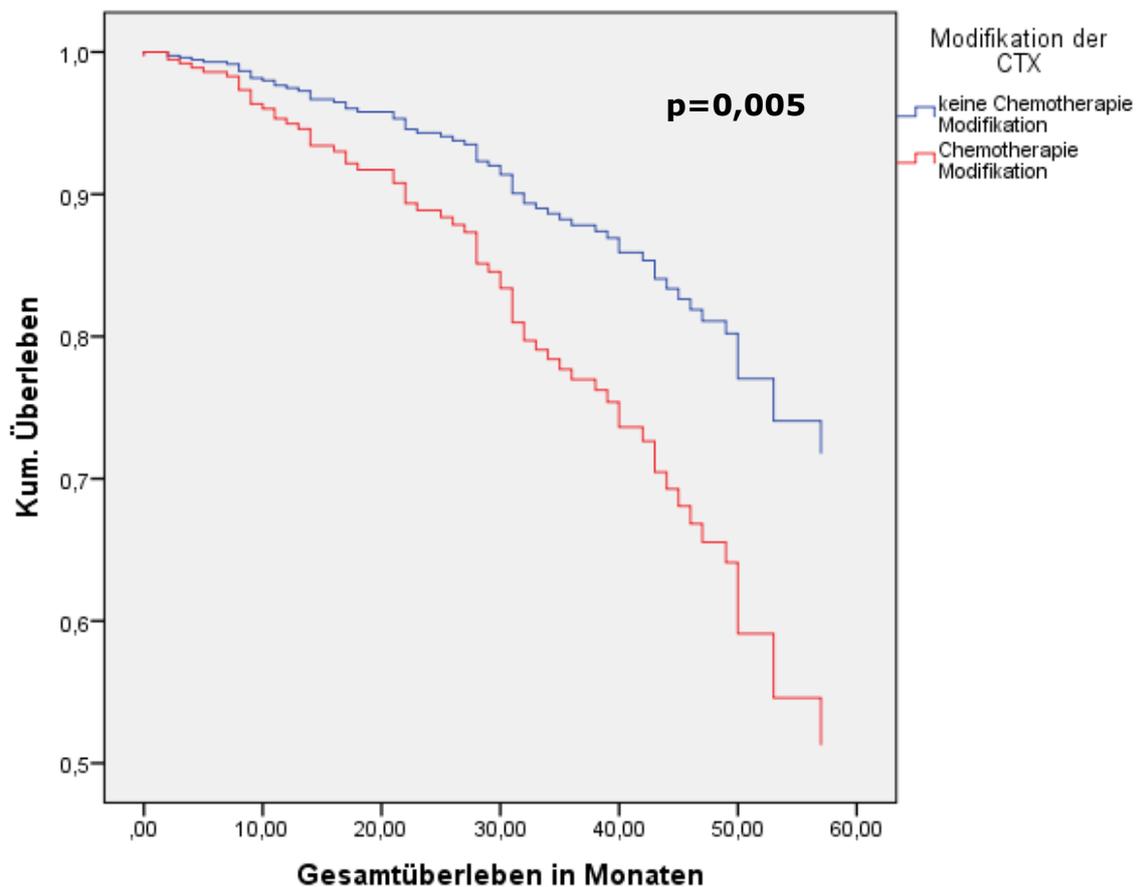


Abbildung 13. Gesamtüberleben (Monate) der Patientinnen mit und ohne CTX-Modifikation nach Adjustierung an die Einflussgrößen Alter und Body-Mass-Index bei Diagnosestellung, Vorhandensein eines postoperativen Tumorrests, FIGO-Stadium, Histologie und Grading

### Einfluss eines postoperativen Residualtumors

Mit dem Vorhandensein eines postoperativen Tumorrests erhöhte sich das Mortalitätsrisiko verglichen mit Patientinnen, bei denen eine R0-Resektion des Karzinoms erreicht wurde, um mehr als das Dreifache ( $p<0,001$ ). Die Hazard-Ratio betrug 3,062 (siehe Tabelle 24).

### Einfluss der Histologie

Auch die histologische Klassifizierung der Ovarialkarzinome hatte unter Berücksichtigung der sonstigen Risikofaktoren bedeutsamen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,008$ ). Dabei stieg das Sterberisiko bei Frauen mit muzinösen Ovarialkarzinomen im Vergleich zu jenen mit serös-papillären Tumoren um mehr als das Zehnfache an ( $HR=11,423$  und  $p=0,001$ , siehe Tabelle 24).

### **3.8.2. Progressionsfreies Überleben**

<b>Einflussvariable</b>	<b>Hazard-Ratio (HR) mit 95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
CTX-Modifikation (ja versus nein)	1,997 (1,348-2,957)	<b>0,001</b>
Alter bei Diagnose (in Jahren)	0,999 (0,980-1,019)	0,948
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	0,968 (0,933-1,004)	0,080
Postoperativer Residualtumor (ja versus nein)	1,807 (1,190-2,744)	<b>0,006</b>
FIGO (I-IIc versus III-IV)	5,705 (2,053-15,854)	<b>0,001</b>
Histologie		<b>0,014</b>
Serös-papillär	1	
Endometrioid	1,687 (0,704-4,046)	0,241
Klarzellig	5,096 (1,660-15,640)	<b>0,004</b>
Muzinös	1,933 (0,595-6,275)	0,273
Mischtumor	2,371 (1,009-5,571)	<b>0,048</b>
Grading		0,804
G1	1	
G2	1,266 (0,407-3,935)	0,684
G3	1,392 (0,493-3,931)	0,533

Tabelle 25. Hazard-Ratio (HR) von bekannten Risikofaktoren auf das progressionsfreie Überleben

### Einfluss einer CTX-Modifikation

Analog zum Gesamtüberleben zeigte sich das progressionsfreie Überleben durch eine Modifikation der Chemotherapie auch nach Adjustierung an Risikofaktoren signifikant beeinflusst ( $p=0,001$ ). So war die Wahrscheinlichkeit eines Progresses oder Rezidivs für Frauen mit Änderungen des CTX-Regimes annähernd doppelt so hoch wie für Patientinnen mit regelhafter Durchführung der chemotherapeutischen Behandlung ( $HR=1,997$ , siehe Tabelle 25 und Abbildung 14).

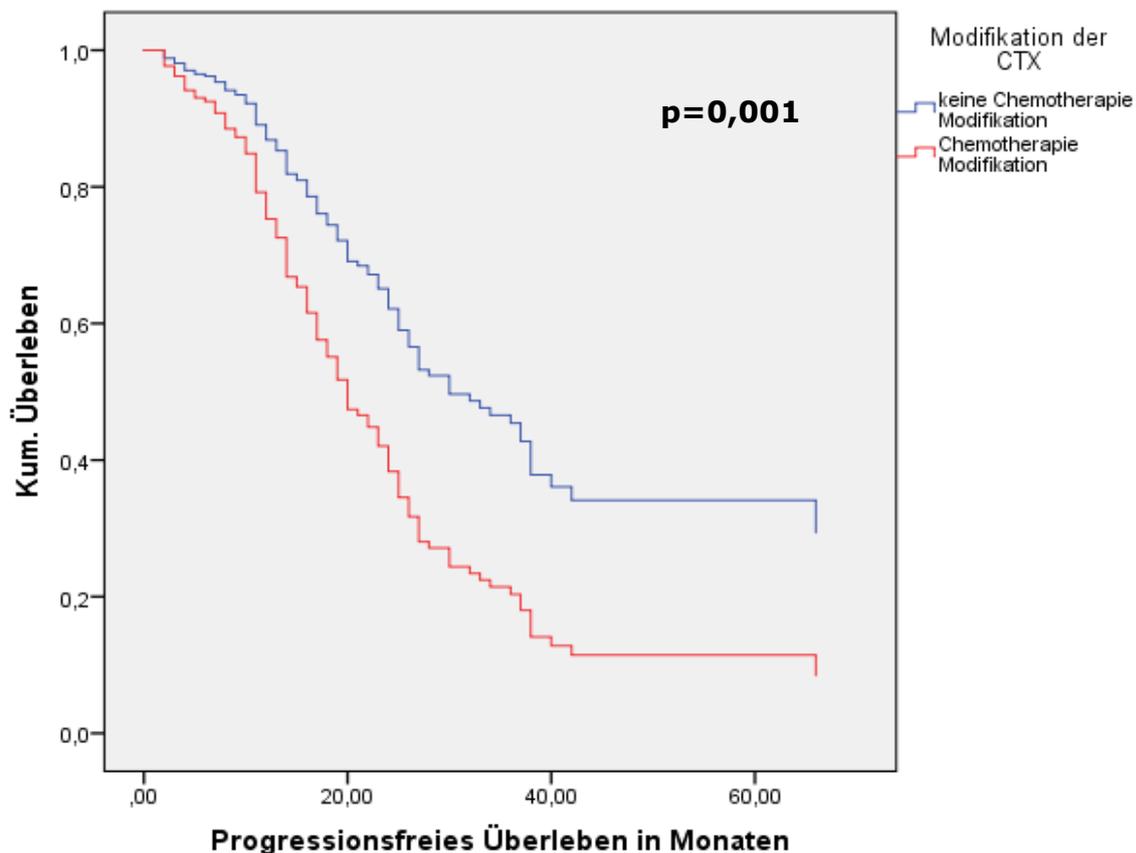


Abbildung 14. Progressionsfreies Überleben (Monate) der Patientinnen mit und ohne CTX-Modifikation nach Adjustierung an die Einflussgrößen Alter und BMI bei Diagnosestellung, Vorhandensein eines postoperativen Tumorrests, FIGO-Stadium, Histologie und Grad

#### Einfluss eines postoperativen Residualtumors

Auch das Vorhandensein eines Resttumors nach primärer Exzision stellte für die Patientinnen ein höheres Risiko für einen Progress oder ein Rezidiv dar (HR=1,807 und  $p=0,006$ , siehe Tabelle 25).

#### Einfluss des Tumorstadiums

Eine Hazard-Ratio von 5,705 besagt, dass Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO Stadien III-IV) statistisch ein fast sechsfach höheres Risiko für das Fortschreiten oder erneute Auftreten der Erkrankung aufwiesen als Patientinnen mit Tumoren früherer Stadien (FIGO I-IIc, siehe Tabelle 25).

#### Einfluss der Histologie

Besonders klarzellige Ovarialkarzinome und Mischtumore waren im Vergleich zu serös-papillären Subtypen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv assoziiert. Während das Rezidiv-Risiko bei klarzelligen Befunden um das annähernd Fünffache stieg, war die Wahrscheinlichkeit bei Tumoren mit Mischentitäten etwa doppelt so groß (HR=5,096 und  $p=0,004$  für klarzellige und HR=2,371 und  $p=0,048$  für gemischte Tumoren, siehe Tabelle 25).

## 4. Diskussion

### 4.1. Effekte der Chemotherapie-Modifikationen auf das Überleben

Die vorliegende Arbeit zeigt einen negativen Einfluss von Adjustierungen des Chemotherapie-Regimes auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom. Zu den genannten Adjustierungen zählen Abbrüche der Chemotherapie, Dosisreduktionen, Zyklusverschiebungen, sowohl Dosisreduktionen als auch Zyklusverschiebungen und die Verabreichung der Dosis in gesplitteter Form. Das Todes- und Rezidivrisiko bei Patientinnen mit Chemotherapie-Modifikationen erwies sich als doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Anpassungen der Chemotherapie (OS: HR=2,087, p=0,005; PFS: HR=1,997, p=0,001).

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Studie mit der Literatur verglichen werden.

#### 4.1.1. Die Rolle von Zyklusverschiebungen

Liutkauskiene et al. (2015) untersuchten unter anderem den Einfluss von Zyklusverschiebungen im Zuge der Chemotherapie auf das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Analysiert wurden Daten von 82 Frauen mit Tumoren des Stadiums FIGO III, welche bereits sechs Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie abgeschlossen hatten. Unter allen Chemotherapie-Modifikationen stellten sich vor allem Verzögerungen von Zyklen als prognosebestimmend heraus. Dabei wurde eine Verschiebung als eine verspätete Gabe von mehr als zehn Tagen definiert. Dies ging statistisch mit einem rund verdreifachten Sterberisiko einher (HR=3,3, p=0,016). Personen mit aufgeschobenen Zyklen zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 15,8 Monaten, während Frauen ohne jegliche Adjustierung des Regimes ein Überleben von 35,8 Monaten aufwiesen.

Interessanterweise wurden bezüglich des progressionsfreien Überlebens zwischen den Patientengruppen in dieser Studie keinerlei signifikante Unterschiede festgestellt (p=0,35).

Den negativen Einfluss von Zyklusverschiebungen auf das Gesamtüberleben bestätigen auch Joseph et al. (2015). In diese Studie wurden 184 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen der Stadien II-IV eingeschlossen. Während Frauen ohne jegliche Verzögerungen der Chemotherapie ein medianes Überleben von vier

Jahren aufwiesen, zeigten Patientinnen mit lediglich einer Zyklusverschiebung undefinierten Ausmaßes ein mit 2,5 Jahren signifikant kürzeres Überleben ( $p < 0,02$ ).

Dabei sank die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Anzahl der Zyklen mit Verzögerung, die während der Therapie vorgenommen wurden. Multiple Intervallverlängerungen (zwei oder mehr Verzögerungen) zwischen den einzelnen Zyklen waren mit dem schlechtesten medianen Gesamtüberleben von 1,7 Jahren verbunden ( $p < 0,03$ ).

In die Studie von Seebacher et al. (2017) wurden 165 Patientinnen mit abgeschlossener platin- und taxanhaltiger Chemotherapie eingeschlossen. Vor allem Therapieaufschübe von insgesamt mindestens neun Tagen über die gesamte Chemotherapiedauer waren mit einem signifikanten prognostischen Nachteil verbunden. Sowohl das Mortalitäts- als auch das Rezidivrisiko verdoppelten sich bei diesen Frauen verglichen mit Patientinnen ohne Verschiebungen (OS: HR=2,6,  $p=0,008$ ; PFS: HR=2,9,  $p=0,001$ ).

Wright et al. (2008) beschäftigten sich in ihrer Studie mit den Auswirkungen einer verspäteten chemotherapeutischen Behandlung nach der Operation. Dabei wurden Daten zu 2.558 Patientinnen im Alter von mindestens 65 Jahren mit Ovarialkarzinomen der Stadien FIGO III bis IV herangezogen. Als Verzögerung wurde eine Intervallverlängerung zwischen chirurgischer Resektion des Tumors und erstem Zyklus der Chemotherapie von mehr als sechs Wochen definiert. Verglichen mit Frauen, deren Behandlung innerhalb von sechs Wochen postoperativ begann, zeigte sich ein negativer Einfluss auf das Überleben bei Patientinnen mit Therapieaufschub. Diese wiesen ein um 13% höheres Mortalitätsrisiko auf (HR=1,13,  $p < 0,01$ ).

Seagle et al. (2017) und Tewari et al. (2016) bestätigten diesen Sachverhalt: In der großen retrospektiven amerikanischen Studie von Seagle et al. (2017) wurden Überlebenszeitanalysen von 19.269 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen durchgeführt. Dabei wurden Frauen hinsichtlich der Zeitspanne zwischen primärer Operation und Beginn der adjuvanten Chemotherapie verglichen. Im Verhältnis zu Frauen, bei denen die Therapie drei bis vier Wochen nach der Tumorentfernung begann, war eine Verlängerung des Zeitintervalls um mehr als 35 Tage mit einer signifikanten Erhöhung des Sterberisikos um 7% (HR=1,07,  $p=0,01$ ) verbunden.

Bei Tewari et al. (2016) stieg das Sterberisiko der Patientinnen ab einer Periode von über 25 Tagen zwischen Operation und Chemotherapie-Beginn signifikant an (HR=3,44,  $p<0,001$ ). Die Ergebnisse basieren auf einer sekundären Analyse von Daten der Gynecologic Oncology Group (GOG) und beziehen sich auf 81 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen des Stadiums FIGO IV (mit R0-Resektion).

Im Gegensatz zu den zahlreichen Studien, die den prognostischen Nachteil von Zyklusverschiebungen veranschaulichen, beschreiben Nagel et al. (2012) keinen signifikanten Einfluss. 157 Frauen mit fortgeschrittenen Ovarial-, Peritoneal- oder Tubenkarzinomen wurden anhand ihrer Chemotherapie-Modifikationen verglichen. Davon war es bei 70 Patientinnen notwendig, die Therapie um mehrere Tage zu verschieben. In 39 Fällen wurden Zyklen um drei bis 14 Tage verzögert, bei 31 Frauen gab es Aufschübe von mehr als zwei Wochen. Bezüglich des progressionsfreien ( $p=0,50$ ) und gesamten Überlebens ( $p=0,76$ ) bestanden keinerlei Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich Chemotherapie-Modifikationen insgesamt als prognostisch ungünstig, so auch Zyklusverschiebungen. Eine Abweichung von >24 Stunden vom primären Therapieplan wurde dabei als Verschiebung definiert, was bei 16 Frauen der Fall war.

