

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Die Rolle des kardiophrenischen Lymphknoten Status nach  
neoadjuvanter Chemotherapie beim primär  
fortgeschrittenen Ovarialkarzinom**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Verónica Luengas-Würzinger  
aus Guadalajara, Mexiko

promoviert am 18. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2022



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Björn Lampe und Herrn Prof. Dr. Peter Mallmann für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. univ. Friederike Rawert, Frau Sabrina Claßen-von Spee, Frau Dr. med. Esther Schuler, Frau Dr. med. Katharina Carrizo, Frau Dr. med. Anca Dizdar und Herrn Saher Baransi bedanken, die mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen, produktiven Gesprächen und lieben Worten begleitet haben.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. Michael Eiers und Herrn Sebastian Waßenberg meinen Dank äußern, die diese Arbeit durch ihre jeweilige radiologische und statistische Expertise möglich gemacht haben.

Meiner Familie und Freunden, aber vor allem meinem Mann, danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

Gewidmet an José Antonio Ruiz Moreno

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1 Epidemiologie	9
2.2 Pathologie	9
2.3 Metastasierungsmuster	11
2.4 Risikofaktoren	13
2.5 Prävention	13
2.6 Diagnostik	15
2.7 Primäre Therapie	17
2.8 Prognostische Faktoren	17
2.9 Kardiophrenische Lymphknoten	18
2.10 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>22</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>23</b>
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>27</b>
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	27
5.2 Ergebnisse im Kontext der veröffentlichten Literatur	27
5.3 Bedeutung für die Praxis und zukünftige Forschung	30
5.4 Schlussfolgerung	30
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>31</b>

<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>39</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	39
7.2	Tabellenverzeichnis	39
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>40</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AGO: Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie

BMI: Body-Mass-Index

CA 125: Cancer Antigen 125

CCC: Klarzelliges Karzinom

CPLN: Kardiophrenische Lymphknoten

CT: Computertomographie

EC: Endometrioides Karzinom

ESUR: European Society of Urogenital Radiology („Europäische Gesellschaft für urogenitale Radiologie“)

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique („Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe“)

HBOC: Hereditary breast ovarian cancer syndrome („Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“)

HE4: Humanes Epididymis Protein 4

HGSC: High-grade seröses Karzinom

HR: Hazard ratio

IOTA: International- Ovarian- Tumor- Analysis

IQR: Interquartilsabstand

LGSC: Low-grade seröses Karzinom

LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms

MC: Muzinöses Karzinom

MRT: Kernspintomographie

NACT: Neoadjuvante Chemotherapie

OR: Odds ratio

OS: Overall survival („Gesamtüberleben“)

PCI: Peritonealkarzinose-Index

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PFS: Progression free survival („Progressionsfreies Überleben“)

PPLN: Pelvine und paraaortale Lymphknoten

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

RKI: Robert Koch Institut

RR: Relatives Risiko

WHO: World Health Organisation („Weltgesundheitsorganisation“)

# 1. Zusammenfassung

## Einleitung

Vergrößerte kardiophrenische Lymphknoten (CPLN) definieren ein Ovarialkarzinom (OC) im Stadium IVB der International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)<sup>1</sup>. Ihr Vorhandensein scheint nach der aktuellen Literatur eine eher prognostische als therapeutische Bedeutung zu haben<sup>2</sup>. Ziel dieser Arbeit war es, den CPLN-Status und seine Auswirkungen vor und nach einer neoadjuvanten Chemotherapie zu untersuchen.

## Methoden

Die Ausgangs-Computertomographien (CT) von 66 Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale OC, die zwischen März 2015 und Juni 2020 primär mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, wurden insbesondere auf den CPLN-Status hin retrospektiv analysiert. Eine CPLN-Vergrößerung wurde gemäß den Richtlinien der „European Society of Urogenital Radiology“ (ESUR)<sup>3</sup> mit einer Kurzachse von  $\geq 5$  mm definiert.

## Ergebnisse

44 % (n=29) der Patienten hatten radiologisch vergrößerte CPLN. 10.7 % (n=3) von ihnen zeigten ein komplettes Ansprechen, gemessen an der CPLN, 71.4 % (n=20) ein partielles Ansprechen und 17.9 % (n=5) eine stabile Erkrankung nach neoadjuvanter Chemotherapie gemäß den RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) -Richtlinien (Version 1.1)<sup>4</sup>. In der CPLN-Gruppe gab es in Hinblick auf das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie gemessen am CPLN und der Veränderung anderer Biomarker (z. B. Cancer Antigen 125 (CA 125), Humanes Epididymis Protein 4 (HE4), dem Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker (PCI) und der Aszitesmenge), keinen signifikanten Unterschied. Auch diese Parameter unterschieden sich zum Zeitpunkt der Diagnose nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

## Diskussion

Das Vorhandensein vergrößerter CPLN sollte die derzeitige Behandlungsstrategie für primär diagnostizierte fortgeschrittene Ovarial-/Tuben- und Peritonealkarzinome nicht verändern. Unsere Daten zeigten eine Tendenz zu einer schlechteren Prognose für Patientinnen mit einer CPLN-Vergrößerung, was ihren prognostischen Wert unterstützt. Das Ansprechen der CPLN auf eine neoadjuvante Chemotherapie war vergleichbar mit dem Ansprechen bereits etablierter Biomarker, die den CPLN eine zusätzliche Überwachungsfunktion verleihen.

## 2. Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Mammakarzinom, trotz seit der Jahrtausendwende tendenziell sinkender Inzidenz- und Sterberaten, die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung in Deutschland. Im Laufe ihres Lebens erkrankt etwa eine von 76 Frauen am Ovarialkarzinom mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren. Die Inzidenz im Jahr 2018 betrug 7300 pro 100,000 Personen und wird schätzungsweise im Jahr 2022 bei 6800 pro 100,000 Personen liegen<sup>5</sup>.

Aufgrund der diffusen und erst spät auftretenden klinischen Symptome und der noch nicht vorhandenen Diagnostik und Früherkennung der Erkrankung, wird das Ovarialkarzinom meistens erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (72 % bis 76 % im Stadium III/IV). Hierdurch betragen die stadienunabhängigen relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten jeweils 42 % und 33 %, während im Stadium I bzw. II die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei 88% bzw. 79 % liegen<sup>5,6</sup>.

### 2.2 Pathologie

Ovar-, Tuben- und Peritonealkarzinome werden bei gleicher Tumorentstehung, sowie Histomorphologie nach WHO und FIGO gemeinsam klassifiziert und somit auch identisch operativ und medikamentös therapiert<sup>7,8</sup>. Die genaue Lokalisation des Tumorursprungs wird durch das entsprechende Suffix im Rahmen der TNM-Klassifikation angegeben (Tov- Ovar, Tft- Tube, Tp- Peritoneum, Tx- Bestimmung nicht möglich). Die FIGO-Klassifikation und die TNM-Klassifikation stimmen bei der Einteilung des Tumorstadiums überein (Tabelle 1).

**Tabelle 1** TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms<sup>1</sup>

	FIGO	Definition
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:

T1c1	IC1	Iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	Präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	Maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Metastasen ≤ 10 mm
N1b	IIIA1ii	Metastasen > 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	IIIC	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen, z. B. CPLN)

Modifizierte Tabelle nach Javadi et al.<sup>1</sup>

Die WHO klassifiziert die Tumoren des Ovars in zwei Hauptgruppen: epitheliale Tumoren und gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren. Diese werden histologisch anhand ihrer Vorläuferläsionen, Ausbreitungsmuster und molekularen Pathogenese in folgende Typen unterteilt: high-grade serös (HGSC), klarzellig (CCC), endometrioid (EC), low-grade serös (LGSC), muzinös (MC), Brenner Tumor, Karzinosarkom und undifferenzierte Karzinome. Die ersten fünf genannten Subtypen stellen die häufigsten Entitäten dar und können in 90.8 % der Fälle durch den immunhistochemischen Nachweis von vier Antigenen (p53, WT1, Napsin A, Progesteronrezeptor) und Markern (p16, TFF3) klassifiziert werden<sup>9</sup>.