#### **4.1.2. Der Einfluss von Dosismodifikationen**

Die Bedeutung der relativen Chemotherapie-Dosis und ihre Anpassung im Zuge der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde unter anderem von Fauci et al. (2011) untersucht. 138 Patientinnen mit Tumoren jeglichen Stadiums wurden in diese Studie eingeschlossen, wobei entsprechend der verabreichten Dosis verglichen wurde. Dabei war eine Therapie mit einer relativen Dosis zwischen 70% und 110% mit der besten Prognose assoziiert. Während für diese Frauen ein medianes progressionsfreies Überleben von 32 Monaten berechnet wurde, wies die Gruppe, welche <70% oder >110% der relativen Dosis erhielt, ein signifikant schlechteres Ergebnis auf. Ihr medianes progressionsfreies Überleben lag bei 20 Monaten ( $p=0,046$ ).

Anuradha et al. (2016) zeigten ähnliche Ergebnisse. Diese australische Studie beschreibt anhand von 351 Patientinnen einen Anstieg der Mortalität im Beobachtungszeitraum um mehr als 60%, wenn eine relative Dosis von <70% verabreicht wurde (HR=1,62,  $p<0,05$ ). Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen

Tumoren (FIGO III und IV) erschien dieser Effekt noch deutlicher (HR=1,9,  $p<0,05$ ).

Hanna et al. (2013) untersuchten ebenso den Effekt einer reduzierten Chemotherapie-Dosis auf das Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. 325 Frauen mit fortgeschrittenen Tumoren wurden in die Studie eingeschlossen, wobei die Verabreichung einer Dosis von  $<85\%$  mit einem niedrigeren Gesamtüberleben assoziiert war. Das Sterberisiko stieg gerundet um den Faktor 1,7 (HR=1,71,  $p=0,003$ ). Hingegen zeigte sich keine Reduktion des progressionsfreien Überlebens (HR=1,15,  $p=0,650$ ).

Anders verhält es sich unter anderem bei Repetto et al. (1993), Olawaiye et al. (2012) und Nagel et al. (2012). In diesen Studien wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Chemotherapie-Dosis und dem Überleben festgestellt:

Repetto et al. (1993) untersuchten diesen Aspekt anhand von 226 Frauen mit Ovarialkarzinomen der Stadien FIGO III bis IV, welche in zwei randomisiert prospektive Studien zu platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen wurden. Zwischen Patientinnen mit durchschnittlich erhaltenen Dosen von  $<75\%$ , 76-99% und  $>100\%$  wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Tumoransprechrates, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gefunden.

Die Studie von Olawaiye et al. (2012) umfasste 591 Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, die entsprechend dem Protokoll 182 der GOG behandelt wurden. Alle Frauen unterzogen sich protokollkonform acht Zyklen Carboplatin und Paclitaxel. Die Kernaussage dieser Studie ist, dass Frauen mit Dosisreduktionen im Zuge ihrer chemotherapeutischen Behandlung ähnliche Risiken für Rezidive (HR=1,17,  $p=0,091$ ) und Tod (HR=1,06,  $p=0,580$ ) aufwiesen wie Frauen ohne Dosisreduktion. Dabei wurden Veränderungen der Dosis nicht genauer definiert oder quantifiziert. Das progressionsfreie Überleben ( $p=0,17$ ) und Gesamtüberleben ( $p=0,35$ ) waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Diese Resultate bestätigten sich in der Studie von Nagel et al. (2012). Auch hier zeigte sich kein negativer Einfluss auf das progressionsfreie ( $p=0,50$ ) und Gesamtüberleben ( $p=0,76$ ) bei Frauen mit Dosisreduktion.

Auch in Studien zu anderen Karzinomentitäten, beispielsweise dem kolorektalen Karzinom, bestätigen sich diese Ergebnisse (Joseph et al. 2015).

Nicht nur Dosisreduktionen und deren Auswirkungen standen im Fokus zahlreicher Studien, sondern auch die Frage nach den Effekten einer Intensivierung der chemotherapeutischen Substanzen. Geht eine höhere Dosis mit einer besseren Prognose einher? Dazu wurden einige prospektiv randomisierte Studien durchgeführt und Patientinnen mit Ovarialkarzinom unterschiedlichen Behandlungsschemata zugeteilt. Frauen im Therapiearm der „intensivierten“ oder „dosisdichten Chemotherapie“ erhielten vor allem höhere Dosen der Platin-Abkömmlinge (Cisplatin, Carboplatin). Insgesamt wurden meist keine signifikanten Verbesserungen im Überleben bei Frauen mit intensivierter Therapie erzielt (Dittrich et al. 2003; Jakobsen et al. 1997; Kaye et al. 1996; McGuire et al. 1995; Katsumata et al. 2013).

Katsumata et al. (2013) beschreiben anhand von 631 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen der Stadien II bis IV in einer randomisiert kontrollierten Studie der Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) den positiven Effekt einer solchen dosisintensivierten (eng. dose-dense) Chemotherapie. Randomisiert wurde in eine Gruppe von 312 Frauen mit „dose-dense“ Chemotherapie, wobei Carboplatin AUC 6mg/ml pro Minute am Tag eins des Zyklus und Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> wöchentlich am ersten, achten und 15. Tag verabreicht wurde und in eine Kontrollgruppe des konventionellen Therapieschemas, bestehend aus Carboplatin AUC 6mg/ml pro Minute und Paclitaxel 180mg/m<sup>2</sup> am ersten Tag des Zyklus (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Beide Therapiepläne wurden alle 21 Tage für sechs Zyklen wiederholt. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, das bei Patientinnen der dosisintensivierten Therapiegruppe signifikant länger war als bei Frauen mit Standardchemotherapie (28,2 Monate vs. 17,5 Monate, HR=0,76, p=0,0037). Mit dem Gesamtüberleben verhielt es sich ähnlich („dose-dense“ Chemotherapie: 100,5 Monate vs. konventionelle Therapiegruppe: 62,2 Monate, HR=0,79, p=0,039).

Diese Ergebnisse konnten allerdings in zwei randomisierten Phase III-Studien, die in Europa (MITO 7) beziehungsweise in den USA (GOG 262) durchgeführt wurden, nicht bestätigt werden (Pignata et al. 2014; Chan et al. 2016).

Harano et al. (2014) analysierten in der Studie der JGOG (Katsumata et al. 2013) die Lebensqualitätsunterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Mittels allgemeinem Fragebogen zur Lebensqualität bei Krebspatienten (eng. Functional Assessment of Cancer Therapy – General, FACT-G) und spezifischen Subtests bei Taxan-Therapie (FACT-Taxane) und Ovarialkarzinom (FACT-Ovarian) wurden die erforderlichen Parameter erfasst. Es gab mehrere Zeitpunkte der Datenerhebung: Vor Beginn der Chemotherapie, nach dem dritten und sechsten Zyklus, und zwölf Monate nach Randomisierung. Trotz intensiverem Chemotherapie-Regime und damit verbundenem Mehraufwand für die Patientinnen der „dense-dense“-Gruppe wurde hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität kein signifikanter Unterschied beschrieben ( $p=0,46$ ). Somit scheint eine dosisdichte Chemotherapie diesbezüglich nicht nachteilig zu sein.

Ein Vergleich dieser zahlreichen Studien gibt einen Eindruck über die Komplexität des Themas und verdeutlicht die Uneinigkeit über die Bedeutung von Chemotherapie-Modifikationen. Insgesamt ist festzuhalten, dass Dosismodifikationen unbedingt zu vermeiden sind, da von einem potentiell negativen prognostischen Effekt ausgegangen werden muss, was sich auch in unserer Studie bestätigt hat.

#### **4.1.3. Die Rolle des frühzeitigen Abbruchs der Chemotherapie**

Ein Abbruch der Chemotherapie vor Vollendung des Therapieplans kann eine Konsequenz der zahlreichen möglichen Nebenwirkungen sein.

Wright et al. (2008) zeigten in ihrer Studie zu fortgeschrittenen Ovarialkarzinom-Patientinnen, dass ein frühzeitiger Therapieabbruch die Prognose negativ beeinflusst. 1.218 Personen wurden drei bis sieben Monate lang chemotherapeutisch behandelt und zeigten ein um 16% geringeres Mortalitätsrisiko als jene 714 Frauen, deren Therapie weniger als drei Monate andauerte ( $HR=0,84$ ,  $p<0,01$ ). Eine Therapiedauer kürzer als drei Monate war mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben ( $p<0,0001$ ) als auch krebsspezifischen Überleben ( $p<0,0001$ ) assoziiert.

Joseph et al. (2015) beschrieben in ihrer Studie zu Chemotherapie-Modifikationen, dass jegliche Adjustierungen, auch frühzeitige Abbrüche, keine signifikant negativen Auswirkungen auf das Überleben haben. Allerdings handelte es sich dabei um Patienten mit kolorektalem Karzinom, weshalb diese Ergebnisse in Hinblick auf unsere Studie kaum interpretierbar sind.

## 4.2. Prädiktoren der Chemotherapie-Modifikationen

### 4.2.1. Thrombosen und Embolien

Einige prädisponierende Faktoren für Modifikationen der Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden im Zuge dieser Arbeit beschrieben. Unter anderem erwiesen sich thromboembolische Erkrankungen in der medizinischen Vorgeschichte als bedeutsam. Hierbei zeigte sich eine Risikoerhöhung um mehr als das 15-Fache (OR=15,4,  $p=0,001$ ).

Die bisherigen Studien beziehen sich hauptsächlich auf thromboembolische Ereignisse bei Patientinnen mit bereits diagnostiziertem Ovarialkarzinom, während für diese Arbeit Thromboembolien in der medizinischen Anamnese erfasst wurden. Ein Vergleich ist daher nur bedingt möglich, trotzdem soll die Relevanz thromboembolischer Ereignisse bei Eierstockkrebs-Patientinnen anhand folgender Studien aufgezeigt werden:

In die Studie von Abu Saadeh et al. (2013) wurden 344 Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingeschlossen. Insgesamt waren 33 Frauen (9,7%) von einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie betroffen, 16 (48%) davon erlitten Pulmonalembolien. Die venösen thromboembolischen Ereignisse wurden dabei entweder prä- oder postoperativ diagnostiziert, manche Patientinnen entwickelten die Erkrankung erst während der chemotherapeutischen Behandlung. Folgende Risikofaktoren für das Auftreten von venösen Thromboembolien wurden identifiziert: Ein Body-Mass-Index von 30 oder mehr galt als signifikant ( $p<0,01$ ) sowie eine Erhöhung des Tumormarkers CA-125 von über 500 IU/ml ( $p<0,001$ ). Des Weiteren zeigten Tumore fortgeschrittenen Stadiums (FIGO II-IV,  $p<0,01$ ), schlechter Differenzierung ( $p<0,01$ ) und vom klarzelligen Subtyp ( $p<0,05$ ) eine deutliche Assoziation mit dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. Diese vaskuläre Erkrankung erwies sich als prognostisch ungünstig. Patientinnen mit Thrombosen oder Embolien zeigten ein signifikant verringertes Gesamtüberleben verglichen mit Frauen ohne Thromboembolien (34,8 vs. 55,8 Monate,  $p<0,001$ ).

Besonders die klarzellige histologische Differenzierung scheint für das Auftreten von Thrombosen und Embolien von großer Bedeutung zu sein. Mehrere Studien bestätigen diesen Zusammenhang.

Matsuura et al. (2007) verglichen 66 Patientinnen mit klarzelligem Ovarialkarzinom mit einer Kontrollgruppe von 132 Patientinnen mit Tumoren

anderer Histologie. Bei 27,3% der Frauen mit klarzelligem Tumoren traten thromboembolische Ereignisse auf, während lediglich 6,8% der anderen Gruppe betroffen waren.

Duska et al. (2010) beschreiben eine Risikoerhöhung für die Erkrankung von Thrombosen um das 2,5-Fache für klarzellige Ovarialkarzinom-Patientinnen. Dies kann allerdings auch der geringen Anzahl der in die aktuelle Studie eingeschlossenen Patientinnen mit einem klarzelligem Ovarialkarzinom (n=43) geschuldet sein.

Dieser Zusammenhang konnte bei Patientinnen unseres Kollektivs nicht gezeigt werden. Frauen mit thromboembolischen Ereignissen wiesen vor allem serös-papilläre Ovarialkarzinome auf (n=10), gefolgt von einem Tumor mit Mischentität (n=1) und einer undifferenzierten Histologie (n=1). Des Weiteren wurden bei unseren Patientinnen Thrombosen und Embolien in der medizinischen Vorgeschichte erfasst, die sich als prädiktiv für Chemotherapie-Modifikationen erwiesen, während die anderen erwähnten Studien großteils auf thromboembolische Krankheiten während oder nach der operativen oder chemotherapeutischen Behandlung Bezug nehmen.

Unsere Studie fand damit erstmals heraus, dass auch Thrombosen und Embolien in der Anamnese bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom einen prädiktiven Stellenwert für Chemotherapie-Modifikationen und daher für das Überleben haben können.

#### **4.2.2. Hämatologische Nebenwirkungen**

Hämatologische Nebenwirkungen sind häufige Effekte einer chemotherapeutischen Behandlung. Auch Patientinnen unserer Studie litten unter diesen Komplikationen, wodurch oftmals Regime-Modifikationen notwendig waren. Eine Risikoerhöhung um das 6-Fache für Adjustierungen der Chemotherapie wurde für Frauen berechnet, die Veränderungen des Blutbildes aufwiesen (OR=6,  $p<0,001$ ). Allen voran kam dabei den Leukozytopenien (Leukozyten  $<4000/\mu\text{l}$ , OR=4,54,  $p<0,001$ ) und Anämien (Hämoglobin  $<12$  g/dl und/oder Hämatokrit  $<38\%$  und/oder Erythrozyten  $<4,1$  Mio./ $\mu\text{l}$ , OR=2,69,  $p=0,003$ ) große Bedeutung zu.

Family et al. (2016) bestätigten die Assoziation einer Blutarmut mit Dosisreduktionen oder Zyklusverschiebungen im Zuge der Chemotherapie. 3.955 Patienten unterschiedlicher Krebsdiagnose wurden diesbezüglich untersucht (574

mit Non-Hodgkin-Lymphom, 2.043 mit Brustkrebs, 463 mit Lungenkrebs, 113 mit Magenkrebs, 204 mit Ovarialkarzinomen und 558 mit kolorektalem Krebsbefund). Bei 37% der Patienten wurden Zyklen verschoben und bei 26% musste die Dosis reduziert werden. Die Entwicklung einer moderaten (Grad 2, Hämoglobin <10g/dl) oder fortgeschrittenen (Grad 3-4, Hämoglobin <8g/dl) Anämie erhöhte das Risiko von Dosisreduktionen und Zyklusverschiebungen verglichen mit leichtgradiger oder gar keiner Anämie (OR=1,45 für Grad 2 und OR=2,02 für Grad 3-4) signifikant. Dabei war das Risiko für Patienten mit Karzinomen jeglichen Stadiums deutlich erhöht (OR Stadium I-III, Grad 2=1,33; OR Stadium I-III, Grad 3-4=1,81; OR Stadium IV, Grad 2=1,94; OR Stadium IV Grad 3-4=2,83).

In der Studie von Gerestein et al. (2009) wurde die Anämie als Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Frauen mit Ovarialkarzinom hervorgehoben. Neben dem postoperativen Tumorrest <1cm ( $p=0,028$ ) und der präoperativen Thrombozyten-Konzentration ( $p=0,031$ ) zeigte sich auch die präoperative Serum-Hämoglobin-Konzentration (HR=0,7,  $p=0,012$ ) als relevanter Vorhersagewert für das Gesamtüberleben.

Die prognostische Bedeutung der Blutarmut bestätigten Eichbaum et al. (2009). Das progressionsfreie Überleben wurde in dieser retrospektiven Untersuchung insbesondere von der Hämoglobin-Konzentration während der chemotherapeutischen Behandlung beeinflusst ( $p<0,05$ ), wobei sich ein Grenzwert von 11,2 g/dL ( $p<0,05$ ) als prognosebeeinflussend zeigte. Prätherapeutische Hämoglobin-Spiegel <11,6 g/dL waren nur grenzwertig signifikant ( $p=0,06$ ).