### **2.3 Metastasierungsmuster**

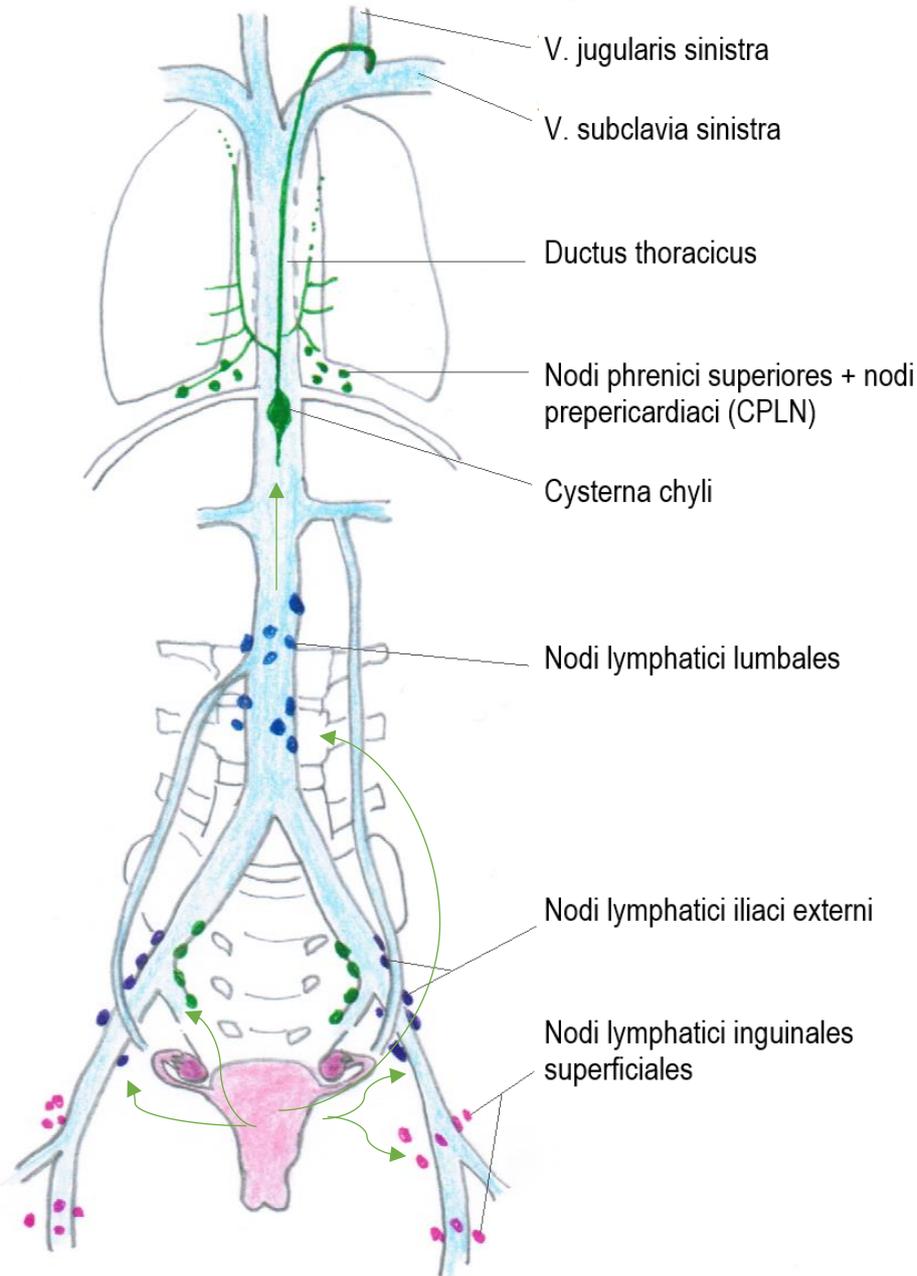
Das Ovarialkarzinom breitet sich in der Regel intraperitoneal, durch die Peritonealflüssigkeit/ den Aszites ins kleine Becken und in die Bauchhöhle aus.

Der zweite Ausbreitungsweg erfolgt über die Lymphbahn (Abbildung 1): Aus dem Ovar und der Tube im Lig. suspensorium ovarii entlang den Vasa ovarica zu den lumbalen Lymphknoten (Nodi lymphatici lumbales). Über die Nodi lymphatici lumbales entlang der Aorta und Vena cava zum Truncus lumbalis dexter et sinister, welcher zur Cysterna chyli zieht. Hieraus entspringt der Ductus thoracicus, welcher durch die Thoraxhöhle zieht und in den Venenwinkel der linken V. subclavia und jugularis mündet<sup>10</sup>.

Seltener erfolgt die lymphogene Ausbreitung aus den Tubenwinkel über das Lig. Teres uteri über den Anulus inguinalis profundus zu den Lymphknoten in der Leistenbeuge (NII. inguinales superficiales) und weiter zu den NII. Iliaci externi.

Eine hämatogene Metastasierung ist beim Ovarialkarzinom eher ungewöhnlich.

**Abbildung 1** Lymphabflusswege des inneren weiblichen Genitalsystems



## 2.4 Risikofaktoren

Das Lebenszeitrisiko an Ovarialkarzinom zu erkranken liegt in Deutschland bei 1.3 %<sup>5</sup>. Zu den nicht genetischen Faktoren gehören ein zunehmendes Alter<sup>5</sup>, ein erhöhter BMI<sup>11</sup>, Infertilität<sup>12</sup>, Nulliparität<sup>13</sup> und eine Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause<sup>14</sup>.

Statistisch steigen in Deutschland beim Ovarialkarzinom die Erkrankungsraten bis zum 85. Lebensjahr an, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren<sup>5</sup>. Bezüglich des erhöhten BMIs zeigten Olsen, C.M., et al. in ihrer Metaanalyse, ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinom (RR 1.3 (95 % CI 1.1-1.5)) bei Patientinnen mit Adipositas im Erwachsenenalter<sup>11</sup>.

Die Infertilität bzw. Nulliparität werden als Risikofaktor gewertet, da hier von mehr Ovulationszyklen ausgegangen wird, die wiederum die Wahrscheinlichkeit eines Ovarialkarzinom steigern<sup>12</sup>. Kim et al. beschreiben z.B. eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 29 % (p=0.01) bei Patientinnen mit stattgehabten Schwangerschaften im Vergleich zu Frauen mit Nulliparität<sup>13</sup>. Jiang et al. gaben in einer aktuellen Metaanalyse ein kumulatives relatives Risiko (RR) der Infertilität von 1.51 (95 % CI: 1.35-1.69) an<sup>15</sup>.

Shi et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass eine Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause, unabhängig von Typ oder Schema, mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden ist<sup>14</sup>.

Ein etablierter Risikofaktor für die Entstehung eines Ovarialkarzinom ist die genetische Prädisposition<sup>16</sup>. Hier ist beim Ovarialkarzinom das familiäre Brust- und Eierstockkrebssyndrom („hereditary breast ovarian cancer syndrome“, HBOC) von besonderer Bedeutung. In den meisten Fällen (10-31 %) werden Mutationen in den Genen BRCA-1 und BRCA-2 gefunden<sup>17</sup>, allerdings sind mittlerweile noch weitere Hochrisiko-Gene bekannt (ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53 und die Lynch-Syndrom assoziierte Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)<sup>18,19</sup>.

Das kumulative Risiko für Trägerinnen einer BRCA-1 Mutation an einem Ovarialkarzinom zu erkranken beträgt 46-65 %<sup>20</sup>. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Ovarialkarzinom ist bei Trägerinnen einer BCRA-2-Mutation zwar deutlich niedriger (11 %)<sup>20</sup>, aber im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht.

## 2.5 Prävention

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien publiziert, bei denen unterschiedliche Screening-Methoden (z. B. die Kombination aus vaginalem Ultraschall und die Bestimmung des Tumormarkers CA 125) für das Ovarialkarzinom in Bezug zu deren Einfluss auf die Sterblichkeit untersucht wurden. Leider liegt bislang keine Evidenz vor, die ein effektives, flächendeckendes Screening der Allgemeinbevölkerung unterstützt<sup>21-24</sup>.

Für gesunde Frauen mit nachgewiesener BRCA-1 bzw. 2 Mutation ist die bilaterale Salpingo-Oophorektomie die effektivste Methode zur Reduktion des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditärem Ovarialkarzinom, so dass sie diesbezüglich beraten werden sollten<sup>25</sup>. Mittlerweile gilt diese Empfehlung auch für weitere nachgewiesene deletäre Mutationen in Hochrisikogenen (z.B. RAD 51C) auch wenn hierfür weniger Daten vorliegen<sup>26</sup>. Für das Mammakarzinom gelten eigene Empfehlungen, die in dieser Arbeit nicht weiter erläutert werden.

In der Allgemeinbevölkerung hat die prophylaktische bilaterale Salpingektomie bzw. die opportunistische Salpingektomie (z. B. im Rahmen einer Hysterektomie) bislang auch eine 42-65 % Risikoreduktion erwiesen<sup>27,28</sup>. Eine generelle Empfehlung konnte bislang von der deutschen Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) anhand wissenschaftlicher Daten nicht ausgesprochen werden<sup>29,30</sup>. Auf internationaler Ebene haben allerdings die kanadische, die amerikanische, die australische, die britische, die österreichische, die dänische und die türkische Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eine positive Empfehlung zur Durchführung einer prophylaktischen Salpingektomie abgegeben<sup>31</sup>.

Als protektive Faktoren für Ovarialkarzinom gelten Kontrazeptiva, Multiparität, Laktation und Tubenligatur. Beral et al. zeigten in einer umfangreichen Metaanalyse, dass durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva über einem Zeitraum von 10 Jahre, eine signifikante Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos von 1.2 auf 0.8 von 100 Nutzern und der Mortalität von 0.7 auf 0.5 von 100 Nutzern erreicht werden konnte<sup>32</sup>. Lee et al. bestätigten den risikoreduzierenden Effekt der Multiparität, unter Einbezug gestörter Frühschwangerschaften mit einem signifikantem Trend zur erhöhten Reduktion bei steigender Anzahl an Schwangerschaften ( $p=0.001$ )<sup>33</sup>.

Babic et al. analysierten den Zusammenhang zwischen Laktation und das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken und fanden eine Risikoreduktion von 24 % (odds ratio [OR], 0.76; 95 % CI, 0.71-0.80)<sup>34</sup>.

Zuletzt zeigten Cibula et al. in einer Metaanalyse, dass die Tubenligatur zur Senkung des Ovarialkarzinomrisikos (ausgenommen muzinöse Karzinome) um 34 % (RR auf 0.66; 95 % CI 0.60–0.73) führte<sup>35</sup>.

## 2.6 Diagnostik

Die Symptome beim Ovarialkarzinom sind meistens aufgrund der anatomischen Lage der Ovarien und Tuben eher unspezifisch und fallen erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Hier stehen vor allem abdominelle Schmerzen, Bauchumfangszunahme, Völlegefühl, Blähungen oder eine Pollakisurie im Vordergrund<sup>36</sup>.