Neben der Anämie gilt die Neutropenie (Neutrophile Granulozyten <1500/ $\mu$ l) als weitere häufige, hämatologische Nebenwirkung im Zuge einer chemotherapeutischen Behandlung. Khan et al. (2008) analysierten den Einfluss neutropener Episoden auf die Chemotherapie bei insgesamt 50 Patienten mit unterschiedlicher Krebsdiagnose (26 mit Brustkrebs, 16 mit kolorektalem Karzinom, 8 mit kleinzelligem Bronchialkarzinom/Ovarialkarzinom/Peritonealkarzinom/Ösophaguskarzinom). Neutropenien traten bei insgesamt 40% der Patienten auf (26% Brustkrebs, 56% kolorektales Karzinom, 25% weitere Karzinome). Als Konsequenz mussten Anpassungen des chemotherapeutischen Regimes vorgenommen werden: Zyklusverschiebungen

von  $\geq 7$  Tagen aufgrund neutropener Blutbildveränderungen waren bei 30% der Patienten notwendig und somit die häufigsten Modifikationen (32% Brustkrebs, 31% kolorektales Karzinom, 25% andere Karzinome). Dosisreduktionen von  $\geq 15\%$  wurden in 20% der Patienten durchgeführt (12% Brustkrebs, 38% kolorektales Karzinom, 13% andere Karzinome). Stationäre Krankenhausaufenthalte aufgrund febriler Neutropenien waren bei 8% der Patienten notwendig.

Diese Studie bestätigt auch unsere Ergebnisse: Die Entwicklung einer Neutropenie beeinflusste bei den untersuchten Patientinnen die Durchführbarkeit der geplanten Chemotherapie deutlich, sodass Modifikationen des Regimes mit potentiell negativen prognostischen Auswirkungen notwendig waren.

Welche Patienten unter besonders hohem Risiko stehen, eine (fiebrhafte) Neutropenie zu entwickeln, lässt sich pauschal nicht definieren. In der Studie von Laskey et al. (2012) werden als relevante Risikofaktoren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom unter anderem ein fortgeschrittenes Alter von  $>60$  Jahren (HR=2,84,  $p=0,05$ ), Chemotherapie-Schemata ohne Carboplatin (HR=4,06,  $p<0,01$ ), eine Verabreichung der relativen Dosis von  $>85\%$  (HR=1,69,  $p=0,05$ ) und die kaukasische Rasse (HR=2,13,  $p=0,01$ ) genannt.

Die prognostische Bedeutung der Chemotherapie-induzierten Neutropenie ist nicht gänzlich geklärt. Kim et al. (2010) analysierten 130 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen, die sich einer vollständigen Therapie bestehend aus einer Operation gefolgt von sechs adjuvanten Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel unterzogen hatten. Um den Effekt von Zyklusverschiebungen und Dosisreduktionen nicht in die Analyse mit einfließen zu lassen, wurden jene 49 Patientinnen mit Regime-Modifikationen ausgeschlossen. Zwischen den Patientinnen mit und ohne Neutropenie im Zuge der chemotherapeutischen Behandlung wurden sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede festgestellt (PFS: 34 vs. 22 Monate,  $p=0,26$ ; OS: 67 vs. 56 Monate,  $p=0,59$ ). Die Chemotherapie-induzierte Neutropenie zählte in der Studie von Kim et al. (2010) nicht zu den unabhängigen Prognosefaktoren bei Ovarialkarzinom-Patientinnen.

Tewari et al. (2014) beschreiben in ihrer Studie mit 3.447 Personen mit fortgeschrittenem Ovarial- oder primärem Peritonealkarzinom sogar einen Überlebensvorteil für Patienten mit Chemotherapie-induzierter Neutropenie. Das Sterberisiko sank im Vergleich zu den nicht-neutropenen Patienten um 14% (HR=0,86, p=0,041). Eine mögliche Erklärung hierfür sei, dass die Abwesenheit der Chemotherapie-induzierten Neutropenie auf eine Unterdosierung hindeuten und letztendlich einen „abgeschwächten anti-neoplastischen Effekt“ zur Folge haben könnte (Tewari et al. 2014). Demnach wäre eine Neutropenie im Rahmen der Chemotherapie ein Indikator für eine gute Wirksamkeit und einen Überlebensvorteil.

Diese Ergebnisse sind mit der Studie von Rocconi et al. (2008) konform. In einem Kollektiv von 255 Ovarialkarzinom-Patientinnen zeigte sich sowohl das progressionsfreie Überleben (14 vs. 6 Monate, p=0,01) als auch das Gesamtüberleben (45 vs. 29 Monate, p=0,03) bei Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter Neutropenie signifikant länger. Die Platinsensitivität war bei Frauen mit Chemotherapie-induzierter Neutropenie ebenso überlegen (69% vs. 44%, p=0,001), was auf ein besseres Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapeutika hindeutet. Vor allem bei Frauen in der postoperativen R1-Situation scheint die Neutropenie ein Indikator für einen Überlebensvorteil zu sein (Rocconi et al. 2008).

In der Studie von Lee et al. (2011) litten 72% der 608 Frauen mit Ovarialkarzinom-Rezidiv an einer Leukopenie als Folge des ersten Zyklus der Chemotherapie. Diese Blutbildveränderung war auch in dieser Studie bei Carboplatin-Paclitaxel-Kombinationstherapie mit einem besseren progressionsfreien Überleben assoziiert. Frauen mit Leukopenien nach dem ersten Zyklus wiesen ein um 34% geringeres Progressionsrisiko auf als jene ohne Reduktion der weißen Blutkörperchen (HR=0,66, p=0,01). Dabei waren die Überlebensdaten umso besser, je ausgeprägter sich die Leukopenie präsentierte (p=0,04).

#### **4.2.3. Gastrointestinale Nebenwirkungen**

Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen zählen zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung (Kayl und Meyers 2006). Das Risiko einer Änderung des Regimes stieg in unserem Patientenkollektiv tendenziell um das 2,8-Fache (p=0,006).

Im Kollektiv von Nagel et al. (2012) waren bei 13,3% der modifizierten Patienten Magen-Darm-Beschwerden ursächlich für die Regime-Veränderungen. Bei Liutkauskienė et al. (2015) waren gastrointestinale Symptome für 4,7% aller Modifikationen verantwortlich. Die Bedeutung von Übelkeit und Erbrechen scheint den hämatologischen Nebenwirkungen untergeordnet zu sein, da sie vermutlich besser tolerierbar und mittels (prophylaktischer) antiemetischer Therapie gut kontrollierbar sind. Trotzdem beeinflussen gastrointestinale Symptome den allgemeinen Zustand der Patienten und tragen zur Notwendigkeit von Regime-Adjustierungen bei.

#### **4.2.4. Residualtumor**

Patientinnen unseres Kollektivs mit Residualtumor (mikroskopischer oder makroskopischer Tumorrest) nach der Operation zeigten ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Modifikationen der Chemotherapie (OR=2,386, p=0,003). Diese Assoziation wurde bisher noch in keiner weiteren Studie festgestellt. Eine mögliche Erklärung ist, dass Frauen in R1-Situation meist an fortgeschrittenen Tumoren leiden und ohnehin einen reduzierteren Allgemeinzustand aufweisen als Patientinnen mit Karzinomen eines frühen Stadiums. Aszites, Übelkeit, Diarrhoe, Subileusbeschwerden, Gewichtsveränderungen – dies sind einige der klassischen Symptome des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, während frühe Tumore meist wenig bis gar keine Symptome verursachen (Fehm et al. 2013). Die Konsequenz erscheint plausibel: Patientinnen mit Residuen nach der Operation (und tendenziell fortgeschrittenen Tumorstadien) neigen aufgrund ihres möglicherweise ohnehin eingeschränkten Gesundheitszustandes eher zu Modifikationen der Chemotherapie. Die Nebenwirkungen der zytotoxischen Behandlung nehmen bei beeinträchtigten Patienten größere Ausmaße an, wodurch die Toleranzschwelle sinkt und die Notwendigkeit einer Adjustierung des Regimes steigt.

Andererseits könnten die R1-Situation und die Chemotherapie-Verträglichkeit aber auch voneinander unabhängige Parameter darstellen.

#### **4.2.5. Psychische Vorerkrankungen**

Patientinnen unseres Kollektivs mit CTX-Modifikationen zeigten signifikant häufiger psychische Vorerkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen, was mit der Notwendigkeit einer CTX-Modifikation assoziiert war (OR=2,194, p=0,025) und erstmalig in dieser Arbeit dargelegt werden konnte.

In Studien wird die Psyche und damit verbundene Erkrankungen besonders häufig bei Patienten mit Krebserkrankungen thematisiert (Fernández-Rodríguez et al. 2020; Nikendei et al. 2018; Okuyama et al. 2017). Eine „gesunde Psyche“ scheint wichtig zu sein, um körperliche Symptome (wie chemotherapeutische Nebenwirkungen) besser tolerieren zu können. Depressionen oder Angststörungen können sich negativ auf die Compliance von Patienten auswirken, was ein Abweichen von der ursprünglich geplanten Therapie zur Folge haben und so den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen kann (Acharya und Agius 2018). Dies ist eine mögliche Erklärung für die häufigeren CTX-Modifikationen bei Patientinnen unseres Kollektivs mit psychischen Erkrankungen in der Anamnese.

### **4.3. Prognosefaktoren**

Vielfältigste Prognosefaktoren für Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind bekannt und werden weiterhin untersucht. Dabei lassen sich tumor-, patienten- und umweltbezogene Faktoren unterscheiden (Gospodarowicz et al. 2001).

#### **4.3.1. Tumorbezogene Prognosefaktoren**

Ein wesentlicher Prognosefaktor ist das Tumorstadium bei Erstdiagnose. In unserer Studie wiesen Frauen mit fortgeschrittenen Karzinomen (FIGO III-IV) im Vergleich zu Patientinnen mit Tumoren früherer Stadien (FIGO I-IIc) ein fast sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs oder Progresses auf (HR=5,705, p=0,001). Ein höheres Sterberisiko bei fortgeschrittenen Tumoren konnte nicht aufgezeigt werden, jedoch belegen zahlreiche andere Studien den negativen Einfluss eines höheren Tumorstadiums auf das Gesamtüberleben (Fu et al. 2014; Gospodarowicz et al. 2001; Omura et al. 1991; Arikan et al. 2014; Rutten et al. 2014; Chang et al. 2015a; Terzi et al. 2013).

Überlebenszahlen lassen sich pauschal schwer definieren, da das Zusammenspiel vieler Faktoren für den Verlauf der Erkrankung ausschlaggebend ist. Tendenzielle Daten zum 5-Jahres-Überleben beschreiben Breckwoldt et al. (2007): Während Patientinnen mit Ovarialkarzinomen vom Stadium I eine 5-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 90% aufweisen, beträgt diese bei Patientinnen mit Tumoren vom Stadium II circa 75%, gefolgt von 30% bei Karzinomen vom Stadium III und lediglich 10% bei Frauen mit Stadium IV-Ovarialkarzinomen.

Nicht nur das initiale Tumorstadium ist entscheidend für das weitere Überleben, sondern vor allem auch die postoperative Residualtumormasse. Patientinnen unseres Kollektivs mit positivem Residualstatus wiesen sowohl ein deutlich höheres Sterberisiko (HR=3,062,  $p<0,001$ ) als auch Rezidivrisiko (HR=1,807,  $p=0,006$ ) auf als Frauen mit erfolgreicher R0-Resektion.

In der Metaanalyse von Bristow et al. (2002) wurde die Bedeutung einer maximalen Tumorreduktion für Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (FIGO III und IV) untersucht. Anhand von 6.885 Frauen wurde eine signifikante Korrelation zwischen prozentualer Tumorreduktion und dem medianen Überleben beschrieben ( $p<0,001$ ). Dabei stieg die Überlebenszeit statistisch um 5,5% pro 10% Tumorreduktion an. Patienten mit einer Zytoreduktion von weniger als 25% wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 22,7 Monaten auf, wohingegen Frauen mit mehr als 75% Volumenreduktion des Tumors mit 33,9 Monaten deutlich länger lebten. Dies entspricht einer Steigerung von 50%.

Bertelsen (1990) analysierte 349 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen der Stadien FIGO III oder IV. Für Frauen mit radikaler Operation und R0-Resektion ( $n=89$ ) wurden ein Risiko für einen Progress unter Chemotherapie von 10% und ein 5-Jahres-Überleben von 46% berechnet. Demgegenüber wiesen Patientinnen mit suboptimaler Tumorreduktion oder rein explorativer Laparotomie ( $n=260$ ) ein Progressionsrisiko unter Chemotherapie von 40% und ein 5-Jahres-Überleben von nur 14% auf ( $p<0,001$ ).

Multiple Studien bestätigen den hohen Stellenwert einer R0-Resektion (Bacalbasa et al. 2015; Eisenkop et al. 1998; Gerestein et al. 2009; Makar et al. 1995). Die deutschen Leitlinien empfehlen ausdrücklich die Laparotomie mit dem Ziel der R0-Resektion (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Trotzdem gibt es Kritiker, welche die Radikalität der tumorreduktiven Operationen in Frage stellen (Covens 2000). Rund zwei Drittel der fortgeschrittenen Ovarialkarzinom-Patientinnen weisen ein komplexes Krankheitsbild mit Aszites oder multiplen Metastasierungen auf, wie beispielsweise des Peritoneums, Omentum majus oder der retroperitonealen Lymphknoten (Chang et al. 2015b). Oftmals sind auch weitere Organe infiltriert, wie die Milz, die Nieren, das Pankreas oder der Magen. Das Ziel der Operation ist die maximale Tumorlastreduktion, idealerweise ohne

Resttumor zu hinterlassen. Morbidität und Mortalität sind bei solch ausgedehnten Operationen wichtige Themen.

Aletti et al. (2007) untersuchten retrospektiv anhand 564 Patientendaten die Auswirkungen der radikalen zytoreduktiven Operationen bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen. Dabei wurde das Ausmaß der Eingriffe mittels eines eigens entwickelten Graduierungssystems gemessen (engl. Surgical Complexity Score, SCS). Die 30-Tages-Morbidität wurde signifikant vom Grad der operativen Radikalität beeinflusst. Die Patientinnen wurden mit zunehmender Ausdehnung der initialen Operation signifikant häufiger re-operiert und entwickelten öfter Infektionen, thromboembolische Ereignisse oder kardiale Komplikationen ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren wurde durch ausgedehnte chirurgische Interventionen die Fähigkeit, eine weiterführende chemotherapeutische Behandlung zu erhalten, negativ beeinflusst ( $p = 0,003$ ).

Trotz erhöhter Morbiditätsraten nach der Operation und damit einhergehender negativer Effekte auf die Lebensqualität der Frauen hat die optimale Zytoreduktion die höchste Priorität und stellt stets den ersten Schritt in einer erfolgreichen Behandlung des Ovarialkarzinoms dar.

Die Biologie des Tumors hat weitreichende prognostische Bedeutung. Die histologische Differenzierung, vor allem bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen. Patientinnen unseres Kollektivs mit muzinösen Tumoren wiesen die schlechteste Prognose auf. Im Vergleich zu serös-papillären Tumoren stieg das Sterberisiko bei diesen Frauen um mehr als das Zehnfache an ( $HR = 11,42$ ,  $p = 0,001$ ). Die Progress- und Rezidivraten erwiesen sich hingegen bei Patientinnen mit klarzelligen ( $HR = 5,10$ ,  $p = 0,004$ ) und gemischten Tumoren ( $HR = 2,37$ ,  $p = 0,048$ ) erhöht.

Zahlreiche Studien bestätigen den prognostischen Nachteil der muzinös und klarzellig differenzierten Ovarialkarzinome:

Beispielsweise untersuchten Miyamoto et al. (2013) retrospektiv anhand von 111 Patientinnen mit klarzelligen Ovarialkarzinomen und 199 Frauen mit serösen Tumoren die prognostischen Unterschiede je nach Tumorstadium. Besonders bei fortgeschrittenen klarzelligen Tumoren (FIGO II-IV) zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse. Das Rezidiv- sowie Sterberisiko stiegen um mehr als das Doppelte an (PFS:  $HR = 2,44$ ,  $p < 0,01$ ; OS:  $HR = 2,59$ ,  $p < 0,01$ ). Unter anderem

könnte dies auf die deutlich niedrigere Ansprechrate der klarzelligen Tumore auf die Chemotherapie zurückzuführen sein. Diese war mit lediglich 25% erheblich niedriger als bei serösen Karzinomen mit 73% ( $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse sind konsensuell zu weiteren Studien, welche das Outcome von Patientinnen mit fortgeschrittenen klarzelligen Ovarialkarzinomen untersuchten (Shu et al. 2015; Tammela et al. 1998; Goff et al. 1996; Makar et al. 1995).

Bezüglich der muzinösen Karzinome zeigt eine Metaanalyse von 19 Studien klare Ergebnisse (Simons et al. 2017): Auch hier sind insbesondere die fortgeschrittenen Tumore (FIGO III und IV) mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert als seröse Karzinome der gleichen Stadien. Das Sterberisiko insgesamt zeigte sich deutlich erhöht ( $HR = 1,82$ ) mit einer Risikoerhöhung um 15%, innerhalb von fünf Jahren zu versterben ( $RR = 1,15$ ).

Besonders rezidierte muzinöse Ovarialkarzinome weisen im Vergleich zu wiederaufgetretenen serösen Tumoren eine deutlich schlechtere Prognose auf (Kajiyama et al. 2014): Das Sterberisiko zeigte sich mehr als doppelt so hoch ( $HR = 2,08$ ,  $p < 0,001$ ) und das 3-Jahres-Überleben nach dem Rezidiv erwies sich mit 17,3% deutlich geringer als bei Patientinnen mit serösen Tumoren mit 29,8% ( $p = 0,0006$ ).

In unserer Studie nicht signifikant prognosebestimmend, aber in der internationalen Literatur als Prognosefaktor anerkannt, ist die histopathologische Graduierung (Grading, G) der Tumorzellen. In der gängigen Praxis hat sich das dreistufige Graduierungssystem nach Silverberg etabliert, welches auf der Analyse der Zellarchitektur, Kernpleomorphologie und Mitosezahl beruht (Mayr et al. 2014; Silverberg 2000). Für jeden Parameter werden ein bis drei Punkte vergeben und durch Addition entsteht ein Punktwert, der die Stufe der Graduierung festlegt (3-5 Punkte = gut differenziert = G1; 6-7 Punkte = mäßig differenziert = G2; 8-9 Punkte = schlecht differenziert = G3).

Der Grad der Differenzierung bestimmt das therapeutische Vorgehen bei frühen Ovarialkarzinomen: Während Frauen mit hoch differenzierten Ovarialkarzinomen (FIGO IA, G1) keine adjuvante Chemotherapie erhalten, wird bei Patientinnen mit Tumoren des gleichen Stadiums, jedoch geringerer Differenzierung (FIGO IA, G2/G3) eine chemotherapeutische Behandlung zur Risikominimierung eines Rezidivs empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Beim Stadium FIGO IB G1/G2 kann aus dem gleichen Grund eine Chemotherapie erwogen werden,

während bei FIGO IB G3 unbedingt eine weitere zytostatische Therapie durchgeführt werden soll (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Dies ist auf die prognostische Bedeutung der Graduierung zurückzuführen. Frühe Tumore der Grade 1/2 weisen ein 5-Jahres-Überleben von rund 91% auf, wohingegen Karzinome des Grades 3 mit 69% eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen (Villa et al. 1998).

Nicht nur bei Ovarialkarzinomen der frühen Stadien, sondern auch bei fortgeschrittenen Tumoren ist der Differenzierungsgrad prognostisch bedeutsam. Makar et al. (1995) beschreiben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen des Stadiums FIGO III eine Erhöhung des Sterberisikos um mehr als das Doppelte, wenn eine mäßige oder schlechte Differenzierung (G2/3) vorliegt (HR=2,5,  $p<0,001$ ). Sato et al. (2003) berichten von Daten zum 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit invasivem Ovarialkarzinom: 91% der Frauen mit fortgeschrittenen, gut differenzierten Tumoren (n=21) waren nach fünf Jahren noch am Leben, gefolgt von 64% mit Tumoren mäßiger Differenzierung (n=20) und 38% mit Karzinomen schlechter Graduierung (n=29;  $p<0,001$ ).

Anhand der hier angeführten Studien erkennbar, korreliert das Graduierungssystem von Silverberg gut mit der Prognose. Die histopathologische Beurteilung des Differenzierungsgrades ist somit ein wichtiger Bestandteil der Tumorcharakterisierung, um therapeutische Entscheidungen treffen und prognostische Informationen erhalten zu können.

Auch wenn die nachfolgenden Prognosefaktoren in unserer Studie nicht explizit erfasst wurden, sollen sie zur Vollständigkeit hier aufgeführt werden.

Der Lymphknotenstatus stellt einen weiteren wichtigen prognostischen Faktor dar. Dabei sinkt die Überlebensrate tendenziell mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten (Mahdi et al. 2011; Mahdi et al. 2013; Matsuo et al. 2012). Um ein optimales Staging zu erreichen, sollen beidseits pelvine und paraaortale Lymphknoten entfernt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2016). Die Bedeutung einer systematischen Lymphknotendisektion hinsichtlich einer Verbesserung des Überlebens ist jedoch noch nicht völlig geklärt (Camara und Sehouli 2009). Es gibt Anhaltspunkte für einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit radikaler Lymphknotenentfernung, vor allem bei Ovarialkarzinomen der frühen Stadien (Chan et al. 2007; Mahdi et al. 2013; Angioli et al. 2008; Chan et al. 2007). Dieser Überlebensvorteil besteht möglicherweise vor allem aus der

Identifikation der Patientinnen, die bei positivem Lymphknotenbefall eine adjuvante Chemotherapie benötigen. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist dieser Effekt auch zu beobachten, jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse von Studie zu Studie, sodass eine klare Schlussfolgerung nicht möglich ist (Aletti et al. 2006; Angioli et al. 2008; Kigawa et al. 1993; Maggioni et al. 2006; Hacker et al. 2008; Mahdi et al. 2013).

Eine der bedeutendsten aktuellen Studien zu diesem Thema ist die „LION-Studie“ (engl. Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms) der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie. Dabei handelt es sich um eine randomisierte prospektive Multicenterstudie, welche die systematische Lymphknotenentfernung anhand von 640 Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen und kompletter Tumorresektion (R0-Resektion) evaluiert hat. Die Ergebnisse zeigen, dass eine radikale Lymphknotendisektion bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und bildgebend sowie intraoperativ unauffälligen Lymphknoten keine prognostischen Vorteile erbringt: Sowohl für das Gesamtüberleben (65,5 vs. 67,2 Monate) als auch für das progressionsfreie Überleben (25,5 Monate) wurden keine signifikanten Unterschiede bei Frauen mit und ohne Lymphknotenentfernung festgestellt. Die Empfehlung dieser Studie ist daher, bei klinisch unauffälligen Lymphknoten auf eine systematische Disektion zu verzichten (Trillsch und Mahner 2017; Harter et al. 2017; Harter et al. 2019).

Prognostisch bedeutsam ist auch der Tumormarker CA-125 (Arikan et al. 2014). Dieser Biomarker ist bis dato abgesehen von der klinischen Untersuchung und der Bildgebung der einzig zuverlässige Wert, um das Ansprechen auf die Therapie einschätzen zu können (Felder et al. 2014). Die Serumspiegel werden unter der Chemotherapie routinemäßig bestimmt und geben Auskunft über das Wachstumsverhalten des Tumors: Ein Anstieg ist ein Indikator für einen Progress.

Han et al. (2010) untersuchten anhand von 296 Patientinnen die prognostische Relevanz der Verdoppelungszeit des CA-125-Spiegels. Jene Frauen, bei denen sich der Serumwert innerhalb von 40 Tagen verdoppelt hat, wiesen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben auf als Patientinnen mit einer Verdopplungszeit von mehr als 40 Tagen (10,6 vs. 22,1 Monate,  $p=0,001$ ). Andersherum beschreiben Zwakman et al. (2017) in ihrer Studie, dass ein postoperativer Abfall des Serum-CA-125 mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert sei. Dabei war eine Senkung von 50-79% des

Ausgangswertes mit einer Reduktion des Sterberisikos um 48% und ein Abfall um  $\geq 80\%$  des Ursprungswertes mit einer Risikoreduktion um 74% assoziiert (HR=0,52 und HR=0,26,  $p < 0,001$ ). Als Referenz diente ein CA-125-Abfall von lediglich  $< 50\%$ .

Neben den bereits etablierten Prognosefaktoren werden zahlreiche weitere Parameter erforscht, um die Komplexität und das Verhalten des Tumors ganzheitlich verstehen zu können. Dazu gehören molekularbiologische Eigenschaften wie beispielsweise der Ploidiegrad der Tumorzellen, die zellulären Proliferations- und Apoptoseraten, die Expression von Onkogenen, die Tumorangiogenese oder der Einfluss von Chemokinen und Wachstumsfaktoren (Gospodarowicz et al. 2001).

In Zukunft könnte diesen und weiteren Aspekten der Karzinogenese prognostische Bedeutung zugesprochen werden. Es bedarf jedoch weiterer Evaluierung, um den klinischen Nutzen und die Praktikabilität der „neuen Prognosefaktoren“ einschätzen zu können.

#### **4.3.2. Patientenbezogene Prognosefaktoren**

Das Alter bei Diagnosestellung stellt in multiplen Studien einen unabhängigen Prognosefaktor dar (Arikan et al. 2014; Chang et al. 2015a; Omura et al. 1991; Rutten et al. 2014). Dabei ist ein höheres Alter mit einer tendenziell schlechteren Prognose assoziiert. Dies wurde in unserer Studie nicht bestätigt. Es zeigte sich weder ein signifikanter Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben (HR=1,005,  $p=0,706$ ) noch auf das progressionsfreie Überleben (HR=0,999,  $p=0,948$ ).

Ähnlich verhält es sich mit dem Body-Mass-Index (BMI). Während einige Studien einen erhöhten BMI mit einer schlechteren Prognose und verminderten Lebensqualität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziieren, zeigten andere Studien keinen prognostischen Einfluss (Craig et al. 2016; Smits et al. 2015; Bjørge et al. 2011; Bandera et al. 2017). In unserer Studie erwies sich der BMI bei Diagnosestellung als nicht signifikant prognoserelevant (OS: HR=0,991,  $p=0,710$  und PFS: HR=0,968,  $p=0,080$ ).

Der „Performance Status“ der Frauen spielt eine wesentliche Rolle (Omura et al. 1991; Rutten et al. 2014; Gospodarowicz et al. 2001). Dieser dient der Einschätzung des Wohlbefindens und der allgemeinen Leistungsfähigkeit. Unter anderem können Vorerkrankungen und stattgehabte Operationen oder Therapien

den Allgemeinzustand der Patientinnen massiv beeinträchtigen. Daraus resultiert ein erniedrigter „Performance Status“. Ausgedehnte Operationen oder aggressive zytotoxische Therapien werden bei niedrigem „Performance Status“ häufig nicht gut toleriert, sodass eine leitliniengerechte Therapie oftmals nicht vollständig umgesetzt werden kann (Gospodarowicz et al. 2001).

Gruenigen et al. (2017) erfassten in ihrer Studie mittels verschiedener Evaluierungsbögen die Lebensqualität und Aktivität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Aktive Frauen, die in der Lage waren, Aufgaben des alltäglichen Lebens selbstständig durchzuführen, tolerierten eine adjuvante Chemotherapie deutlich besser als hilfsbedürftige Frauen mit niedriger Lebensqualität. Mit jeder bewältigbaren Aktivität stieg die Wahrscheinlichkeit um 21%, vier Zyklen der Erstlinien-Chemotherapie erfolgreich abschließen zu können (OR=1,21, p=0,008). Gleichzeitig sank die Rate von hochgradigen toxischen Reaktionen um 17% (OR=0,83, p=0,013). Es zeigte sich eine signifikante Assoziation des Aktivitätsindex IADL (eng. Instrumental Activities of Daily Living) mit dem Gesamtüberleben (p=0,019).

Eine klare Aussage zum Performance-Status der Frauen unseres Kollektivs kann nicht getroffen werden, da eine Evaluierung der Lebensqualität oder des Aktivitätsniveaus in den meisten Fällen nicht standardisiert stattgefunden hat.

Prognostisch von großer Bedeutung, jedoch mit weiterhin großem Forschungsbedarf, ist die individuelle immunologische Reaktion der Patienten auf entartete Zellen (Charbonneau et al. 2013; Menderes et al. 2016; Latha et al. 2014; Santoiemma und Powell 2015). Eine adäquate Antwort des Immunsystems ist essentiell, um das Wachstum des Tumors zu kontrollieren und einen Progress zu verhindern. Eine Tumordinfiltration mit Lymphozyten scheint dabei einen positiven Effekt auf die Prognose zu haben (Santoiemma und Powell 2015). Auch hierzu kann sich die vorliegende Arbeit nicht äußern.

#### **4.3.3. Umweltbezogene Prognosefaktoren**

Die Erfahrung der Operateure und der weiter behandelnden Ärzte spielt für die Prognose eine bedeutende Rolle. Zahlreiche Studien zeigen, dass die Therapie eines Ovarialkarzinoms vorzugsweise in einem Tumorzentrum durch speziell ausgebildete gynäkologische Onkologen erfolgen sollte. Tumorreduktive Operationen und chemotherapeutische Behandlungen werden in solchen Zentren täglich durchgeführt, sodass die Ärzte aufgrund ihres großen Erfahrungsschatzes

bestens geeignet sind, um eine optimale Versorgung der Patientinnen zu gewährleisten (Stewart et al. 2011; Stewart et al. 2014; Butler et al. 2015; Bristow et al. 2015).

Van Altena et al. (2013) beschreiben die Vorzüge einer Zusammenarbeit zwischen gynäkologischen Onkologen aus einem spezialisierten Zentrum und Gynäkologen ohne Subspezialisierung: Während der 14-jährigen Studienphase mit rund 1.550 Patientinnen wurden in gynäkologischen Krebszentren sowohl ein adäquates Staging als auch eine R0-Resektion signifikant häufiger erreicht ( $p < 0,01$ ). Die Mitwirkung eines gynäkologischen Onkologen stellte sich als unabhängiger Prognosefaktor heraus.

Da die Frauen unseres Kollektivs im Münchner Klinikum rechts der Isar innerhalb eines zertifizierten gynäkologischen Krebszentrums behandelt wurden, ist von einer optimalen Patientenversorgung auszugehen.

Wie in vielen Studien beschrieben, scheint auch der sozioökonomische Status prognostisch bedeutsam zu sein. Frauen aus niedrigeren sozioökonomischen Verhältnissen neigen häufiger dazu, die leitliniengerechte Therapie nicht adäquat durchzuführen. Verschiedenste Gründe (u.a. demographische Faktoren, Versicherungsstatus, geringes Einkommen) tragen zur reduzierten Compliance bei, was einen beträchtlichen prognostischen Nachteil zur Folge haben kann (Morrell et al. 2012; Bristow et al. 2013; Brewer et al. 2015; Hodeib et al. 2015). Details zum sozialen und ökonomischen Status der Patientinnen unseres Kollektivs konnten aufgrund fehlender Daten nicht ausreichend erfasst werden.

#### **4.4. Schwächen und Limitationen der Arbeit**

Das retrospektive Studiendesign bringt unweigerlich Limitationen mit sich, die in dieser Arbeit nicht unerwähnt bleiben sollen.

Zum einen wurden die epidemiologischen und klinischen Daten unterschiedlichen Quellen entnommen, wobei Fehler in der Dokumentation nie völlig auszuschließen sind. Unvollständige Datenblätter in den Patientenakten und fehlende Einträge zum Patientenverlauf erschwerten mitunter die Datensammlung. Unzureichende Daten führten zum Ausschluss mehrerer Patientinnen aus der Analyse.

Eine weitere Limitation der Studie stellt die Tatsache dar, dass die Chemotherapie-Modifikationen in der Patientendokumentation möglicherweise nicht ausreichend quantifiziert wurden. Patientinnen mit jeglicher Dosisreduktion

wurden deshalb in einer Gruppe zusammengefasst, unabhängig vom Umfang und der Häufigkeit der Reduktionen. Gleiches trifft auf die Zyklusverschiebungen zu. Die Anzahl der Tage, um die die Therapie verschoben wurde, und die Häufigkeit der Zyklusverschiebungen im Rahmen der chemotherapeutischen Behandlung konnten aufgrund der vorliegenden Dokumentation nicht berücksichtigt werden.

Nicht beobachtete Variablen könnten einen unbekanntem Einfluss auf die Studie und deren Ergebnisse haben. Unter anderem wurden die Herkunft der Patientinnen, ihr sozialer Status und Indices ihrer Lebensqualität außer Acht gelassen. Inwieweit diese oder andere nicht miteinbezogene Parameter Einfluss auf die Resultate haben, ist unklar.

„Verzerrungen“ (Bias) sind wie in jeder Studie auch hier nicht gänzlich auszuschließen. Vergleiche zwischen den Patientengruppen ergaben einige signifikante Unterschiede, wobei deren Bedeutung für das Überleben der Frauen nicht vollständig zu bewerten ist. Beispielsweise waren Frauen mit Chemotherapie-Modifikationen signifikant älter ( $p=0,034$ ) und wiesen deutlich mehr vaskuläre Vorerkrankungen ( $p=0,033$ ) auf als Patientinnen ohne jegliche Regime-Adjustierungen. Besonders hervorzuheben sind hierbei Thrombosen/Embolien ( $p=0,001$ ). Ob das signifikant schlechtere „Outcome“ der Chemotherapie-modifizierten Patientinnen auf die Modifikationen selbst oder auf Faktoren wie das Alter oder die Vorerkrankungen zurückzuführen sind, lässt sich nicht vollständig differenzieren. Womöglich ist eine Kombination mehrerer Faktoren ausschlaggebend.

#### **4.5. Ausblick**

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit und weiterer Studien, welche die negativen Auswirkungen von Chemotherapie-Modifikationen bestätigen, sollen nun Lösungsansätze diskutiert werden. Was kann man aus den Studien schließen?