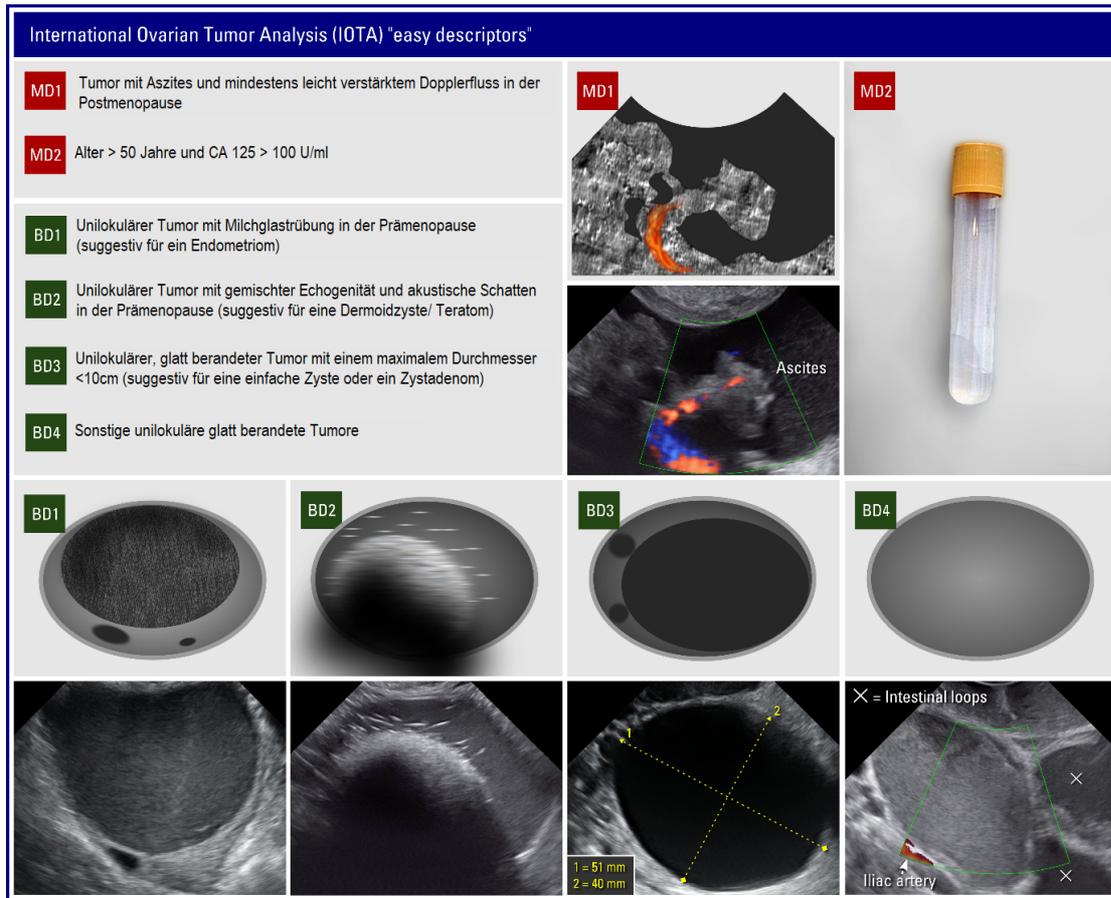
Bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung soll neben einer gynäkologischen Spiegel- und Tastuntersuchung eine Transvaginalsonographie erfolgen<sup>37</sup>. Sonographisch hat die International- Ovarian- Tumor- Analysis (IOTA)- Gruppe eine evaluierte Nomenklatur und Regeln für die Beurteilung von Adnexbefunden erstellt<sup>38</sup>.

Die sonographische Beurteilung eines Adnexbefundes nach IOTA beginnt zunächst mit den „easy descriptors“. Diese beschreiben vier typische Merkmale häufiger gutartiger Läsionen und zwei Merkmale, die auf Malignität hindeuten (Abbildung 2). Läsionen die nicht mit den „easy descriptors“ klassifiziert werden können, können mit den so genannten „simple rules“ weiter beurteilt werden. Diese basieren auf 5 sonographische Merkmale, die auf eine gutartige Läsion hindeuten (B-Merkmale) und 5 Merkmale, die auf eine bösartige Läsion hindeuten (M-Merkmale) (Abbildung 3). Wenn mindestens eines der B-Merkmale ohne M-Merkmal vorhanden ist, wird die Läsion als gutartig eingestuft. Umgekehrt, wenn mindestens ein M-Merkmal ohne B-Merkmal vorhanden ist, wird die Läsion als bösartig eingestuft. Wenn sowohl B- als auch M-Merkmale vorhanden sind oder keine Merkmale vorhanden sind, ist die Läsion nicht klassifizierbar. In diesem Fall kann das IOTA-ADNEX-Modell zum Einsatz kommen. Dieser erhält drei klinische und sechs sonographische Prädiktoren: Alter, CA 125 im Serum, Art des Zentrums, maximaler Durchmesser der Läsion, Anteil an festem Gewebe, mehr als 10 Zystenloci, Anzahl der papillären Projektionen, akustische Schatten und Aszites.

Durch die so genannten „simple rules“ kann man sonographisch in 77% der Fälle (Sensitivität: 92%, Spezifität: 96%) zwischen einer malignen und einer benignen ovariellen Raumforderung unterscheiden<sup>39</sup>. Durch das ADNEX-Modell betrug die Fläche unter der Kurve (AUC) zur klassischen Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren 0,94 (0,93 bis 0,95)<sup>40</sup>.

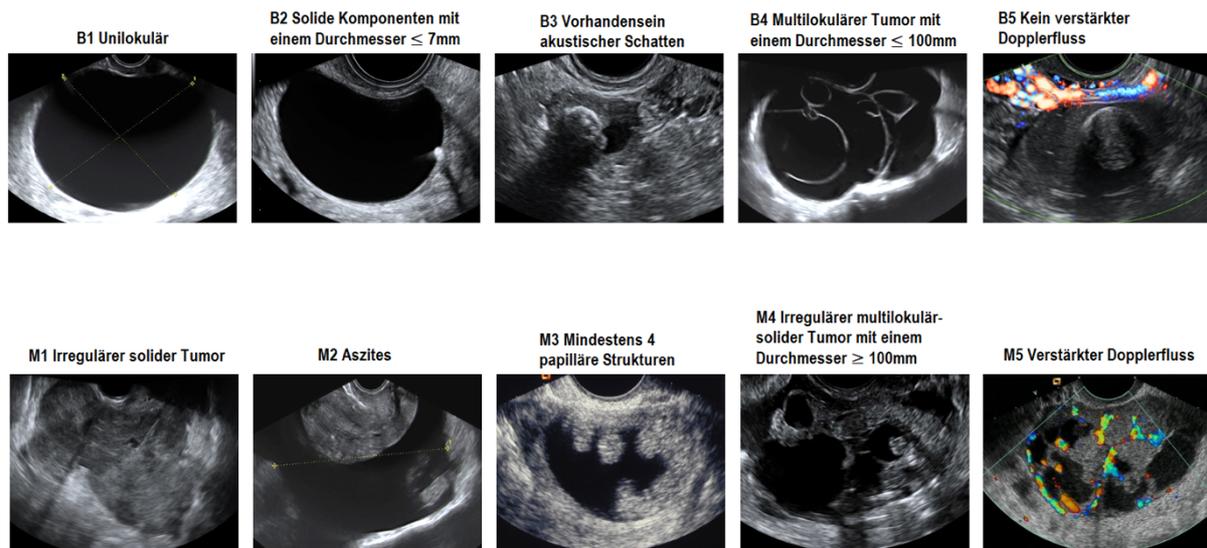
Weitere Staginguntersuchungen können mittels CT, Kernspintomographie (MRT) oder einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT erfolgen. Zur Beurteilung der Operabilität ist dennoch das operative Staging jeglicher Bildgebung überlegen<sup>37</sup>.

**Abbildung 2** International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) „easy descriptors“



Modifizierte Abbildung aus IOTA-Group- Educational material <sup>41</sup>

**Abbildung 3** International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) „simple rules“



Modifizierte Abbildung aus IOTA-Group- Educational material <sup>41</sup>

## 2.7 Primäre Therapie

Die primäre zytoreduktive Operation mit dem Ziel einer makroskopisch vollständigen Resektion, gefolgt von einer platinhaltigen Chemotherapie, ist seit den letzten Jahrzehnten die Standardbehandlung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom<sup>37,42</sup>.

Ein alternativer Ansatz, die Intervall-debulking-Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT), wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. Hier haben z. B. zwei randomisierte Phase-III-Studien (EORTC-GCG<sup>43</sup> in Italien und CHORUS<sup>44</sup> in England und Neuseeland) ein primär chirurgischen Ansatz mit anschließender Chemotherapie vs. einem neoadjuvanen Ansatz mit anschließender Intervalloperation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom miteinander verglichen. Die zwei Studien kamen zur Schlussfolgerung, dass beide Ansätze die gleiche Wirkung bzgl. des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) haben. Ähnliches stellten bereits Tangjitgamol S et al. in ihrem Review 2009 fest, bei dem kein Vorteil für eine Intervall-debulking Operation nach Chemotherapie in Bezug auf das OS vorlag<sup>45</sup>.

Zu dieser Fragestellung stehen noch die Ergebnisse vom Trial of Radical Upfront Surgical Therapy (TRUST) in advanced ovarian cancer<sup>46</sup> aus. Hier handelt es sich um die bislang größte, internationale, randomisierte, multizentrische Studie mit dem Zweck den optimalen Zeitpunkt der chirurgischen Therapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu klären. Die Ergebnisse werden 2024 nach einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit erwartet.