Wie in den Ergebnissen beschrieben, waren in unserer Studie hämatologische Nebenwirkungen im Zuge der Behandlung ein starker Prädiktor für die Notwendigkeit von Chemotherapie-Modifikationen ( $OR=6$ ,  $p<0,001$ ). Leukopenien sind dabei besonders hervorzuheben ( $OR=4,535$ ,  $p<0,001$ ).

Um dieser Nebenwirkung effektiv vorzubeugen und dadurch Regime-Adjustierungen zu vermeiden, könnte die primäre Prophylaxe mit

Wachstumsfaktoren für Granulozyten (eng. Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF) hilfreich sein.

Mađdry et al. (2016) beschrieben in einer multizentrischen prospektiven Studie anhand von 1.072 Patienten mit Brustkrebs, Lymphomen, Lungenkrebs, Magenkrebs und Eierstockkrebs die positive Auswirkung einer G-CSF Gabe im Rahmen der chemotherapeutischen Behandlung. Vor allem Patienten mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie von  $\geq 20\%$  profitierten von einer primären Prophylaxe. Die Inzidenz einer fieberhaften Neutropenie konnte dadurch deutlich reduziert werden.

Wang et al. (2015) und Lyman et al. (2013) beschrieben in Metaanalysen von insgesamt 91 randomisiert kontrollierten Studien ein reduziertes Sterberisiko bei Patienten mit initialer G-CSF Unterstützung.

Eine Kosten-Nutzen-Analyse für den primären Einsatz von G-CSF bei Frauen mit Ovarialkarzinomen unter Platin- und Taxan-basierter Chemotherapie zeigte eine positive Bilanz. Konkret konnten durch die primäre Gabe von Wachstumsfaktoren in einem hypothetischen Modell mit 10.000 Patientinnen 1.689 Hospitalisierungen verhindert und eine Kostenreduktion um \$47.343 pro Krankenhausaufenthalt erzielt werden. Vor allem bei Hochrisikopatientinnen für eine febrile Neutropenie stellte sich die primäre Gabe von G-CSF verglichen mit keiner oder einer sekundären Prophylaxe als effektiver und weniger kostenintensiv heraus. Dadurch wird vor allem bei Patientinnen mit hohem Risiko für eine febrile Neutropenie die primäre Gabe von Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren empfohlen (Numnum et al. 2007; Mađdry et al. 2016).

Patientinnen unseres Kollektivs mit Chemotherapie-Modifikationen zeigten signifikant häufiger psychische Vorerkrankungen. Die Prävalenz von Depressionen und Angstzuständen ist bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom schon vor der Therapie mit rund 25% hoch (Watts et al. 2015). Dadurch könnten die Motivation und Compliance der Patientinnen negativ beeinflusst werden. Validierte Diagnosesysteme wie die Geriatriische Depressionsskala (GDS) könnten dabei helfen, depressive Symptome frühzeitig zu erkennen und therapeutische Maßnahmen einzuleiten (Rhondali et al. 2015). Eine konsequente psychoonkologische Betreuung ist wichtig, um den psychischen Zustand der Patientinnen zu verbessern und dadurch möglicherweise den Verlauf der Chemotherapie positiv zu beeinflussen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen

Onkologen und Psychologen ist essentiell, um eine patientenorientierte und multidisziplinäre Behandlung ermöglichen zu können.

Möglicherweise könnten neue, derzeit noch in Erprobung befindliche Therapieansätze zukünftig das aktuelle Chemotherapie-Regime ersetzen mit positiven Effekten auf das Nebenwirkungsprofil und die Prognose. Ein solch neues Therapieprinzip ist jenes der „dosisdichten“ Chemotherapie (eng. dose-dense chemotherapy). Dabei werden den Ovarialkarzinom-Patientinnen in kürzeren Zeitintervallen als bisher üblich hohe Dosen der Chemotherapeutika verabreicht. Bisher wurde dieses Verfahren in einigen Studien angewandt und mit der konventionellen Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms verglichen (siehe Abschnitt „Der Einfluss von Dosisreduktionen“).

Eine weitere in Studien erprobte Behandlungsmethode des fortgeschrittenen oder rezidierten Ovarialkarzinoms ist die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). Das Ziel ist, die lokale Konzentration der Zytostatika bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen deutlich zu erhöhen (Binyamin et al. 2015). Die gleichzeitige Hitzeapplikation stellt einen synergistischen Effekt dar: Abgesehen von einer anti-neoplastischen Wirkung von Hitze, können Chemotherapeutika besser in die Tumorzellen penetrieren, wodurch theoretisch eine selektivere und effektivere Behandlung erzielt werden kann (Vaira et al. 2002).

Safra et al. (2014) untersuchten einen potentiellen Überlebensvorteil dieser Therapie anhand Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom. 21 Frauen unterzogen sich nach diagnostiziertem Rezidiv einer weiteren zytoreduktiven Operation mit anschließender intraperitonealer Chemotherapie, 84 Patientinnen wurden ausschließlich chemotherapeutisch behandelt. Das progressionsfreie Überleben war signifikant länger bei Patientinnen der HIPEC-Gruppe (15 Monate vs. sechs Monate,  $p=0,001$ ) und auch die 5-Jahres-Überlebensrate war deutlich besser als bei der Kontrollgruppe (79% vs. 45%,  $p=0,016$ ).

Auch Massari et al. (2014) und Robella et al. (2014) schlussfolgerten eine gute Durchführbarkeit und Sicherheit der HIPEC-Therapie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiertem Ovarialkarzinom. Trotz teils guter Erfolge muss die Bedeutung dieser relativ neuen Methode weiterhin überprüft werden.

Aktuell stehen Ergebnisse aus der ersten Phase III-Studie von van Driel et al. (2018) zur Verfügung. Bei initial als inoperabel eingestuften Ovarialkarzinom-

Patientinnen, welche vor Einschluss in die Studie eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, wird ein signifikanter Vorteil für eine zusätzliche HIPEC-Anwendung beschrieben (HR=0,66, 95%-KI=0,50-0,87, p=0,003).

Trotz verbesserter Überlebenszahlen durch die Anwendung der HIPEC liegen bis dato zu wenig Daten für eine generelle Empfehlung dieser Therapie vor. Zusätzliche prospektive Studien sind notwendig. Allen voran müssen Kriterien gefunden werden, die eine Selektion der Ovarialkarzinom-Patientinnen für eine HIPEC-Therapie erlauben (Leitlinienprogramm Onkologie 2020).

Diese oder weitere Therapieformen könnten zukünftig immer mehr an Bedeutung gewinnen. Eine Verminderung der Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Prognose stehen dabei immer im Vordergrund. Es bedarf weiterer Studien, um das Ziel einer optimierten Krebstherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu erreichen.

## 5. Zusammenfassung

Modifikationen des Chemotherapie-Regimes bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind häufig. Die Gründe und die Auswirkungen dieser Anpassungen auf die Prognose werden in der Literatur unterschiedlich bewertet. In dieser Arbeit wurde die Frage nach der prognostischen Bedeutung solcher Regime-Veränderungen erneut aufgegriffen. Außerdem wurden Prädiktoren für Chemotherapie-Modifikationen definiert und Prognosefaktoren diskutiert.

In unserer retrospektiven Analyse wurden Daten zu 192 Patientinnen berücksichtigt, welche von 2009-2013 aufgrund eines primären epithelialen Ovarialkarzinoms in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Die Therapie bestand leitliniengerecht aus einer primären tumorreduktiven Operation mit dem Ziel einer R0-Resektion und einer adjuvanten Chemotherapie oder alternativ aus Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie. Eine R0-Resektion konnte in 103 Fällen (53,6%) erreicht werden.

Im Zuge der chemotherapeutischen Behandlung war es lediglich bei 106 Frauen (55,2%) möglich, diese entsprechend der aktuellen Leitlinie ohne Modifikation durchzuführen. Bei 86 Frauen (44,8%) waren Regime-Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes notwendig. Am häufigsten waren dabei frühzeitige Abbrüche (17,7%), gefolgt von Dosisreduktionen (8,9%) und Zyklusverschiebungen (8,3%). Sowohl Dosisreduktionen als auch Zyklusverschiebungen waren bei 5,2% notwendig, und eine Verabreichung der Dosis in gesplitteter Form erfolgte bei 4,7% der Patientinnen. Der Großteil der Modifikationen fand dabei während der Erstlinientherapie mit sechs Zyklen einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel statt. 78 Patientinnen (40,6%) erhielten Chemotherapie-begleitend eine Antikörper-Therapie mit Bevacizumab. Bezüglich der Notwendigkeit einer Modifikation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Bevacizumab-Therapie.

Als Prädiktoren für Regime-Veränderungen wurden folgende Parameter identifiziert: Postoperativer Tumorrest nach der initialen Operation, Thrombosen oder Embolien in der medizinischen Vorgeschichte und psychische Vorerkrankungen. Gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen im

Zuge der chemotherapeutischen Behandlung, allen voran Leukopenien und Anämien, waren außerdem signifikant mit der Notwendigkeit von Chemotherapie-Modifikationen assoziiert.

Die Auswirkungen dieser Modifikationen zeigten sich in den Überlebenszeitanalysen: Sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben wurden bei Patientinnen unseres Kollektivs mit Chemotherapie-Modifikationen signifikant negativ beeinflusst (OS: 59 vs. 40 Monate und PFS: 41 vs. 21 Monate). Auch nach Adjustierung an bereits etablierte Prognosefaktoren wie Alter, BMI, postoperativem Tumorrest, FIGO-Stadium, Histologie und Grading waren Chemotherapie-Modifikationen prognostisch ungünstig.

Unter den obig erwähnten bekannten Prognosefaktoren konnten in unserer Studie ein postoperativer Residualtumor, ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium und die histologische Differenzierung als prognosebestimmend bestätigt werden. Dabei waren muzinöse, klarzellige und gemischte Tumore mit der schlechtesten Prognose assoziiert.

Es ist Teil der Forschung, die effektivste und nebenwirkungsärmste Therapieform zu finden, um Chemotherapie-Modifikationen und damit einhergehende prognostische Nachteile zu vermeiden. Möglicherweise wird eine prophylaktische G-CSF Gabe etabliert, um den hämatologischen Nebenwirkungen der Chemotherapie vorzubeugen. Es könnten aber auch neue Verfahren, wie die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) oder ein dosisintensiviertes Chemotherapie-Regime („dose-dense chemotherapy“) an Bedeutung gewinnen. Es bedarf weiterer Studien, um den schmalen Grat zwischen aggressiv-zytotoxischer und möglichst nebenwirkungsarmer Therapie zu finden. Allen voran muss dabei im Vordergrund stehen, die Patientinnen physisch und psychisch adäquat auf die Chemotherapie vorzubereiten und dafür „fit“ zu machen.

## 6. Literaturverzeichnis

Abu Saadeh, Feras; Norris, Lucy; O'Toole, Sharon; Gleeson, Noreen (2013): Venous thromboembolism in ovarian cancer. Incidence, risk factors and impact on survival. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 170 (1), S. 214–218. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.004.

Acharya, Tanvi; Agius, Mark (2018): Poor Compliance as a sign of Depression. Why Might an Elderly Man Stop His Medication? In: *Psychiatria Danubina* 30 (Suppl 7), S. 630–632.

Aletti, Giovanni D.; Dowdy, Sean; Podratz, Karl C.; Cliby, William A. (2006): Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 195 (6), S. 1862–1868. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.06.068.

Aletti, Giovanni D.; Santillan, Antonio; Eisenhauer, Eric L.; Hu, Jae; Aletti, Giacomo; Podratz, Karl C.; Bristow, Robert E.; Chi, Dennis S.; Cliby, William A. (2007): 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. In: *Gynecologic oncology* 107 (1), S. 99–106. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.032.

Andersen, M. Robyn; Lowe, Kimberly A.; Goff, Barbara A. (2014): Value of symptom-triggered diagnostic evaluation for ovarian cancer. In: *Obstetrics and gynecology* 123 (1), S. 73–79. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000051.

Angioli, Roberto; Plotti, Francesco; Palaia, Innocenza; Calcagno, Marco; Montera, Roberto; Cafà, Ester Valentina; Sereni, Maria Isabella; Panici, Pierluigi Benedetti (2008): Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. In: *Current opinion in obstetrics & gynecology* 20 (1), S. 34–39. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282f2fd68.

Anuradha, Satyamurthy; Donovan, Peter J.; Webb, Penelope M.; Brand, Alison H.; Goh, Jeffrey; Friedlander, Michael; Oehler, Martin K.; Quinn, Michael; Steer, Christopher; Jordan, Susan J. (2016): Variations in adjuvant chemotherapy and survival in women with epithelial ovarian cancer - a population-based study. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 55 (2), S. 226–233. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1054950.

Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (2007): Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2014): Klassifikation maligner gynäkologischer Tumoren. aktualisierte Empfehlungen, gültig ab 2014. Online verfügbar unter [ago-austria.at/fileadmin/dateien/PDF/Folder\\_gyn\\_Tumoren\\_GSK\\_90x180mm\\_print\\_140414.pdf](http://ago-austria.at/fileadmin/dateien/PDF/Folder_gyn_Tumoren_GSK_90x180mm_print_140414.pdf).

Arikan, Sevim Kalsen; Kasap, Burcu; Yetimalar, Hakan; Yildiz, Askin; Sakarya, Derya Kilic; Tatar, Sumeyra (2014): Impact of prognostic factors on survival rates in patients with ovarian carcinoma. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 15 (15), S. 6087–6094.

Bacalbasa, Nicolae; Dima, Simona; Balescu, Irina; David, Leonard; Brasoveanu, Vladislav; Popescu, Irinel (2015): Results of Primary Cytoreductive Surgery in Advanced-stage Epithelial Ovarian Cancer. A Single-center Experience. In: *Anticancer research* 35 (7), S. 4099–4104.

Bandera, Elisa V.; Lee, Valerie S.; Qin, Bo; Rodriguez-Rodriguez, Lorna; Powell, C. Bethan; Kushi, Lawrence H. (2017): Impact of body mass index on ovarian cancer survival varies by stage. In: *British journal of cancer* 117 (2), S. 282–289. DOI: 10.1038/bjc.2017.162.

Bankhead, Clare R.; Kehoe, Sean T.; Austoker, Joan (2005): Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer. A systematic review. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 112 (7), S. 857–865. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00572.x.

Bertelsen, Kamma (1990): Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer. A DACOVA study. In: *Gynecologic oncology* 38 (2), S. 203–209. DOI: 10.1016/0090-8258(90)90042-J.

Binyamin, Sivan; Segev, Yakir; Auslender, Ron; Bitterman, Arie; Lavie, Ofer (2015): INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY VERSUS INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN ADVANCED OVARIAN CANCER. UPDATE ON THE SITUATION WORLDWIDE AND IN ISRAEL. In: *Harefuah* 154 (9), 594-8, 607, 606.

Bjørge, Tone; Lukanova, Annekatrin; Tretli, Steinar; Manjer, Jonas; Ulmer, Hanno; Stocks, Tanja; Selmer, Randi; Nagel, Gabriele; Almquist, Martin; Concin, Hans; Hallmans, Göran; Jonsson, Håkan; Häggström, Christel; Stattin, Pär; Engeland, Anders (2011): Metabolic risk factors and ovarian cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer project. In: *International journal of epidemiology* 40 (6), S. 1667–1677. DOI: 10.1093/ije/dyr130.

Breckwoldt, Meinert; Kaufmann, Manfred; Pflaiderer, Albrecht (2007): Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme.

Brewer, Katherine C.; Peterson, Caryn E.; Davis, Faith G.; Hoskins, Kent; Pauls, Heather; Joslin, Charlotte E. (2015): The influence of neighborhood socioeconomic status and race on survival from ovarian cancer. A population-based analysis of Cook County, Illinois. In: *Annals of epidemiology* 25 (8), S. 556–563. DOI: 10.1016/j.annepidem.2015.03.021.

Bristow, Robert E.; Chang, Jenny; Ziogas, Argyrios; Campos, Belinda; Chavez, Leo R.; Anton-Culver, Hoda (2015): Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. In: *Journal of the American College of Surgeons* 220 (5), S. 940–950. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.056.

- Bristow, Robert E.; Powell, Matthew A.; Al-Hammadi, Noor; Chen, Ling; Miller, J. Philip; Roland, Phillip Y.; Mutch, David G.; Cliby, William A. (2013): Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. In: *Journal of the National Cancer Institute* 105 (11), S. 823–832. DOI: 10.1093/jnci/djt065.
- Bristow, Robert E.; Tomacruz, Rafael S.; Armstrong, Deborah K.; Trimble, Edward L.; Montz, F. J. (2002): Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era. A meta-analysis. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (5), S. 1248–1259. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248.
- Brown, Jubilee; Frumovitz, Michael (2014): Mucinous tumors of the ovary. Current thoughts on diagnosis and management. In: *Current oncology reports* 16 (6), S. 389. DOI: 10.1007/s11912-014-0389-x.
- Butler, John; Gildea,Carolynn; Poole, Jason; Meechan, David; Nordin, Andrew (2015): Specialist surgery for ovarian cancer in England. In: *Gynecologic oncology* 138 (3), S. 700–706. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.003.
- Camara, Oumar; Sehouli, Jalid (2009): Controversies in the management of ovarian cancer--pros and cons for lymph node dissection in ovarian cancer. In: *Anticancer research* 29 (7), S. 2837–2843.
- Chan, John K.; Brady, Mark F.; Penson, Richard T.; Huang, Helen; Birrer, Michael J.; Walker, Joan; DiSilvestro, Paul A.; Rubin, Stephen C.; Martin, Lainie P.; Davidson, Susan A.; Huh, Warner K.; O'Malley, David M.; Boente, Matthew P.; Michael, Helen; Monk, Bradley J. (2016): Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. In: *The New England journal of medicine* 374 (8), S. 738–748. DOI: 10.1056/NEJMoa1505067.
- Chan, John K.; Munro, Elizabeth G.; Cheung, Michael K.; Husain, Amreen; Teng, Nelson N.; Berek, Jonathan S.; Osann, Kathryn (2007): Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. In: *Obstetrics and gynecology* 109 (1), S. 12–19. DOI: 10.1097/01.AOG.0000249610.95885.ef.
- Chang, Chung; Chiang, An Jen; Wang, Hui-Ching; Chen, Wei-An; Chen, Jiabin (2015a): Evaluation of the Time-Varying Effect of Prognostic Factors on Survival in Ovarian Cancer. In: *Annals of surgical oncology* 22 (12), S. 3976–3980. DOI: 10.1245/s10434-015-4493-4.
- Chang, Suk Joon; Bristow, Robert E.; Chi, Dennis S.; Cliby, William A. (2015b): Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. In: *Journal of gynecologic oncology* 26 (4), S. 336–342. DOI: 10.3802/jgo.2015.26.4.336.
- Charbonneau, Bridget; Goode, Ellen L.; Kalli, Kimberly R.; Knutson, Keith L.; Derycke, Melissa S. (2013): The immune system in the pathogenesis of ovarian cancer. In: *Critical reviews in immunology* 33 (2), S. 137–164.

- Chen, Vivien W.; Ruiz, Bernardo; Killeen, Jeffrey L.; Coté, Timothy R.; Wu, Xiao Cheng; Correa, Catherine N. (2003): Pathology and classification of ovarian tumors. In: *Cancer* 97 (10 Suppl), S. 2631–2642. DOI: 10.1002/cncr.11345.
- Cibula, David; Zikan, Michal; Dusek, Ladislav; Majek, Ondrej (2011): Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers. A meta-analysis. In: *Expert review of anticancer therapy* 11 (8), S. 1197–1207. DOI: 10.1586/era.11.38.
- Cobb, Lauren Patterson; Gaillard, Stephanie; Wang, Yihong; Shih, Ie-Ming; Secord, Angeles Alvarez (2015): Adenocarcinoma of Mullerian origin. Review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. In: *Gynecologic oncology research and practice* 2, S. 1. DOI: 10.1186/s40661-015-0008-z.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2015): Menopausal hormone use and ovarian cancer risk. Individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. In: *The Lancet* 385 (9980), S. 1835–1842. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
- Covens, A. L. (2000): A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 78 (3 Pt 1), S. 269–274. DOI: 10.1006/gyno.2000.5926.
- Craig, Eric R.; Londoño, Angelina I.; Norian, Lyse A.; Arend, Rebecca C. (2016): Metabolic risk factors and mechanisms of disease in epithelial ovarian cancer. A review. In: *Gynecologic oncology* 143 (3), S. 674–683. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.005.
- Cramer, D. W.; Welch, W. R. (1983): Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. In: *Journal of the National Cancer Institute* 71 (4), S. 717–721.
- Dittrich, Ch.; Sevelde, P.; Salzer, H.; Obermair, A.; Speiser, P.; Breitenecker, G.; Schemper, M.; Kaider, A. (2003): Lack of impact of platinum dose intensity on the outcome of ovarian cancer patients: 10-year results of a prospective randomised phase III study comparing carboplatin-cisplatin with cyclophosphamide-cisplatin. In: *European Journal of Cancer* 39 (8), S. 1129–1140. DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00152-7.
- Dubeau, Louis (2008): The cell of origin of ovarian epithelial tumours. In: *The Lancet Oncology* 9 (12), S. 1191–1197. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70308-5.
- Duska, Linda R.; Garrett, Leslie; Henretta, Melissa; Ferriss, J. Stuart; Lee, Lisa; Horowitz, Neil (2010): When 'never-events' occur despite adherence to clinical guidelines. The case of venous thromboembolism in clear cell cancer of the ovary compared with other epithelial histologic subtypes. In: *Gynecologic oncology* 116 (3), S. 374–377. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.069.
- Eichbaum, Michael H. R.; Weiss, Luise M. E.; Bruckner, Thomas; Schneeweiss, Andreas; Sinn, Hans-Peter; Gebauer, Gerhard; Fersis, Nikos; Kussmaul, Julia; Sohn, Christof (2009): Prognostic impact of hemoglobin levels before and during

carboplatin/taxane-based chemotherapy in patients with primary invasive epithelial ovarian cancer. In: *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 15 (4), CR156-163.

Eisenkop, S. M.; Friedman, R. L.; Wang, H. J. (1998): Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. A prospective study. In: *Gynecologic oncology* 69 (2), S. 103–108. DOI: 10.1006/gyno.1998.4955.

Family, Leila; Xu, Lanfang; Xu, Hairong; Cannavale, Kimberly; Sattayapiwat, Olivia; Page, John H.; Bohac, Chet; Chao, Chun (2016): The effect of chemotherapy-induced anemia on dose reduction and dose delay. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24 (10), S. 4263–4271. DOI: 10.1007/s00520-016-3258-3.

Fathalla, M. F. (1971): Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? In: *The Lancet* 2 (7716), S. 163.

Fauci, Janelle M.; Whitworth, Jenny M.; Schneider, Kellie E.; Subramaniam, Akila; Zhang, Bin; Frederick, Peter J.; Kilgore, Larry C.; Straughn Jr., J. Michael (2011): Prognostic significance of the relative dose intensity of chemotherapy in primary treatment of epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 122 (3), S. 532–535. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.023.

Fehm, Tanja; Fugunt, Regina; Bachmann, Cornelia; Marm, Alexander; Gardanis, Kostantinos; Solomayer, Erich; Grischke, Eva-Maria (2013): Eierstockkrebs. Therapie des primären Ovarialkarzinoms. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 73 (06), S. 550–553. DOI: 10.1055/s-0032-1328465.

Felder, Mildred; Kapur, Arvinder; Gonzalez-Bosquet, Jesus; Horibata, Sachi; Heintz, Joseph; Albrecht, Ralph; Fass, Lucas; Kaur, Justanjyot; Hu, Kevin; Shojaei, Hadi; Whelan, Rebecca J.; Patankar, Manish S. (2014): MUC16 (CA125). Tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. In: *Molecular cancer* 13, S. 129. DOI: 10.1186/1476-4598-13-129.

Fernández-Rodríguez, Concepción; González-Fernández, Sonia; Coto-Lesmes, Rocío; Pedrosa, Ignacio (2020): Behavioral Activation and Acceptance and Commitment Therapy in the Treatment of Anxiety and Depression in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. In: *Behavior modification*, 145445520916441. DOI: 10.1177/0145445520916441.

Fu, Yunfeng; Wang, Xinyu; Pan, Zimin; Xie, Xing (2014): Clinical outcomes and prognostic factors of patients with epithelial ovarian cancer subjected to first-line treatment. A retrospective study of 251 cases. In: *Frontiers of medicine* 8 (1), S. 91–95. DOI: 10.1007/s11684-014-0305-7.

Gerestein, C. G.; Eijkemans, M. J. C.; Jong, D. de; van der Burg, M. E. L.; Dykgraaf, R. H. M.; Kooi, G. S.; Baalbergen, A.; Burger, C. W.; Ansink, A. C. (2009): The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma. In: *BJOG : an international*

*journal of obstetrics and gynaecology* 116 (3), S. 372–380. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.02033.x.

Godwin, A. K.; Testa, J. R.; Handel, L. M.; Liu, Z.; Vanderveer, L. A.; Tracey, P. A.; Hamilton, T. C. (1992): Spontaneous transformation of rat ovarian surface epithelial cells. Association with cytogenetic changes and implications of repeated ovulation in the etiology of ovarian cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute* 84 (8), S. 592–601.

Goff, Barbara A.; La Sainz de Cuesta, Ricardo; Muntz, Howard G.; Fleischhacker, Deborah; Ek, Marit; Rice, Laurel W.; Nikrui, Najmosama; Tamimi, Hisham K.; Cain, Joanna M.; E. Greer, Benjamin; Fuller Jr., Arlan F. (1996): Clear Cell Carcinoma of the Ovary. A Distinct Histologic Type with Poor Prognosis and Resistance to Platinum-Based Chemotherapy in Stage III Disease. In: *Gynecologic oncology* 60 (3), S. 412–417. DOI: 10.1006/gyno.1996.0065.

Gospodarowicz, M. K.; Henson, D. E.; Hutter, R.V.P.; O'Sullivan, B.; Sobin, L. H.; Wittekind, Ch. (2001): Prognostic factors in cancer. 2. Aufl.: Wiley-Liss.

Gruenigen, Vivian E. von; Huang, Helen Q.; Beumer, Jan H.; Lankes, Heather A.; Tew, William; Herzog, Thomas; Hurria, Arti; Mannel, Robert S.; Rizack, Tina; Landrum, Lisa M.; Rose, Peter G.; Salani, Ritu; Bradley, William H.; Rutherford, Thomas J.; Higgins, Robert V.; Secord, Angeles Alvarez; Fleming, Gini (2017): Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. In: *Gynecologic oncology* 144 (3), S. 459–467. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.033.

Hacker, N. F.; Valmadre, S.; Robertson, G. (2008): Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 18 Suppl 1, S. 7–10. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01097.x.

Han, Liz Y.; Karavasilis, Vasilios; van Hagen, Tom; Nicum, Shibani; Thomas, Karen; Harrison, Michelle; Papadopoulos, Panagiotis; Blake, Peter; Barton, Desmond P. J.; Gore, Martin; Kaye, Stan B. (2010): Doubling time of serum CA125 is an independent prognostic factor for survival in patients with ovarian cancer relapsing after first-line chemotherapy. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 46 (8), S. 1359–1364. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.012.

Hanna, Rabbie K.; Poniewierski, Marek S.; Laskey, Robin A.; Lopez, Micael A.; Shafer, Aaron; van Le, Linda; Crawford, Jeffrey; Dale, David C.; Gehrig, Paola A.; Secord, Angeles Alvarez; Havrilesky, Laura J.; Lyman, Gary H. (2013): Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 129 (1), S. 74–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.017.

Harano, K.; Terauchi, F.; Katsumata, N.; Takahashi, F.; Yasuda, M.; Takakura, S.; Takano, M.; Yamamoto, Y.; Sugiyama, T. (2014): Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line

- treatment for stage II-IV ovarian cancer. Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (1), S. 251–257. DOI: 10.1093/annonc/mdt527.
- Harter, Philipp; Sehouli, Jalid; Lorusso, Domenica; Reuss, Alexander; Vergote, Ignace; Marth, Christian; Kim, Jae Weon; Raspagliesi, Francesco; Lampe, Boern; Landoni, Fabio; Meier, Werner; Cibula, David; Mustea, Alexander; Mahner, Sven; Runnebaum, Ingo B.; Schmalfeldt, Barbara; Burges, Alexander; Kimmig, Rainer; Wagner, Uwe A. G.; du Bois, Andreas (2017): LION. Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. In: *Journal of Clinical Oncology* 35 (15\_suppl), S. 5500. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.5500.
- Harter, Philipp; Sehouli, Jalid; Lorusso, Domenica; Reuss, Alexander; Vergote, Ignace; Marth, Christian; Kim, Jae Weon; Raspagliesi, Francesco; Lampe, Boern; Aletti, Giovanni; Meier, Werner; Cibula, David; Mustea, Alexander; Mahner, Sven; Runnebaum, Ingo B.; Schmalfeldt, Barbara; Burges, Alexander; Kimmig, Rainer; Scambia, Giovanni; Greggi, Stefano; Hilpert, Felix; Hasenburg, Annette; Hillemanns, Peter; Giorda, Giorgio; von Leffern, Ingo; Schade-Brittinger, Carmen; Wagner, Uwe; du Bois, Andreas (2019): A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. In: *The New England journal of medicine* 380 (9), S. 822–832. DOI: 10.1056/NEJMoa1808424.
- Hodeib, Melissa; Chang, Jenny; Liu, Fong; Ziogas, Argyrios; Dilley, Sarah; Randall, Leslie M.; Anton-Culver, Hoda; Bristow, Robert E. (2015): Socioeconomic status as a predictor of adherence to treatment guidelines for early-stage ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 138 (1), S. 121–127. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.011.
- Hübner, Jutta (2013): Onkologie interdisziplinär. evidenzbasiert - integrativ - patientenzentriert. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer.
- Jakobsen, A.; Bertelsen, K.; Andersen, J. E.; Havsteen, H.; Jakobsen, P.; Moeller, K. A.; Nielsen, K.; Sandberg, E.; Stroeyer, I. (1997): Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer. A Danish Ovarian Cancer Group study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15 (1), S. 193–198. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.193.
- Joseph, Naima; Clark, Rachel M.; Dizon, Don S.; Lee, Malinda S.; Goodman, Annekathryn; Boruta Jr., David; Schorge, John O.; del Carmen, Marcela G.; Growdon, Whitfield B. (2015): Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 137 (3), S. 401–405. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.052>
- Kajiyama, Hiroaki; Mizuno, Mika; Shibata, Kiyosumi; Kawai, Michiyasu; Nagasaka, Tetsuro; Kikkawa, Fumitaka (2014): Extremely poor postrecurrence oncological outcome for patients with recurrent mucinous ovarian cancer. In: *International journal of clinical oncology* 19 (1), S. 121–126. DOI: 10.1007/s10147-013-0522-0.

- Katsumata, Noriyuki; Yasuda, Makoto; Isonishi, Seiji; Takahashi, Fumiaki; Michimae, Hirofumi; Kimura, Eizo; Aoki, Daisuke; Jobo, Toshiko; Kodama, Shoji; Terauchi, Fumitoshi; Sugiyama, Toru; Ochiai, Kazunori (2013): Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016). A randomised, controlled, open-label trial. In: *The Lancet Oncology* 14 (10), S. 1020–1026. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70363-2.
- Kaye, S. B.; Paul, J.; Cassidy, J.; Lewis, C. R.; Duncan, I. D.; Gordon, H. K.; Kitchener, H. C.; Cruickshank, D. J.; Atkinson, R. J.; Soukop, M.; Rankin, E. M.; Davis, J. A.; Reed, N. S.; Crawford, S. M.; MacLean, A.; Parkin, D.; Sarkar, T. K.; Kennedy, J.; Symonds, R. P. (1996): Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 14 (7), S. 2113–2119. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.7.2113.
- Kayl, Anne E.; Meyers, Christina A. (2006): Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. In: *Current opinion in obstetrics & gynecology* 18 (1), S. 24–28. DOI: 10.1097/01.gco.0000192996.20040.24.
- Khan, S.; Dhadda, A.; Fyfe, D.; Sundar, S. (2008): Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumours. In: *European journal of cancer care* 17 (1), S. 19–25. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2007.00797.x.
- Kiechle, Marion (2011): Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Kigawa, J.; Minagawa, Y.; Ishihara, H.; Kanamori, Y.; Itamochi, H.; Terakawa, N. (1993): Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 19 (3), S. 273–278.
- Kim, Jae-Joon; Park, Jeong-Yeol; Kim, Dae-Yeon; Kim, Jong-Hyeok; Kim, Yong-Man; Nam, Joo-Hyun; Kim, Young-Tak (2010): Is chemotherapy-induced neutropenia a prognostic factor in patients with ovarian cancer? In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 89 (5), S. 623–628. DOI: 10.3109/00016341003674913.
- Koushik, Anita; Grundy, Anne; Abrahamowicz, Michal; Arseneau, Jocelyne; Gilbert, Lucy; Gotlieb, Walter H.; Lacaille, Julie; Mes-Masson, Anne-Marie; Parent, Marie-Élise; Provencher, Diane M.; Richardson, Lesley; Siemiatycki, Jack (2017): Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. In: *Cancer causes & control : CCC* 28 (5), S. 393–403. DOI: 10.1007/s10552-016-0848-9.
- Kuchenbaecker, Karoline B.; Hopper, John L.; Barnes, Daniel R.; Phillips, Kelly-Anne; Mooij, Thea M.; Roos-Blom, Marie-José; Jervis, Sarah; van Leeuwen, Flora

E.; Milne, Roger L.; Andrieu, Nadine; Goldgar, David E.; Terry, Mary Beth; Rookus, Matti A.; Easton, Douglas F.; Antoniou, Antonis C. (2017): Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. In: *JAMA* 317 (23), S. 2402–2416. DOI: 10.1001/jama.2017.7112.