## 2.8 Prognostische Faktoren

Für das Ovarialkarzinom gibt es etablierte prognostische Faktoren: Das FIGO-Stadium bei Diagnosestellung, eine makroskopisch vollständige Tumorresektion nach der Operation<sup>47,48</sup>, der histologische Typ<sup>49,50</sup> und das Grading<sup>51</sup>, der allgemeine Gesundheitszustand und das Alter der Patientin<sup>52,53</sup>.

Laut Daten vom RKI liegt das relative 5-Jahres-Überleben abhängig vom FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose bei 88 % im Stadium I, bei 79 % im Stadium II, bei 39 % im Stadium III und bei 20 % im Stadium IV<sup>5</sup>.

Sowohl die präoperative Tumorlast als auch das Ausmaß der chirurgischen Resektion ist für die Prognose entscheidend. So beschreiben z. B. du Bois et al. im Rahmen einer Analyse von 3 prospektiven randomisierten multizentrischen Phase-III-Studien ein medianes Überleben von 99.1 Monaten bei Patientinnen ohne sichtbarem Tumorrest vs. 36.2 und 29.6 Monaten bei jeweils 1-10mm bzw. >10mm residualem Tumor<sup>54</sup>.

In Bezug auf den histologischen Typ zeigen serös-papilläre und endometroide Tumore eine signifikant günstigere Prognose als klarzellige und muzinöse Karzinome<sup>49,50,54</sup>. Auch ein höheres Grading korreliert mit einer schlechteren Prognose<sup>55</sup>. Hier beschreibt z. B. Bodurka et al. ein signifikant besseres PFS von 45 vs. 19.8 Monaten bei Patientinnen mit low-grade vs. high-grade Tumoren<sup>51</sup>.

Zuletzt spielen das Alter und der Allgemeinzustand der Patientinnen für die Prognose eine wesentliche Rolle. Bei hohem Alter (>75 Jahren), einem initialem FIGO-Stadium III oder IV und zusätzlicher Komorbidität (z. B. Demenz, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronische pulmonale, renale bzw. hepatische Erkrankungen, und/oder Zustand nach Schlaganfall) konnten Thrall et al. eine 30-Tage postoperative Mortalität von 13 % im Vergleich zu einer generellen Mortalität von 8 % beschreiben<sup>52</sup>. Aletti et al. beschreiben bei diesen Patientinnen eine hohe postoperative Morbidität (bis zu 64 %), sowie ein geringes medianes Gesamtüberleben von 17 Monaten und eine 3-Monats-Mortalität von 18.3 %<sup>53</sup>.

## **2.9 Kardiophrenische Lymphknoten**

Die Definition von pathologisch vergrößerten CPLN ist nicht einheitlich. Nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) Richtlinien (Version 1.1)<sup>4</sup> sind Lymphknoten, unabhängig von ihrer Lage, pathologisch vergrößert, wenn ihre kurze Achse >10mm misst. Verschiedene Studien beschreiben jedoch einen negativen Einfluss auf die Prognose von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, ab einer kurzen Achse der CPLN von  $\geq 5$  mm. Prader et al. beschreiben z. B. ein signifikanter Unterschied im 5-Jahren OS ( $p=0.019$ ) von 54 % vs. 21 % bei Patientinnen mit jeweils negativem (Kurzachse <5 mm) bzw. positivem (Kurzachse  $\geq 5$  mm) CPLN-Status<sup>2</sup>. Garbi et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse, dass 95 % der mit einer Kurzachse von  $\geq 5$  mm radiologisch suspekten CPLN, histologisch Metastasen aufwiesen.

70 % dieser Lymphknoten hatten eine Kurzachse <10mm<sup>56</sup>. McIntosh et al. untersuchten die optimale Größe der CPLN zur Beurteilung deren prognostischen Bedeutung bei Patientinnen mit erstmalig diagnostiziertem Ovarialkarzinom und kamen zum Ergebnis, dass ab einer Kurzachse  $\geq 5$ mm des CPLN ein signifikant kürzeres PFS ( $p=0.02$ ), sowie OS ( $p=0.03$ ) vorlag<sup>57</sup>.

Die 2010 erstellte ESUR- Richtlinien wurden auf der Grundlage eines Expertenkonsens von Bildgebungsprotokollen von 12 führenden Institutionen und einer kritischen Durchsicht der Literatur, zur Entwicklung klarer Leitlinien für das radiologische Staging und Nachsorge von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erstellt. Hier wurde festgelegt, dass CPLN die eine

Kurzachse größer als 5 mm zeigen, als verdächtig für ein FIGO-Stadium IV angesehen werden sollten<sup>3</sup>.

Anatomisch gesehen befinden sich die CPLN oberhalb der Bauchhöhle zwischen dem Mediastinum, der Herzbasis, dem Zwerchfell und der Brustwand. Sie liegen im Lymphabfluss als erste Lymphknotenstation außerhalb des abdominalen Raumes und definieren ein FIGO-Stadium IVB beim Ovarialkarzinom, wenn sie vergrößert oder histologisch positiv sind.

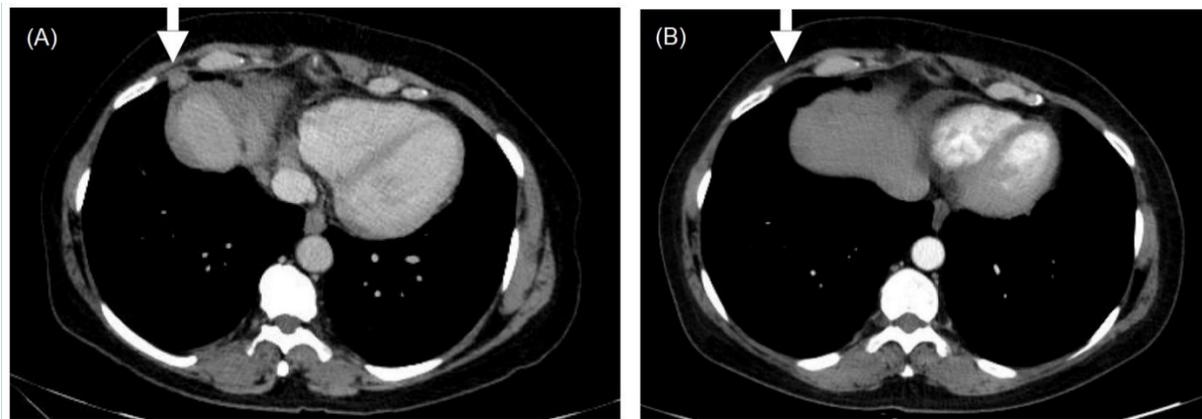
Dennoch haben frühere Studien gezeigt, dass die komplette intraabdominelle Tumorresektion hauptsächlich für das Überleben der Patientinnen verantwortlich ist. Dies gilt selbst dann, wenn die CPLN nicht chirurgisch entfernt werden<sup>2,58</sup>. Daher scheint das Vorhandensein vergrößerter CPLN nach der vorhandenen Literatur eher eine prognostische als eine therapeutische Bedeutung zu haben.

Die früher regelmäßig durchgeführte systematische Lymphadenektomie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten zum Zeitpunkt der Operation hat an Bedeutung verloren, seit die Studie „Lymphadenektomie bei Ovarialkarzinomen (LION)“ keinen Überlebensvorteil bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium IIB-IV) und radiologisch und klinisch unauffälligen retroperitonealen Lymphknoten zeigte<sup>59</sup>. Im Gegensatz dazu ist die Rolle der häufig beobachteten vergrößerten CPLN nur wenig untersucht worden. Holloway et al. beschrieb bereits 1997 das Vorhandensein pathologisch vergrößerter CPLN als ein negativer Prognosefaktor sowohl für das PFS, als auch für das OS<sup>60</sup>. Seit 2010 haben mehrere Autoren (Luger et al., Larish et al., Lee et al., Laasik et al., McIntosh et al., Raban et al., Kolev et al.) die prognostische Bedeutung der CPLN untersucht<sup>57,58,61–65</sup>. Sie kamen alle zu dem Ergebnis einer schlechteren Prognose bei der Patientengruppe mit pathologisch vergrößerten CPLN. Daneben befassten sich z. B. Lopes et al., Salehi et al., Mert et al., Prader et al., Cowan et al., Garbi et al. und Yoo et al. mit der Rolle der Resektion der CPLN<sup>56,66–70</sup>. Hier wird im Allgemeinen die gute Durchführbarkeit der transabdominalen Resektion der CPLN ohne wesentlich erhöhtes Risiko beschrieben. Auf die höhere Bedeutung einer abdominalen makroskopischen vollständigen Tumorresektion wird allerdings hingewiesen. Über die Rolle CPLN vor und nach einer neoadjuvanten Chemotherapie liegen nach aktuellem Kenntnisstand keine Studien vor.

## 2.10 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Rolle des CPLN-Status vor und nach der NACT zu analysieren (Abbildung 4) und seinen Wert und sein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie mit anderen klinischen und radiologischen Parametern zu vergleichen. Als Parameter wurden Vorhandensein von Aszites, radiologisch vergrößerte pelvine und paraaortale Lymphknoten (PPLNs), CA 125, HE4, der Ort des Rezidivs und der Sugarbaker Peritoneal Cancer Index (PCI) gewählt. Der PCI-Score wurde zur Objektivierung des Ausmaßes der Peritonealkarzinose und zur Vorhersage der Operabilität in der Allgemein Chirurgie entwickelt<sup>71</sup>. Er ist eine nützliche Erweiterung der bestehenden Klassifizierungssysteme für die Behandlung von Ovarialkarzinomen und wird als Parameter für die Beurteilung der Resektabilität verwendet<sup>72</sup>.