Kurman, Robert J.; Shih, Ie-Ming (2010): The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. A proposed unifying theory. In: *The American journal of surgical pathology* 34 (3), S. 433–443. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.

Kurman, Robert J.; Shih, Ie-Ming (2016): Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? In: *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 35 (1), S. 78–81. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000266.

Kvaskoff, Marina; Horne, Andrew W.; Missmer, Stacey A. (2017): Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. In: *The Lancet* 390 (10111), S. 2433–2434. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33049-0.

Laskey, Robin A.; Poniewierski, Marek S.; Lopez, Micael A.; Hanna, Rabbie K.; Secord, Angeles Alvarez; Gehrig, Paola A.; Lyman, Gary H.; Havrilesky, Laura J. (2012): Predictors of severe and febrile neutropenia during primary chemotherapy for ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 125 (3), S. 625–630. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.015.

Latha, T. Sree; Panati, Kalpana; Gowd, D. Sravan Kumar; Reddy, Madhava C.; Lomada, Dakshayani (2014): Ovarian cancer biology and immunotherapy. In: *International reviews of immunology* 33 (5), S. 428–440. DOI: 10.3109/08830185.2014.921161.

Lee, C. K.; Gurney, H.; Brown, C.; Sorio, R.; Donadello, N.; Tulunay, G.; Meier, W.; Bacon, M.; Maenpaa, J.; Petru, E.; Reed, N.; Gebiski, V.; Pujade-Lauraine, E.; Lord, S.; Simes, R. J.; Friedlander, M. (2011): Carboplatin-paclitaxel-induced leukopenia and neuropathy predict progression-free survival in recurrent ovarian cancer. In: *British journal of cancer* 105 (3), S. 360–365. DOI: 10.1038/bjc.2011.256.

Leitlinienprogramm Onkologie 2016 (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>, [abgerufen am: 07.05.2020]

Leitlinienprogramm Onkologie 2020 (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0,2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: 07.05.2020]

Liutkauskiene, Sigita; Janciauskiene, Rasa; Jureniene, Kristina; Grizas, Saulius; Malonyte, Rasa; Juozaityte, Elona (2015): Retrospective analysis of the impact of platinum dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of stage III

ovarian cancer patients. In: *BMC cancer* 15, S. 105. DOI: 10.1186/s12885-015-1104-5.

Lyman, G. H.; Dale, D. C.; Culakova, E.; Poniewierski, M. S.; Wolff, D. A.; Kuderer, N. M.; Huang, M.; Crawford, J. (2013): The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 (10), S. 2475–2484. DOI: 10.1093/annonc/mdt226.

Mądry, Radosław; Popławska, Lidia; Haslbauer, Ferdinand; Šafanda, Martin; Ghizdavescu, Doru; Benkovicova, Jana; Csósz, Tibor; Mihaylov, Georgi; Niepel, Daniela; Jaeger, Christine; Frkanova, Iveta; Macovei, Alina; Staudigl, Christine (2016): Results of a prospective dose intensity and neutropenia prophylaxis evaluation programme (DIEPP) in cancer patients at risk of febrile neutropenia due to myelosuppressive chemotherapy. In: *Wiener klinische Wochenschrift* 128 (7-8), S. 238–247. DOI: 10.1007/s00508-015-0917-1.

Maggioni, A.; Benedetti Panici, P.; Dell'Anna, T.; Landoni, F.; Lissoni, A.; Pellegrino, A.; Rossi, R. S.; Chiari, S.; Campagnutta, E.; Greggi, S.; Angioli, R.; Mancini, N.; Calcagno, M.; Scambia, G.; Fossati, R.; Floriani, I.; Torri, V.; Grassi, R.; Mangioni, C. (2006): Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. In: *Br J Cancer* 95 (6), S. 699–704. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603323.

Mahdavi, Ali; Pejovic, Tanja; Nezhat, Farr (2006): Induction of ovulation and ovarian cancer. A critical review of the literature. In: *Fertility and sterility* 85 (4), S. 819–826. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.061.

Mahdi, Haider; Moslemi-Kebria, Mehdi; Levinson, Kimberly L.; Gojayev, Anar; Lockhart, David; Ali-Fehmi, Rouba; Munkarah, Adnan R. (2013): Prevalence and prognostic impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis in clinically early-stage ovarian clear cell carcinoma. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 23 (7), S. 1226–1230. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182856736.

Mahdi, Haider; Thrall, Melissa; Kumar, Sanjeev; Hanna, Rabbie; Seward, Shelly; Lockhart, David; Morris, Robert T.; Swensen, Ron; Munkarah, Adnan R. (2011): The prognostic impact of the ratio of positive lymph nodes on survival of epithelial ovarian cancer patients. In: *Journal of surgical oncology* 103 (7), S. 724–729. DOI: 10.1002/jso.21869.

Makar, A. P.; Baekelandt, M.; Tropé, C. G.; Kristensen, G. B. (1995): The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 56 (2), S. 175–180.

Malpica, Anais; Deavers, Michael T.; Lu, Karen; Bodurka, Diane C.; Atkinson, Edward N.; Gershenson, David M.; Silva, Elvio G. (2004): Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. In: *The American journal of surgical pathology* 28 (4), S. 496–504.

- Massari, R.; Barone, M.; Basilico, R.; Carella, C.; Colasante, A.; Tursi, M. de; Filippone, A.; Guetti, L.; Mani, A. (2014): Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer. A single center cohort study. In: *Minerva chirurgica* 69 (1), S. 17–26.
- Matsuo, Koji; Sheridan, Todd B.; Yoshino, Kiyoshi; Miyake, Takahito; Hew, Karina E.; Im, Dwight D.; Rosenshein, Neil B.; Mabuchi, Seiji; Enomoto, Takayuki; Kimura, Tadashi; Sood, Anil K.; Roman, Lynda D. (2012): Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. In: *Cancer medicine* 1 (2), S. 156–164. DOI: 10.1002/cam4.31.
- Matsuura, Yusuke; Robertson, Greg; Marsden, Donald E.; Kim, Soo-Nyung; Gebiski, Val; Hacker, Neville F. (2007): Thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary. In: *Gynecologic oncology* 104 (2), S. 406–410. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.08.026.
- Mayr, D.; Dettmar, P.; Dorn, J.; Schmalzried, H.; Schmoeckel, E. (2014): Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren. Unter Mitarbeit von Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München. In: MANUAL Maligne Ovarialtumoren.
- McGuire, W. P.; Hoskins, W. J.; Brady, M. F.; Homesley, H. D.; Creasman, W. T.; Berman, M. L.; Ball, H.; Berek, J. S.; Woodward, J. (1995): Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 13 (7), S. 1589–1599. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.7.1589.
- Meinhold-Heerlein, I.; Fotopoulou, C.; Harter, P.; Kurzeder, C.; Mustea, A.; Wimberger, P.; Hauptmann, S.; Sehouli, J. (2015): Statement by the Kommission Ovar of the AGO. The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. In: *Geburtsh Frauenheilk* 75 (10), S. 1021–1027. DOI: 10.1055/s-0035-1558079.
- Meinhold-Heerlein, Ivo; Fotopoulou, Christina; Harter, Philipp; Kurzeder, Christian; Mustea, Alexander; Wimberger, Pauline; Hauptmann, Steffen; Sehouli, Jalid (2016): The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 293 (4), S. 695–700. DOI: 10.1007/s00404-016-4035-8.
- Menderes, Gulden; Schwab, Carlton L.; Black, Jonathan; Santin, Alessandro D. (2016): The Role of the Immune System in Ovarian Cancer and Implications on Therapy. In: *Expert review of clinical immunology* 12 (6), S. 681–695. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1147957.
- Miyamoto, Morikazu; Takano, Masashi; Goto, Tomoko; Kato, Masafumi; Sasaki, Naoki; Tsuda, Hitoshi; Furuya, Kenichi (2013): Clear cell histology as a poor prognostic factor for advanced epithelial ovarian cancer. A single institutional case series through central pathologic review. In: *Journal of gynecologic oncology* 24 (1), S. 37–43. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.1.37.

- Morrell, Bronwen; Jordens, Christopher F. C.; Kerridge, Ian H.; Harnett, Paul; Hobbs, Kim; Mason, Catherine (2012): The perils of a vanishing cohort. A study of social comparisons by women with advanced ovarian cancer. In: *Psycho-oncology* 21 (4), S. 382–391. DOI: 10.1002/pon.1909.
- Mosgaard, B. J.; Lidegaard, O.; Kjaer, S. K.; Schou, G.; Andersen, A. N. (1997): Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer. A case-control study. In: *Fertility and sterility* 67 (6), S. 1005–1012.
- Moyer, Virginia A. (2012): Screening for ovarian cancer. U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. In: *Annals of internal medicine* 157 (12), S. 900–904. DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00539.
- Nagel, C. I.; Backes, F. J.; Hade, E. M.; Cohn, D. E.; Eisenhauer, E. L.; O'Malley, D. M.; Fowler, J. M.; Copeland, L. J.; Salani, R. (2012): Effect of chemotherapy delays and dose reductions on progression free and overall survival in the treatment of epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 124 (2), S. 221–224. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.10.003.
- Nasioudis, Dimitrios; Sisti, Giovanni; Holcomb, Kevin; Kanninen, Tomi; Witkin, Steven S. (2016): Malignant Brenner tumors of the ovary; a population-based analysis. In: *Gynecologic oncology* 142 (1), S. 44–49. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.538.
- Ness, R. B.; Grisso, J. A.; Vergona, R.; Klapper, J.; Morgan, M.; Wheeler, J. E. (2001): Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 12 (3), S. 307–312.
- Nikendei, Christoph; Terhoeven, Valentin; Ehrental, Johannes C.; Maatouk, Imad; Wild, Beate; Herzog, Wolfgang; Friederich, Hans-Christoph (2018): Depression profile in cancer patients and patients without a chronic somatic disease. In: *Psycho-oncology* 27 (1), S. 83–90. DOI: 10.1002/pon.4465.
- Numnum, T. M.; Kimball, K. J.; Rocconi, R. P.; Kilgore, L. C.; Straughn, J. M. (2007): Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma--a cost-effectiveness analysis. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 17 (5), S. 1019–1024. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00915.x.
- Okuyama, Toru; Akechi, Tatsuo; Mackenzie, Lisa; Furukawa, Toshi A. (2017): Psychotherapy for depression among advanced, incurable cancer patients: A systematic review and meta-analysis. In: *Cancer treatment reviews* 56, S. 16–27. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.03.012.
- Olawaiye, A.; Java, J.; Krivak, T.; Bookman, M.; Herzog, T. (2012): Does maintaining adjuvant chemotherapy dose intensity have an impact on the outcome of treatment in ovarian cancer patients? A Gynecologic Oncology Group study. In: *Gynecologic oncology* 125, S25. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.12.058.
- Omura, G. A.; Brady, M. F.; Homesley, H. D.; Yordan, E.; Major, F. J.; Buchsbaum, H. J.; Park, R. C. (1991): Long-term follow-up and prognostic factor

analysis in advanced ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 9 (7), S. 1138–1150. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.7.1138.

Peres, Lauren C.; Moorman, Patricia G.; Alberg, Anthony J.; Bandera, Elisa V.; Barnholtz-Sloan, Jill; Bondy, Melissa; Cote, Michele L.; Funkhouser, Ellen; Peters, Edward S.; Schwartz, Ann G.; Terry, Paul D.; Abbott, Sarah E.; Camacho, Fabian; Wang, Frances; Schildkraut, Joellen M. (2017): Lifetime number of ovulatory cycles and epithelial ovarian cancer risk in African American women. In: *Cancer causes & control : CCC* 28 (5), S. 405–414. DOI: 10.1007/s10552-017-0853-7.

Permeth-Wey, Jennifer; Sellers, Thomas A. (2009): Epidemiology of ovarian cancer. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 472, S. 413–437. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0\_20.

Piek, Jurgen M. J.; Verheijen, René H. M.; Kenemans, Peter; Massuger, Leon F.; Bulten, Hans; van Diest, Paul J. (2003): BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin. A hypothesis. In: *Gynecologic oncology* 90 (2), S. 491.

Pignata, Sandro; Ferrandina, Gabriella; Scarfone, Giovanna; Scollo, Paolo; Odicino, Franco; Cormio, Gennaro; Katsaros, Dionyssios; Villa, Antonella; Mereu, Liliana; Ghezzi, Fabio; Manzione, Luigi; Lauria, Rossella; Breda, Enrico; Alletti, Desiderio Gueli; Ballardini, Michela; Lombardi, Alessandra Vernaglia; Sorio, Roberto; Mangili, Giorgia; Priolo, Domenico; Magni, Giovanna; Morabito, Alessandro (2008): Activity of chemotherapy in mucinous ovarian cancer with a recurrence free interval of more than 6 months. Results from the SOCRATES retrospective study. In: *BMC cancer* 8, S. 252. DOI: 10.1186/1471-2407-8-252.

Pignata, Sandro; Scambia, Giovanni; Katsaros, Dionyssios; Gallo, Ciro; Pujade-Lauraine, Eric; Placido, Sabino; Bologna, Alessandra; Weber, Beatrice; Raspagliesi, Francesco; Panici, Pierluigi Benedetti; Cormio, Gennaro; Sorio, Roberto; Cavazzini, Maria Giovanna; Ferrandina, Gabriella; Breda, Enrico; Murgia, Viviana; Sacco, Cosimo; Cinieri, Saverio; Salutari, Vanda; Ricci, Caterina; Pisano, Carmela; Greggi, Stefano; Lauria, Rossella; Lorusso, Domenica; Marchetti, Claudia; Selvaggi, Luigi; Signoriello, Simona; Piccirillo, Maria Carmela; Maio, Massimo Di; Perrone, Francesco (2014): Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7). A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 15 (4), S. 396–405. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X.

Prat, Jaime (2015): FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Abridged republication. In: *Journal of gynecologic oncology* 26 (2), S. 87–89. DOI: 10.3802/jgo.2015.26.2.87.

Rasmussen, Emma L. Kaderly; Hannibal, Charlotte Gerd; Dehlendorff, Christian; Baandrup, Louise; Junge, Jette; Vang, Russell; Kurman, Robert J.; Kjaer, Susanne K. (2017): Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors. A

nationwide case-control study. In: *Gynecologic oncology* 144 (3), S. 571–576. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.

Reid, Brett M.; Permeth, Jennifer B.; Sellers, Thomas A. (2017): Epidemiology of ovarian cancer. A review. In: *Cancer biology & medicine* 14 (1), S. 9–32. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.

Repetto, L.; Pace, M.; Mammoliti, S.; Bruzzone, M.; Chiara, S.; Oliva, C.; Guido, T.; Conte, P. F.; Campora, E.; Rubagotti, A.; Bruzzi, P.; Rosso, R. (1993): The impact of received dose intensity on the outcome of advanced ovarian cancer. In: *European Journal of Cancer* 29A (2), S. 181–184. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(93\)90169-G](https://doi.org/10.1016/0959-8049(93)90169-G)

Rhondali, Wadih; Freyer, Gilles; Adam, Virginie; Filbet, Marilène; Derzelle, Martine; Abgrall-Barbry, Gaele; Bourcelot, Sophie; Machavoine, Jean-Louis; Chomat-Neyraud, Muriel; Gisserot, Olivier; Largillier, Rémi; Le Rol, Annick; Priou, Frank; Saltel, Pierre; Falandry, Claire (2015): Agreement for depression diagnosis between DSM-IV-TR criteria, three validated scales, oncologist assessment, and psychiatric clinical interview in elderly patients with advanced ovarian cancer. In: *Clinical interventions in aging* 10, S. 1155–1162. DOI: 10.2147/CIA.S71690.

Risch, H. A.; Weiss, N. S.; Lyon, J. L.; Daling, J. R.; Liff, J. M. (1983): Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. In: *American journal of epidemiology* 117 (2), S. 128–139.

Robella, M.; Vaira, M.; Marsanic, P.; Mellano, A.; Borsano, A.; Cinquegrana, A.; Sottile, A.; De Simone, M. (2014): Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer by surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). In: *Minerva chirurgica* 69 (1), S. 27–35.

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hg.) (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin.

Rocconi, Rodney P.; Matthews, Kellie S.; Kemper, Meredith K.; Hoskins, Kelly E.; Barnes, Mack N. (2008): Chemotherapy-related myelosuppression as a marker of survival in epithelial ovarian cancer patients. In: *Gynecologic oncology* 108 (2), S. 336–341. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.10.012.

Rodriguez, G. C.; Walmer, D. K.; Cline, M.; Krigman, H.; Lessey, B. A.; Whitaker, R. S.; Dodge, R.; Hughes, C. L. (1998): Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques. Cancer prevention through apoptosis? In: *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 5 (5), S. 271–276.