**Abbildung 4** Beispiel eines CPLN mit einer kurzen Achse von 7 mm, vor (A) und nach (B) neoadjuvanter Chemotherapie.



Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Kann anhand der vergrößerten CPLN ( $\geq 5\text{mm}$ ) ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie beurteilt werden?
- Ist es möglich, anhand des Ansprechens der vergrößerten CPLN auf die neoadjuvante Chemotherapie, eine mögliche Tumorbeteiligung abzuleiten?
- Wie ist die allgemeine Prognose der Patientinnen, die auf die Chemotherapie anhand der CPLN angesprochen haben im Vergleich zu einem nicht-Ansprechen?
- Kann man das Ansprechen der CPLN auf die neoadjuvante Chemotherapie mit dem Ansprechen anderer klinischer, radiologischer und laborchemischer Parameter wie dem Vorhandensein von Aszites, vergrößerten PPLN, CA 125, HE4, dem Ort des Rezidivs und dem Sugarbaker PCI vergleichen?

Unsere Arbeitshypothesen lauten:

- Anhand pathologisch vergrößerter CPLN kann ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie beurteilt werden.
- Eine mögliche Tumorbeteiligung der CPLN kann durch deren Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie abgeleitet werden.
- Patientinnen mit pathologisch vergrößerten CPLN, die auf die Chemotherapie angesprochen haben, haben a.e. eine schlechtere Prognose, da das Ansprechen indirekt auf eine Tumorbeteiligung der CPLN hinweisen könnte.
- Das Ansprechen der CPLN kann mit dem Ansprechen der o.g. Parameter verglichen werden.

### 3. Material und Methoden

Zwischen März 2015 und Juni 2020 wurden im Florence-Nightingale-Krankenhaus Düsseldorf insgesamt 66 Patientinnen mit primär diagnostiziertem FIGO Stadium IIIb-IVb Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom mit NACT als Primärtherapie behandelt. Alle Patientinnen unterzogen sich zum Zeitpunkt der Diagnose einer Staging-Untersuchung, einschließlich CT-Aufnahmen von Thorax und Abdomen, Laboruntersuchungen sowie einer diagnostischen Laparoskopie zur histologischen Absicherung der Diagnose und Beurteilung der Operabilität. Die Staging-CT-Aufnahmen dieser 66 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie die CT-Aufnahmen nach stattgehabter NACT wurden von unserem Radiologen retrospektiv überprüft. Um Selektionsfehler zu vermeiden, analysierte der Radiologe die CT-Aufnahmen aller Patienten blind und nach dem Zufallsprinzip, ohne den Zeitpunkt der Untersuchung oder den Namen des Patienten zu kennen. Gemäß den ESUR-Leitlinien definierten wir eine pathologische CPLN-Vergrößerung bei einem Cut-off von  $\geq 5$  mm Kurzachsenmaß<sup>3</sup>. Die Analyse wurde anhand von Patientenakten, chirurgischen Aufzeichnungen, radiologischen Aufzeichnungen und intraoperativer Bilddokumentation durchgeführt.

Die Patientinnen wurden radiologisch in eine Gruppe mit (n=29) und ohne (n=37) vergrößerte CPLN zum Zeitpunkt der Diagnose eingeteilt. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich klinisch-pathologischer Parameter wie dem Vorhandensein von radiologisch vergrößerten PPLNs, dem Ausmaß des Aszites, der CA 125- und HE4- Werte und dem Sugarbaker PCI vor und nach der NACT verglichen. Darüber hinaus wurden die Resterkrankung nach der Operation, der Zeitpunkt und der Ort des Rezidivs sowie das PFS dieser beiden Gruppen untersucht.

Diese Zusammenhänge wurden mit Mann-Whitney-U- oder Chi-Quadrat-Tests ausgewertet, wobei eine statistische Signifikanz als  $p \leq 0.05$  definiert wurde. Die Unterschiede im Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test und Cox's Proportional-Hazard-Modellen für uni- und multivariable Analysen ermittelt.

In der Gruppe mit vergrößerten CPLN wurde das Ansprechen der verschiedenen klinisch-pathologischen Parameter auf die Chemotherapie anhand der linearen Regression, der binären logistischen Regression und der Spearman'schen Rangkorrelation bewertet und verglichen.

Alle statistischen Analysen wurden mit der IBM Statistical Product and Service Solutions (SPSS®) Statistics Software Version 27 für Macintosh (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

In einer Kohorte von 66 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die sich einer NACT unterzogen, hatten 44 % (n=29) radiologisch vergrößerte CPLN und 56 % (n=37) hatten unauffällige CPLN mit einer kurzen Achse von <5 mm in der CT-Aufnahme vor Beginn der Therapie.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 65 Jahre [Interquartilabstand (IQR) = 57-75]. Bei 59 % (n=39) der Patientinnen wurde ein Rezidiv beobachtet, und das mediane PFS betrug 14 Monate [IQR= 7-20.5]. Achtzehn (27 %) Patientinnen starben während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten [IQR= 10-29,5].

Die Werte von CA 125 und HE4, die Menge des Aszites, das Vorhandensein intraabdominaler retroperitonealer Lymphknoten und der präoperative Sugarbaker-PCI unterschieden sich zum Zeitpunkt der Diagnose nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2).

Weder das Vorhandensein vergrößerter CPLN korrelierte signifikant mit dem postoperativen Sugarbaker-PCI noch mit der Operabilität (makroskopisch vollständige Tumorsektion nach der Operation), wobei in beiden Gruppen eine vergleichbare Tumorreduktion nach NACT erreicht wurde.

Patientinnen mit vergrößerten CPLN hatten eine höhere Rezidiv-Wahrscheinlichkeit als Patientinnen ohne pathologisch auffällige CPLN (HR=1.26), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0.476) (Abbildung 5). Auch der Ort des Rezidivs unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

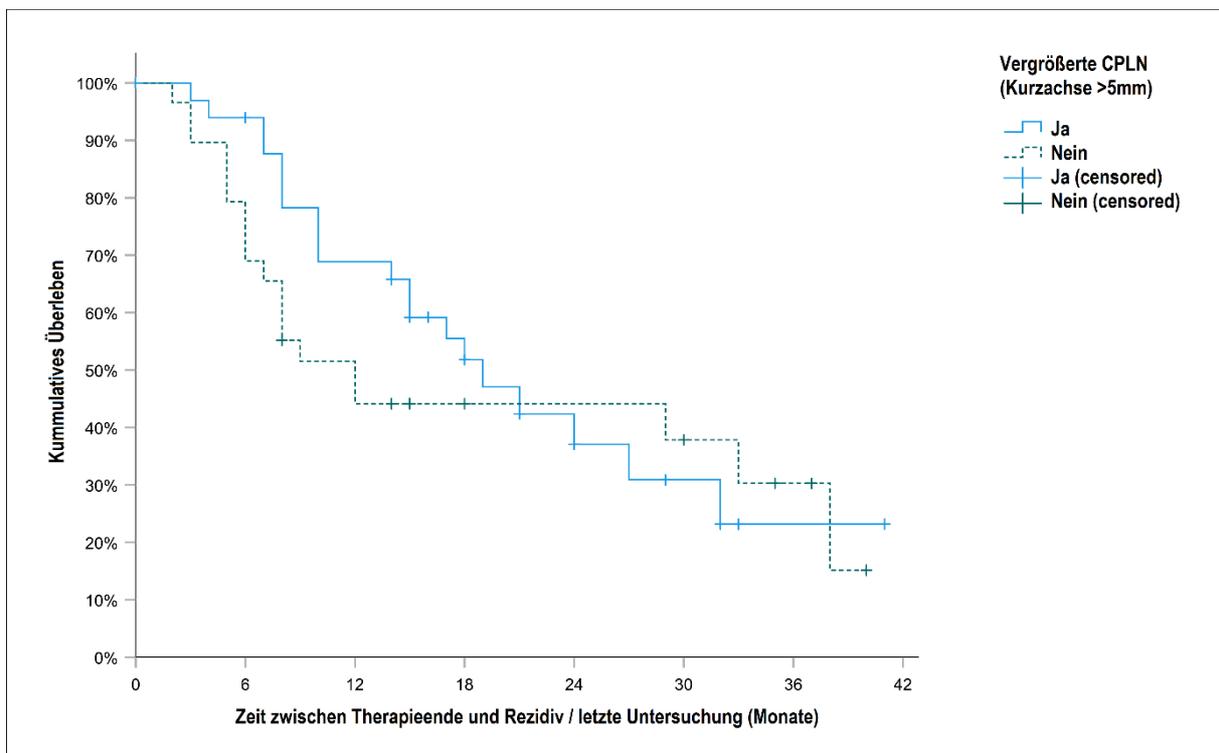
Das Ansprechen auf NACT, gemessen an der CPLN, wurde in der Gruppe mit pathologisch vergrößerten CPLNs (n=29) ausgewertet. Von diesen Patienten zeigten 10.7 % (n=3) ein komplettes Ansprechen, 71.4 % (n=20) ein partielles Ansprechen und 17.9 % (n=5) hatten eine stabile Erkrankung nach NACT gemäß den RECIST-Richtlinien (Version 1.1)<sup>4</sup>. Keiner der Patientinnen in dieser Patientengruppe hatte eine progressive Erkrankung. Eine Patientin wurde hinsichtlich der Auswertung auf das Ansprechen auf die NACT ausgeschlossen, da sie nach der NACT keine Kontroll-CT-Untersuchung durchführen ließ.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Ansprechen auf die NACT, gemessen durch die CPLN, und dem Ansprechen auf die Chemotherapie, gemessen durch

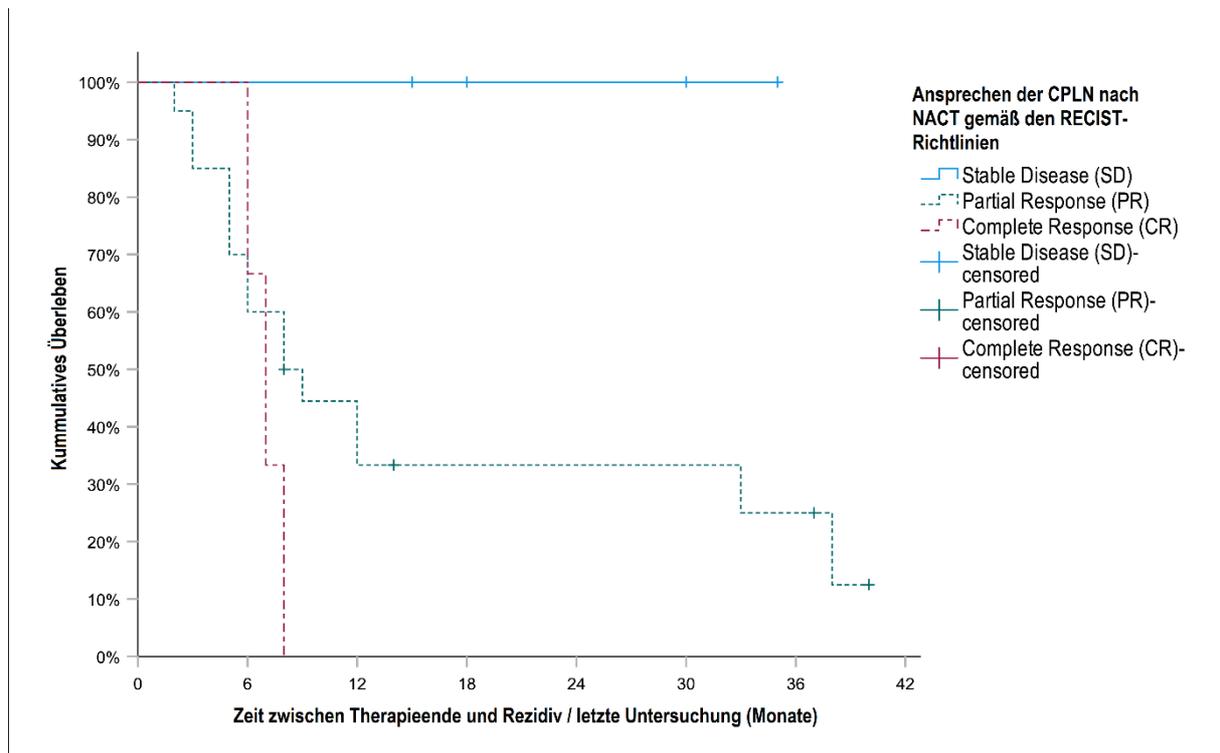
andere Faktoren wie die PPLN, den CA 125-Wert, den HE4-Wert, den Sugarbaker PCI und die Menge des Aszites.

Das Ansprechen auf die Chemotherapie, gemessen an der CPLN, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Operabilität (makroskopisch vollständige Tumorresektion nach der Operation) ( $p=0.726$ ). Je stärker jedoch die prozentuale Reduktion der CPLN nach der Chemotherapie war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ( $p=0.013$ ) (Abbildung 6).

**Abbildung 5** Überleben zwischen Patientinnen mit CPLN mit einer jeweils  $\geq 5$  mm und  $<5$ mm-Kurzachse.



**Abbildung 6** Progressionsfreies Überleben je nach radiologischem Ansprechen des CPLN nach NACT



**Tabelle 2** Patientenmerkmale

	CPLN Kurzachse $\geq 5$ mm (n=29)		CPLN Kurzachse $< 5$ mm (n=37)		p Wert
	Median	%	Median	%	
<b>FIGO Stadium</b>					
III A/B	9	31	9	24.3	
III C	17	58.6	23	62.2	
IV A/B	3	10.3	5	13.5	
<b>Postoperative Tumorfreiheit</b>					
Ja	4	13.8	5	13.5	
Nein	25	86.2	32	86.5	0.974
<b>Rezidiv</b>					
Ja	19	65.5	20	54.1	
Nein	10	34.5	17	45.9	0.347
<b>Rezidiv-Ort</b>					
Abdominal	14	87.5	14	73.7	
Thorakal	1	6.3	1	5.3	
Kombiniert	1	6.3	3	15.8	0.625
<b>Vergroßerte PPLN</b>					
Ja	8	27.6	6	16.2	0.262
Nein	21	72.4	31	83.8	
<b>Sugarbaker PCI</b>		<b>IQR</b>		<b>IQR</b>	
Vor NACT	18.1	8-30	18,1	6-27.8	0.872
Nach NACT	8.07	0.5-13.5	9,05	0-15.5	0.733
<b>CA125 (U/ml)</b>					
Vor NACT	868.8	258-1240	1866	98.8-928.8	0.342
Nach NACT	128.2	12.9-102.8	195.9	23.2-66.8	0.146
<b>Aszites (0-3)*</b>					
Vor NACT	1.66	1-3	1.38	0.00-3.00	0.341
Nach NACT	0.19	0.00-0.00	0.24	0.00-0.00	0.888
<b>HE4</b>					
Vor NACT	690.37	152-815	892.23	122-1125	0.707
Nach NACT	188.45	72.93-296.0	126.13	58.6-128.0	0.245
<b>PFS</b>	HR 1.26      95 % CI= 0.67 – 2.38				0.476
<b>OS</b>	HR 1.15      95 % CI= 0.45 – 2.93				0.768

\* Das Ausmaß des Aszites wurde wie folgt objektiviert: 0= kein Aszites, 1= minimaler Aszites, 2= mäßiger Aszites, 3= massiver Aszites.

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Diese Arbeit hat gezeigt, dass das Ansprechen auf NACT bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom anhand der radiologisch messbaren Veränderungen der CPLN beurteilt werden kann. Dieses Ansprechen ist vergleichbar mit dem Ansprechen, das durch etablierte Biomarker gemessen wird (z. B. CA 125, HE4, Sugarbaker PCI und Menge des Aszites).

Bei einem Cut-off-Wert von 5 mm auf der kurzen Achse zur Definition einer CPLN-Vergrößerung, zeigten 82 % unserer Patientinnen ein partielles oder vollständiges Ansprechen auf die NACT. Je größer das Ausmaß der Reduktion unter der NACT, desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei diesen Patientinnen (HR = 1.02 [1.01; 1.04]), was indirekt auf einen Befall der auf die Chemotherapie ansprechenden Lymphknoten deutet und somit den negativen prognostischen Wert der CPLN untermauert (Abbildung 6). Die Zeit bis zum ersten Rezidiv war bei diesen Patientinnen signifikant kürzer ( $p = 0.013$ ).

Die analysierten Biomarker zum Zeitpunkt der Diagnose unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Gruppe mit vergrößerter CPLN und der Gruppe ohne CPLN.

### 5.2 Ergebnisse im Kontext der veröffentlichten Literatur

In unserer Studienkohorte hatten 44 % der Patienten radiologisch vergrößerte CPLNs (kurze Achse  $\geq 5$  mm). In der Literatur schwanken die beschriebenen CPLN-Erkennungsraten zwischen 10.5 % und 62 %<sup>2,60,65,68,73</sup>, je nach dem für die Patientenkohorte festgelegten Schwellenwert für den Durchmesser der kurzen Achse und somit der Definition eines vergrößerten Lymphknotens. Je höher dieser Schwellenwert, desto geringer ist die Entdeckungsrate potenziell pathologischer CPLNs<sup>57</sup>. Dies konnte in unserer Studienkohorte bestätigt werden: Hätte man eine CPLN-Vergrößerung an einer kurzen Achse von  $\geq 7$  mm oder  $\geq 10$  mm definiert, wäre der Anteil der Patienten mit radiologisch vergrößerten CPLNs auf 23 % (n= 15) bzw. 6 % (n=4) gesunken. Daher wählten wir den in den ESUR-Leitlinien definierten radiologischen Cut-off einer CPLN-Kurzachse von  $\geq 5\text{mm}^3$ , da es auch Daten gibt, die histologische Entdeckungsraten von bis zu 84 % mit diesem Cut-off beschreiben<sup>2</sup>. Dieser Prozentsatz korreliert mit dem Ansprechen auf die NACT bei 82 % der Patienten mit vergrößerten CPLN in unserer Studie.

Die Entfernung von CPLNs wurde bei der Intervall-Debulking-Operation in unserer Patientenkohorte nicht routinemäßig durchgeführt, da ihr radiologisches Vorhandensein je nach dem vom Radiologen damals verwendeten Cut-off-Wert unterschiedlich interpretiert wurde. Wäre das Vorhandensein eines vergrößerten CPLNs mit einem Cut-off-Wert von  $\geq 5$  mm berücksichtigt worden, hätte sich dies als extraabdominale Krankheitsbeteiligung ausgewirkt, was bei bis zu 39 % (n=26) unserer Patientenkohorte eine Stadienverschiebung

von FIGO III zu FIGO IVb zur Folge gehabt hätte. Dies hätte laut der aktuellen Studienlage keine Änderung der operativen und systemischen Therapie verursacht, da bislang die Entfernung der CPLN im Rahmen der Tumorresektion zwar die Morbidität nicht erhöht<sup>69,70</sup>, allerdings ein Vorteil der Resektion der CPLN noch nicht bewiesen wurde<sup>2,73</sup>. Die richtige Zuordnung des Krankheitsstadiums bei der Erstdiagnose kann dennoch für eine adäquate Patientenaufklärung, sowie zur Entscheidung einer möglichen Erhaltungstherapie nach der Chemotherapie hilfreich sein.