Rossing, M. A.; Daling, J. R.; Weiss, N. S.; Moore, D. E.; Self, S. G. (1994): Ovarian tumors in a cohort of infertile women. In: *The New England journal of medicine* 331 (12), S. 771–776. DOI: 10.1056/NEJM199409223311204.

Rutten, M. J.; Boldingh, J. H. L.; Schuit, E.; Trum, H.; van Driel, W.; Mol, B. W. J.; Kenter, G. G.; Buist, M. R. (2014): Development and internal validation of a prognostic model for survival after debulking surgery for epithelial ovarian

cancer. In: *Gynecologic oncology* 135 (1), S. 13–18. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.099.

Safra, Tamar; Grisaru, Dan; Inbar, Moshe; Abu-Abeid, Subhi; Dayan, Danit; Matceyevsky, Diana; Weizman, Anat; Klausner, Joseph M. (2014): Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients—a case-control study. In: *Journal of surgical oncology* 110 (6), S. 661–665. DOI: 10.1002/jso.23688.

Santoiemma, Phillip P.; Powell, Daniel J. (2015): Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. In: *Cancer biology & therapy* 16 (6), S. 807–820. DOI: 10.1080/15384047.2015.1040960.

Sato, Yuichiro; Shimamoto, Tomihiro; Amada, Satoshi; Asada, Yujiro; Hayashi, Tohru (2003): Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. In: *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 22 (1), S. 52–56.

Seagle, Brandon-Luke L.; Butler, Sharlay K.; Strohl, Anna E.; Nieves-Neira, Wilberto; Shahabi, Shohreh (2017): Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. In: *Gynecologic oncology* 144 (2), S. 260–265. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.022.

Seebacher, Veronika; Reinthaller, Alexander; Koelbl, Heinz; Concin, Nicole; Nehoda, Regina; Polterauer, Stephan (2017): The Impact of the Duration of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer - A Retrospective Study. In: *PloS one* 12 (1), e0169272. DOI: 10.1371/journal.pone.0169272.

Shi, Li-feng; Wu, Yan; Li, Cai-yun (2016): Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women. A systematic review and meta-analysis. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 23 (4), S. 417–424. DOI: 10.1097/GME.0000000000000550.

Shih, Ie-Ming; Kurman, Robert J. (2004): Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. In: *The American journal of pathology* 164 (5), S. 1511–1518.

Shimada, Muneaki; Kigawa, Junzo; Ohishi, Yoshihiro; Yasuda, Makoto; Suzuki, Mitsuaki; Hiura, Masamichi; Nishimura, Ryuichiro; Tabata, Tsutomu; Sugiyama, Toru; Kaku, Tsunehisa (2009): Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. In: *Gynecologic oncology* 113 (3), S. 331–334. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.02.010.

Shu, Catherine A.; Zhou, Qin; Jotwani, Anjali R.; Iasonos, Alexia; Leitao, Mario M.; Konner, Jason A.; Aghajanian, Carol A. (2015): Ovarian clear cell carcinoma, outcomes by stage. The MSK experience. In: *Gynecologic oncology* 139 (2), S. 236–241. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.016.

- Silverberg, S. G. (2000): Histopathologic grading of ovarian carcinoma. A review and proposal. In: *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 19 (1), S. 7–15.
- Simons, Michiel; Massuger, Leon; Bruls, Jolien; Bulten, Johan; Teerenstra, Steven; Nagtegaal, Iris (2017): Relatively Poor Survival of Mucinous Ovarian Carcinoma in Advanced Stage. A Systematic Review and Meta-analysis. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 27 (4), S. 651–658. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000932.
- Smits, Anke; Lopes, Alberto; Das, Nagindra; Bekkers, Ruud; Galaal, Khadra (2015): Quality of life in ovarian cancer survivors. The influence of obesity. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 25 (4), S. 616–621. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000388.
- Stewart, Sherri L.; Cooney, Darryl; Hirsch, Shawn; Westervelt, Lauren; Richards, Thomas B.; Rim, Sun Hee; Thomas, Cheryl C. (2014): The Effect of Gynecologic Oncologist Availability on Ovarian Cancer Mortality. In: *World journal of obstetrics and gynecology* 3 (2), S. 71–77. DOI: 10.5317/wjog.v3.i2.71.
- Stewart, Sherri L.; Rim, Sun Hee; Richards, Thomas B. (2011): Gynecologic oncologists and ovarian cancer treatment. Avenues for improved survival. In: *Journal of women's health (2002)* 20 (9), S. 1257–1260. DOI: 10.1089/jwh.2011.3053.
- Tammela, J.; Geisler, J. P.; Eskew, P. N.; Geisler, H. E. (1998): Clear cell carcinoma of the ovary. Poor prognosis compared to serous carcinoma. In: *European journal of gynaecological oncology* 19 (5), S. 438–440.
- Tavassoli, F. A.; Devilee, P. (Eds.) (2003): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press.
- Taylor, Jennifer; McCluggage, W. Glenn (2015): Ovarian seromucinous carcinoma. Report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm. In: *The American journal of surgical pathology* 39 (7), S. 983–992. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000405.
- Terzi, Aysen; Aktaş, Isıl Yıldız; Dolgun, Anıl; Ayhan, Ali; Küçükali, Türkan; Usubütün, Alp (2013): Early stage epithelial ovarian cancers. A study of morphologic prognostic factors. In: *Pathology, research and practice* 209 (6), S. 359–364. DOI: 10.1016/j.prp.2013.03.009.
- Tewari, K. S.; Java, J. J.; Eskander, R. N.; Monk, B. J.; Burger, R. A. (2016): Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival. NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. In: *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (1), S. 114–121. DOI: 10.1093/annonc/mdv500.

- Tewari, Krishnansu S.; Java, James J.; Gatliffe, Troy A.; Bookman, Michael A.; Monk, Bradley J. (2014): Chemotherapy-induced neutropenia as a biomarker of survival in advanced ovarian carcinoma. An exploratory study of the gynecologic oncology group. In: *Gynecologic oncology* 133 (3), S. 439–445. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.03.013.
- Trillsch, Fabian; Mahner, Sven (2017): Neues aus der operativen gynäkologischen Onkologie. In: *Im Focus Onkologie* 20 (7-8), S. 52. DOI: 10.1007/s15015-017-3477-6.
- Trimbos, J. Baptist; Vergote, Ignace; Bolis, Giorgio; Vermorken, Jan B.; Mangioni, Constantino; Madronal, Caterina; Franchi, Massimo; Tateo, Saverio; Zanetta, Gerardo; Scarfone, Giovanna; Giurgea, Livia; Timmers, Petra; Coens, Corneel; Pecorelli, Sergio (2003): Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 95 (2), S. 113–125. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.2.113>
- Vaira, M.; Scuderi, S.; Costamagna, D.; Barone, R.; Aghemo, B.; Mioli, P. R.; Simone, M. de (2002): Chirurgia citoreduttiva e chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) nel trattamento delle carcinomi peritoneali. In: *Minerva chirurgica* 57 (5), S. 597–605.
- van Altena, Anne M.; van den Akker, Petronella A. J.; Hullu, Joanne A. de; Ottevanger, Petronella B.; Aalders, Annet L.; Gerritse, Rene; Happel, Martin; Hoekstra, Marcel P.; Janssen, Mark-Jan; Samlal, Rahul A. K.; Smeets, Kirsten M. W. H.; Snijders, Marc P. M. L.; Vasmel, Maria J.; Vollebergh, Jos H. A.; Kiemeneij, Lambertus A. L. M.; Massuger, Leon F. A. G. (2013): Efficacy of a regional network for ovarian cancer care. In: *Obstetrics and gynecology* 122 (3), S. 668–675. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a054ee.
- van Driel, Willemien J.; Koole, Simone N.; Sikorska, Karolina; Schagen van Leeuwen, Jules H.; Schreuder, Henk W. R.; Hermans, Ralph H. M.; de Hingh, Ignace H. J. T.; van der Velden, Jacobus; Arts, Henriëtte J.; Massuger, Leon F. A. G.; Aalbers, Arend G. J.; Verwaal, Victor J.; Kieffer, Jacobien M.; van de Vijver, Koen K.; van Tinteren, Harm; Aaronson, Neil K.; Sonke, Gabe S. (2018): Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. In: *The New England journal of medicine* 378 (3), S. 230–240. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618
- Vang, Russell; Shih, Ie-Ming; Kurman, Robert J. (2009): Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma. Pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. In: *Advances in anatomic pathology* 16 (5), S. 267–282. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa.
- Villa, A.; Parazzini, F.; Acerboni, S.; Guarnerio, P.; Bolis, G. (1998): Survival and prognostic factors of early ovarian cancer. In: *British journal of cancer* 77 (1), S. 123–124.
- Wang, Li; Baser, Onur; Kutikova, Lucie; Page, John H.; Barron, Richard (2015): The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on

febrile neutropenia during chemotherapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 23 (11), S. 3131–3140. DOI: 10.1007/s00520-015-2686-9.

Watts, Sam; Prescott, Philip; Mason, Jessica; McLeod, Natalie; Lewith, George (2015): Depression and anxiety in ovarian cancer. A systematic review and meta-analysis of prevalence rates. In: *BMJ open* 5 (11), e007618. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007618.

Wright, Jd; Doan, T.; McBride, R.; Jacobson, Js; Hershman, DI (2008): Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. In: *British journal of cancer* 98 (7), S. 1197–1203. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604298.

Wu, Anna H.; Pearce, Celeste L.; Lee, Alice; Tseng, Chiuchen; Jotwani, Anjali; Patel, Prusha; Pike, Malcolm C. (2017): Timing of births and oral contraceptive use influences ovarian cancer risk. In: *International journal of cancer*. DOI: 10.1002/ijc.30910.

Zeppernick, F.; Meinhold-Heerlein, I. (2014): The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 290 (5), S. 839–842. DOI: 10.1007/s00404-014-3364-8.

Zwakman, Nienke; van de Laar, Rafli; van Gorp, Toon; Zusterzeel, Petra L. M.; Snijders, Marc P. M. L.; Ferreira, Isabel; Massuger, Leon F. A. G.; Kruitwagen, Roy F. P. M. (2017): Perioperative changes in serum CA125 levels. A prognostic factor for disease-specific survival in patients with ovarian cancer. In: *Journal of gynecologic oncology* 28 (1), e7. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e7.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Häufigkeit (%) der chemotherapeutischen Nebenwirkungen .....	30
Abbildung 2. Häufigkeit (%) der Chemotherapie-Modifikationen im Patientenkollektiv .....	31
Abbildung 3. Häufigkeit (%) der Chemotherapie-Modifikationen im Patientenkollektiv in „First-line“ oder „Second-line“-Therapie .....	33
Abbildung 4. Häufigkeitsverteilung (%) eines postoperativen Tumorrests bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	35
Abbildung 5. Häufigkeit (%) von Thrombosen/Lungenembolien, vaskulären Vorerkrankungen (VE) und psychischen Vorerkrankungen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	37
Abbildung 6. Häufigkeit (%) der oben genannten chemotherapeutischen Nebenwirkungen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation ...	40
Abbildung 7. Gesamtüberleben (Monate) des Patientenkollektivs .....	45
Abbildung 8. Progressionsfreies Überleben (Monate) des Patientenkollektivs ....	46
Abbildung 9. Gesamtüberleben (Monate) von Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	47
Abbildung 10. Progressionsfreies Überleben (Monate) von Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	48
Abbildung 11. Gesamtüberleben (Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen .....	49
Abbildung 12. Progressionsfreies Überleben (Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen .....	50
Abbildung 13. Gesamtüberleben (Monate) der Patientinnen mit und ohne CTX- Modifikation nach Adjustierung an die Einflussgrößen Alter und Body-Mass-Index bei Diagnosestellung, Vorhandensein eines postoperativen Tumorrests, FIGO- Stadium, Histologie und Grading .....	52
Abbildung 14. Progressionsfreies Überleben (Monate) der Patientinnen mit und ohne CTX-Modifikation nach Adjustierung an die Einflussgrößen Alter und BMI bei Diagnosestellung, Vorhandensein eines postoperativen Tumorrests, FIGO- Stadium, Histologie und Grad .....	54

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Stadieneinteilung nach FIGO – alte und neue Version .....	14
Tabelle 2. Tumorstadien des Patientenkollektivs .....	28
Tabelle 3. Tumorhistologie des Patientenkollektivs .....	28
Tabelle 4. Tumorgrading des Patientenkollektivs .....	29
Tabelle 5. Postoperativer Tumorrest des Patientenkollektivs .....	29
Tabelle 6: Altersunterschied (Jahre) zwischen Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	34
Tabelle 7. Residualtumor (R1) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie- Modifikation .....	34
Tabelle 8. Vaskuläre Vorerkrankungen (arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, venöse Insuffizienz, Thrombosen, Lungenembolien) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	36
Tabelle 9. Thrombosen/Lungenembolien bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	36
Tabelle 10. Psychische Erkrankungen (Depression, Angststörung) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	37
Tabelle 11. Anzahl der chemotherapeutischen Nebenwirkungen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	38
Tabelle 12. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe) und im Speziellen Übelkeit/Erbrechen bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	38
Tabelle 13. Hämatologische Nebenwirkungen (Leukopenien, Anämien, Thrombopenien) und im Speziellen Leukopenien und Anämien bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	39
Tabelle 14. Fieber/Infekte bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie- Modifikation .....	40
Tabelle 15. Prädiktoren von Chemotherapie-Modifikationen im Patientenkollektiv .....	41
Tabelle 16. Thrombosen/Lungenembolien bei Patientinnen der unterschiedlichen Modifikations-Gruppen.....	43
Tabelle 17. Anzahl der Nebenwirkungen bei Patientinnen der unterschiedlichen Modifikations-Gruppen.....	43
Tabelle 18. Fatigue-Symptomatik bei Patientinnen der unterschiedlichen CTX- Modifikations-Gruppen.....	44
Tabelle 19. Patientenkollektiv mit Todes- und Rezidiv-Häufigkeit .....	44

Tabelle 20. Gesamtüberleben (OS, Monate) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	47
Tabelle 21. Progressionsfreies Überleben (PFS, Monate) bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie-Modifikation .....	48
Tabelle 22. Gesamtüberleben (OS, Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen .....	49
Tabelle 23. Progressionsfreies Überleben (PFS, Monate) bei Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Modifikationen .....	50
Tabelle 24. Hazard-Ratio (HR) von bekannten Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben .....	51
Tabelle 25. Hazard-Ratio (HR) von bekannten Risikofaktoren auf das progressionsfreie Überleben .....	53

## 9. Danksagung

Großer Dank geht zunächst an Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle, welche mir ermöglicht hat, an der Frauenklinik der TU München zu promovieren. Vielen Dank für die Überlassung des Themas und die Chance, in so einem großartigen Klinikum arbeiten zu dürfen.

Des Weiteren möchte ich PD Dr. med. Christine Brambs für ihre außerordentlich nette Betreuung während der gesamten Arbeitsphase danken. Ich weiß es sehr zu schätzen, in ihr stets einen geduldigen und verlässlichen Ansprechpartner für jegliches Problem gefunden zu haben. Frau Dr. Brambs stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und half mir in diversen betäubten Momenten, neuen Mut zu fassen.

Auch bei den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik, vor allem bei Dr. Bernhard Haller und Dr. Alexander Hapfelmeier, möchte ich mich hiermit bedanken, da ohne ihre Beratung die Statistik wohl ein Rätsel geblieben wäre und deren Stolpersteine niemals gelöst hätten werden können.

Mein größter Dank, Liebe, Achtung, Wertschätzung und Respekt gehen allerdings an meine Eltern. In jeglichen Belangen wurde und werde ich von ihnen vollkommen unterstützt. Ohne ihren langjährigen finanziellen und mentalen Rückhalt wäre ein solches Studium niemals möglich gewesen. Ihr stets offenes Ohr, ihre aufmunternden Worte, ihr volles Vertrauen und ihr Glaube an mich und meine Ziele sind unbezahlbar. Durch schöne und schwierige Lebensphasen haben sie mich begleitet, ohne mir jemals eine bestimmte Richtung vorgeben zu wollen. Wegbegleiter in jeder Lebenslage bedeuten sie für mich. Meine Dankbarkeit hierfür kann vermutlich durch nichts auf der Welt zum Ausdruck gebracht werden und auch diese Worte stellen bloß einen Versuch dar. Trotzdem muss mein Dank hier Erwähnung finden, da diese Menschen einen großen Teil zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen haben. Danke!

## 10. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung

Fakultät für Medizin

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Inzidenz und Prädiktoren von Chemotherapie-Modifikationen und deren Einfluss auf das Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

in Fakultät für Medizin, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München

unter der Anleitung und Betreuung durch: PD Dr. med. Christine Brambs ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in \_\_\_\_\_ veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung \_\_\_\_\_ hat der Veröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am \_\_\_\_\_ bei der Fakultät für \_\_\_\_\_ der Hochschule \_\_\_\_\_ unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema \_\_\_\_\_ die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: \_\_\_\_\_

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden,  nicht einverstanden.

---

Stockerau, 15.09.2020, Unterschrift