Auch wenn die vergrößerten CPLN zum Zeitpunkt der Diagnose bei der Mehrzahl unserer Patientinnen histologisch nicht untersucht wurden, zeigten 82.1 % ein partielles oder komplettes Ansprechen auf NACT gemäß den RECIST-Richtlinien (Version 1.1)<sup>4</sup>. Dieser Prozentsatz ist vergleichbar mit dem in der Literatur beschriebenen Prozentsatz von histologisch bestätigten CPLN, der zwischen 61 % und 90 % liegt<sup>2,56,67,68,74</sup>. In Übereinstimmung damit können wir das Vorhandensein von CPLN-Metastasen bei rund 82.1 % der Patientinnen mit vergrößerten CPLN in unserer Patientenkohorte anhand ihres Ansprechens auf NACT vermuten, auch wenn sie histologisch nicht bestätigt wurden. Laasik et al. kamen durch die Evaluation kardiophrenischer Lymphknoten mittels PET/CT vor und nach erfolgter Chemotherapie, sowie beim ersten Rezidiv, zur gleichen Hypothese<sup>63</sup>. Hier waren 50 % der CPLN, die auf die Chemotherapie angesprochen hatten, im Falle eines Rezidivs reaktiviert<sup>63</sup>. Auch die signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei Patientinnen mit einer stärkeren prozentualen Reduktion der CPLN nach Chemotherapie in unserer Arbeit unterstützt diese Hypothese ( $p=0.013$ ).

Diverse Studien haben gezeigt, dass Patientinnen mit radiologisch vergrößerten CPLN ein schlechteres Gesamtüberleben haben<sup>2,22,57,62,64,65,73</sup>, was ihre klinische Bedeutung unterstreicht. Auch unsere Daten bestätigten die Tendenz zu einer schlechteren Prognose bei Patienten mit radiologisch vergrößerten CPLN. Diese Tendenz ist allerdings nicht statistisch signifikant, was am ehesten auf einen zu kurzen Nachbeobachtungszeitraum zurück zu führen ist. Andererseits zeigten Prader et al., dass das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom eher von einer vollständigen intraabdominalen Tumorresektion abhängt, selbst wenn die CPLN chirurgisch nicht entfernt werden<sup>2</sup>. Daher scheint die intraabdominale Tumorausbreitung beim Ovarialkarzinom einen größeren Einfluss auf das Überleben zu haben als die lymphatische Ausbreitung. Diese Hypothese wird auch durch die Ergebnisse der LION-Studie (Lymphadenectomy in ovarian neoplasms – A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial) bestätigt, in der eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und klinisch unauffälligen Lymphknoten, nicht mit einem längeren Gesamtüberleben oder PFS

verbunden war, obwohl bei 55.7 % der Patientinnen versteckte Lymphknotenmetastasen entdeckt wurden<sup>59</sup>. In unserer Studienkohorte konnten 90 % der Patientinnen nach der NACT ohne Tumorrest operiert werden, unabhängig vom Vorhandensein von CPLNs. Während der Nachbeobachtungszeit gab es weder einen signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, noch variierte der Ort des Rezidivs zwischen den Patienten mit radiologisch vergrößerten CPLNs und denjenigen mit CPLNs mit einer kurzen Achse von <5 mm. Die Nachbeobachtungszeit betrug allerdings nur 1 bis 5 Jahre, so dass die o.g. Feststellung eine geringe Aussagekraft hat.

Unsere Daten zeigen keine signifikante Korrelation zwischen vergrößerten CPLN und den analysierten klinischen Parametern zum Zeitpunkt der Diagnose (Tabelle 2). Insbesondere konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein vergrößerter CPLN und PPLN nachgewiesen werden, was ebenfalls für die Bedeutung der intraabdominalen gegenüber der lymphatischen Ausbreitung beim Ovarialkarzinom spricht. Pader et al. zeigten eine schwächere Assoziation zwischen PPLN-Positivität und CPLN im Vergleich zur Assoziation von Oberbauch-/Zwerchfellkarzinomatose<sup>2</sup>. Darüber hinaus fanden wir keinen signifikanten Unterschied im Ansprechen auf NACT, wie es durch das CPLN gemessen wurde, im Vergleich zum Ansprechen anderer Biomarker in derselben Patientengruppe. Dies deutet darauf hin, dass das Vorhandensein von CPLNs selbst nicht nur eine prognostische, sondern auch eine Überwachungsfunktion hinsichtlich der Chemotherapie haben könnte, die mit der Funktion anderer bereits etablierter Biomarker vergleichbar ist.

Bisher gibt es keine Studien, in denen der CPLN-Status vor und nach NACT bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht wurde, was einen neuen Blickwinkel auf die Implikationen seiner Überwachungsfunktion eröffnet. Anhand des radiologischen Ansprechens auf die Chemotherapie kann indirekt auf eine Tumorbeteiligung der CPLN geschlossen werden, auch wenn der CPLN-Status histologisch nicht bestätigt ist.

Die Arbeit hat jedoch einige Einschränkungen. Radiologisch vergrößerte CPLNs wurden nicht histologisch bestätigt, so dass sich die Arbeit nur auf ihre Größe stützt. Daher können wir nur indirekte Rückschlüsse auf ihr Ansprechen auf die Chemotherapie ziehen. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, war die Studienkohorte recht klein, so dass unsere statistische Analyse oft nicht aussagekräftig war. Außerdem haben wir eine Patientengruppe ausgewählt, die zwischen 03/2015 und 06/2020 behandelt wurde, weshalb der Zeitraum für die Analyse des PFS zu kurz war. Das retrospektive Design unserer Studie könnte ebenfalls zu einem Selektionsbias geführt haben.

### **5.3 Bedeutung für die Praxis und zukünftige Forschung**

Die CPLN-Vergrößerung beim Ovarialkarzinom ist noch kein etablierter prognostischer Parameter, obwohl sie nachweislich mit einem schlechteren Gesamtüberleben korreliert. Die Bestimmung des CPLN-Status zum Zeitpunkt der Diagnose würde helfen, die Patientinnen korrekt in ein FIGO-IVb-Stadium einzustufen. Zu diesem Zweck sollte ein allgemeiner radiologischer Grenzwert zur Beschreibung der CPLN-Vergrößerung festgelegt werden. Darüber hinaus scheint der CPLN-Status auch einen Überwachungswert nach einer Chemotherapie zu haben.

Um die Bedeutung der CPLN bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom vollständig zu bewerten, sollten größere Analysen durchgeführt werden, die auch Daten von NACT-behandelten Patientinnen in anderen Zentren umfassen.

### **5.4 Schlussfolgerung**

In Übereinstimmung mit der Literatur zeigten unsere Daten eine Tendenz zu einer schlechteren Prognose für Patienten mit einer radiologischen CPLN-Vergrößerung<sup>2,57,61,65,73</sup>. Allerdings war diese Korrelation in unserer Patientenkohorte nicht signifikant, was wahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl und die kurze Nachbeobachtungszeit zurückzuführen ist. Die Einbeziehung der CPLN in die FIGO-Klassifikation für das Ovarialkarzinom bedeutet eine zusätzliche thorakale Tumorbeteiligung, die bei vielen Patientinnen das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose verschlimmert. Hierfür sollte ein allgemeiner radiologischer Grenzwert für die kurze Achse der CPLN festgelegt werden. Unsere Daten zeigten, dass bei einem radiologischen Cut-off von  $\geq 5$  mm für die CPLN anhand des Ansprechens auf NACT auf eine Tumorbeteiligung geschlossen werden kann, die bei diesen Patienten tendenziell zu einer schlechteren Prognose führt.

Dennoch scheint das Vorhandensein vergrößerter CPLNs einen eher prognostischen Wert zu haben und sollte daher die derzeitige Behandlungsstrategie für fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nicht verändern. Das durch die CPLN gemessene Ansprechen auf NACT ähnelt dem Ansprechen etablierter Parameter wie CA 125, HE4, Aszites und Sugarbaker PCI, wodurch die CPLN auch einen Wert in der Tumornachsorge erhalten. Größere Studien könnten erforderlich sein, um die prognostische Rolle des CPLN-Status vollständig zu bewerten.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2016; **206**: 1351–60. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15199>.
- 2 Prader S, Vollmar N, Du Bois A, et al. Pattern and impact of metastatic cardiophrenic lymph nodes in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019; **152**: 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.001>.
- 3 Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *European radiology* 2010; **20**: 2773–80. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1886-4>.
- 4 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**: 228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
- 5 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.
- 6 Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkologe* 2019; **25**: 92–98. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0507-8>.
- 7 National Cancer Institute (US). PDQ Cancer Information Summaries. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. Bethesda (MD), 2002.
- 8 Katabathina VS, Amanullah FS, Menias CO, et al. Extrauterine Pelvic Serous Carcinomas: Current Update on Pathology and Cross-sectional Imaging Findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2016; **36**: 918–32. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150130>.
- 9 Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol* 2016; **35**: 430–41. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000274>.
- 10 Zilles K, Tillmann B, eds. Anatomie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- 11 Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-

- analysis. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 690–709.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.11.010>.
- 12 Fathalla MF. Incessant Ovulation— a factor in Ovarian Neoplasia? *The Lancet* 1971; **298**: 163. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92335-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92335-X).
- 13 Kim SJ, Rosen B, Fan I, et al. Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2017; **116**: 964–71. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.35>.
- 14 Shi L, Wu Y, Li C. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2016; **23**: 417–24. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000550>.
- 15 Jiang Y-T, Gong T-T, Zhang J-Y, et al. Infertility and ovarian cancer risk: Evidence from nine prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2020; **147**: 2121–30. <https://doi.org/10.1002/ijc.33012>.
- 16 Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005; **36**: 861–70. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.06.006>.
- 17 Harter P, Marmé F. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLOS ONE* 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186043>.
- 18 Pietragalla A, Arcieri M, Marchetti C, Scambia G, Fagotti A. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer* 2020; **30**: 1803–10. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001556>.
- 19 Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 341723. <https://doi.org/10.1155/2015/341723>.
- 20 Eccles DM, Balmaña J, Clune J, et al. Selecting Patients with Ovarian Cancer for Germline BRCA Mutation Testing: Findings from Guidelines and a Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2016; **33**: 129–50. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0281-1>.
- 21 Mathis J, Jellouli MA, Sabiani L, Fest J, Blache G, Mathevet P. Ovarian cancer screening in the general population. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2019; **41**. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0038>.
- 22 Nash Z, Menon U. Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; **65**: 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010>.

- 23 Forstner R. Early detection of ovarian cancer. *European radiology* 2020: 1–4. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06937-z>.
- 24 Gupta KK, Gupta VK, Naumann RW. Ovarian cancer: screening and future directions. *Int J Gynecol Cancer* 2019; **29**: 195–200. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000016>.
- 25 Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **8**: CD012464. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012464.pub2>.
- 26 Liu YL, Breen K, Catchings A, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncol Pract* 2022; **18**: 201–09. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00382>.
- 27 Anggraeni TD, Al Fattah AN, Surya R. Prophylactic salpingectomy and ovarian cancer: An evidence-based analysis. *South Asian J Cancer* 2018; **7**: 42–45. [https://doi.org/10.4103/sajc.sajc\\_187\\_17](https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_187_17).
- 28 Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: Who should we target? *Int J Cancer* 2020; **147**: 1245–51. <https://doi.org/10.1002/ijc.32916>.
- 29 Pölcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Should Fallopian Tubes Be Removed During Hysterectomy Procedures? - A Statement by AGO Ovar. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; **75**: 339–41. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545958>.
- 30 Pölcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet* 2015; **292**: 231–34. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3697-y>.
- 31 Ntoumanoglou-Schuike A, Tomasch G, Laky R, Taumberger N, Bjelic-Radisic V, Tamussino K. Opportunistic prophylactic salpingectomy for prevention of ovarian cancer: What do national societies advise? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; **225**: 110–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.043>.
- 32 Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies

- including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *The Lancet* 2008; **371**: 303–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60167-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60167-1).
- 33 Lee AW, Rosenzweig S, Wiensch A, et al. Expanding Our Understanding of Ovarian Cancer Risk: The Role of Incomplete Pregnancies. *J Natl Cancer Inst* 2021; **113**: 301–08. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa099>.
- 34 Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncol* 2020; **6**: e200421. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0421>.
- 35 Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; **17**: 55–67. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq030>.
- 36 Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2005; **112**: 857–65. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00572.x>.
- 37 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0. *AWMF-Registernummer: 032/035OL* 2021: 1295–96. <https://doi.org/10.1055/a-1605-8399>.
- 38 Froyman W. What are IOTA easy descriptors and simple rules: How to use them. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2019; **45**: S19. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.07.470>.
- 39 Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; **341**: c6839. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6839>.
- 40 van Calster B, van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014; **349**: g5920. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5920>.
- 41 Educational Material | Iota Group. <https://www.iotagroup.org/education/educational-material> (Zuletzt abgerufen am 30 April 2022).

- 42 Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ* 2020; **371**: m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>.
- 43 Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020; **30**: 1657–64. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001640>.
- 44 Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2015; **386**: 249–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6).
- 45 Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; **112**: 257–64. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.09.041>.
- 46 Reuss A, Du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019; **29**: 1327–31. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000682>.
- 47 Polterauer S, Vergote I, Concin N, et al. Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIA-IV: analysis of the OVCAD data. *Int J Gynecol Cancer* 2012; **22**: 380–85. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31823de6ae>.
- 48 Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD007565. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007565.pub2>.
- 49 Zhou J, Wu S-G, Wang J, et al. The Effect of Histological Subtypes on Outcomes of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2018; **8**: 577. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00577>.
- 50 Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2008; **109**: 370–76. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.02.006>.
- 51 Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012; **118**: 3087–94. <https://doi.org/10.1002/cncr.26618>.

- 52 Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol* 2011; **118**: 537–47. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822a6d56>.
- 53 Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011; **120**: 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.09.010>.
- 54 Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; **115**: 1234–44. <https://doi.org/10.1002/cncr.24149>.
- 55 Hauptmann S, Du Bois A, Meinhold-Herlein I, Pfisterer J, Avril S. Histologische Malignitätsgraduierung des Ovarialkarzinoms. Überblick und Empfehlung. *Pathologe* 2014; **35**: 497–503. <https://doi.org/10.1007/s00292-014-1948-5>.
- 56 Garbi A, Zanagnolo V, Colombo N, et al. Feasibility of Transabdominal Cardiophrenic Lymphnode Dissection in Advanced Ovarian Cancer: Initial Experience at a Tertiary Center. *Int J Gynecol Cancer* 2017; **27**: 1268–73. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000983>.
- 57 McIntosh LJ, O'Neill AC, Bhanusupriya S, et al. Prognostic significance of supradiaphragmatic lymph nodes at initial presentation in patients with stage III high-grade serous ovarian cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2017; **42**: 2513–20. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1158-8>.
- 58 Luger AK, Steinkohl F, Aigner F, et al. Enlarged cardiophrenic lymph nodes predict disease involvement of the upper abdomen and the outcome of primary surgical debulking in advanced ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; **99**: 1092–99. <https://doi.org/10.1111/aogs.13835>.
- 59 Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019; **380**: 822–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808424>.
- 60 Holloway BJ, Gore ME, A'Hern RP, Parsons C. The significance of paracardiac lymph node enlargement in ovarian cancer. *Clinical Radiology* 1997; **52**: 692–97. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(97\)80034-7](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(97)80034-7).

- 61 Larish A, Mert I, McGree M, Weaver A, Sheedy S, Cilby W. Recurrence patterns in patients with abnormal cardiophrenic lymph nodes at ovarian cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2020; **30**: 504–08. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000981>.
- 62 Lee IO, Lee J-Y, Kim HJ, et al. Prognostic significance of supradiaphragmatic lymph node metastasis detected by 18F-FDG PET/CT in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018; **18**: 1165. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5067-1>.
- 63 Laasik M, Kemppainen J, Auranen A, et al. Behavior of FDG-avid supradiaphragmatic lymph nodes in PET/CT throughout primary therapy in advanced serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Cancer Imaging* 2019; **19**: 27. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0215-7>.
- 64 Kolev V, Mironov S, Mironov O, et al. Prognostic significance of supradiaphragmatic lymphadenopathy identified on preoperative computed tomography scan in patients undergoing primary cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; **20**: 979–84. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181e833f5>.
- 65 Raban O, Peled Y, Krissi H, et al. The significance of paracardiac lymph-node enlargement in patients with newly diagnosed stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; **138**: 259–62. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.007>.
- 66 Lopes A, Rangel Costa RL, Di Paula R, et al. Cardiophrenic lymph node resection in cytoreduction for primary advanced or recurrent epithelial ovarian carcinoma: a cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2019; **29**: 188–94. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000073>.
- 67 Salehi S, Mohammar R, Suzuki C, et al. Cardiophrenic lymph node resection in advanced ovarian cancer: surgical outcomes, pre- and postoperative imaging. *Acta Oncol* 2018; **57**: 820–24. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1409434>.
- 68 Prader S, Harter P, Grimm C, et al. Surgical management of cardiophrenic lymph nodes in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016; **141**: 271–75. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.012>.
- 69 Cowan RA, Tseng J, Murthy V, et al. Feasibility, safety and clinical outcomes of cardiophrenic lymph node resection in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017; **147**: 262–66. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.001>.
- 70 Yoo HJ, Lim MC, Song YJ, et al. Transabdominal cardiophrenic lymph node dissection (CPLND) via incised diaphragm replace conventional video-assisted

thoracic surgery for cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; **129**: 341–45. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.023>.

71 Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; **82**: 359–74. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5_23).

72 Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of Sugarbaker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015; **25**: 135–44. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000327>.

73 Mert I, Kumar A, Sheedy SP, et al. Clinical significance of enlarged cardiophrenic lymph nodes in advanced ovarian cancer: Implications for survival. *Gynecol Oncol* 2018; **148**: 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.10.024>.

74 Kim T-H, Lim MC, Kim SI, Seo S-S, Kim SH, Park S-Y. Preoperative Prediction of Cardiophrenic Lymph Node Metastasis in Advanced Ovarian Cancer Using Computed Tomography. *Ann Surg Oncol* 2016; **23**: 1302–08. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5015-0>.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Lymphabflusswege des Inneren weiblichen Genitalsystems .....	12
<b>Abbildung 2</b> International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) „easy descriptors“ .....	16
<b>Abbildung 3</b> International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) „simple rules“ .....	16
<b>Abbildung 4</b> Beispiel eines CPLN mit einer kurzen Achse von 7 mm, vor (A) und nach (B) neoadjuvanter Chemotherapie.....	20
<b>Abbildung 5</b> Überleben zwischen Patientinnen mit CPLN mit einer jeweils >5mm und <5mm-Kurzachse. ....	24
<b>Abbildung 6</b> Progressionsfreies Überleben je nach radiologischem Ansprechen des CPLN nach NACT.....	25

### 7.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms <sup>1</sup> .....	9
<b>Tabelle 2</b> Patientenmerkmale.....	26

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Luengas-Wuerzinger V, Rawert F, Claßen-von Spee S, Baransi S, Schuler E, Carrizo K, Mallmann P, Lampe B. Role of the Cardiophrenic Lymph Node Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Advanced Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2021 Oct; 41(10):5025-5031. doi: 10.21873/anticancerres.15317. PMID: 34593451.