

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

**Die prognostische Bedeutung des
Peritonealkarzinose-Index für das Ansprechen von
neoadjuvanter Chemotherapie
bei fortgeschrittenem primärem Ovarialkarzinom**

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

vorgelegt von
Dr. med. univ. Friederike Luise Rawert
aus Sassenberg

promoviert am 14. April 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Gereon R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Peter Mallmann
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dirk M. Forner

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Das Dissertationsthema wurde von mir, Prof. Dr. med. Björn Lampe und Prof. Dr. med. Mallmann konzipiert. Die verwendeten Datensätze wurden im Florence-Nightingale-Krankenhaus in Düsseldorf-Kaiserswerth zur Verfügung gestellt. Diese Daten wurden durch mich erhoben und anonymisiert. Die Computertomographien habe ich gemeinsam mit Herrn Dr. med. Michael Eiers (Facharzt für Radiologie) überprüft. Die erhobenen Daten wurden durch mich mit der Unterstützung von Herrn Sebastian Waßenberg (punkt05 Statistikberatung) statistisch untersucht. Die statistischen Analysen wurden mit der IBM Statistical Product and Service Solutions (SPSS®) Statistics Software Version 27 für Macintosh (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Düsseldorf, den 06.12.2022

Unterschrift: 

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den vielen, lieben Menschen danken, die mich bei der Umsetzung 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 Durchführung der gesamten Arbeit sowie der vorausgegangenen Publikation.

Vielen Dank an meine Freundin und Kollegin vom ersten Tag, Frau Veronica Luengas-Würzinger, für die unermüdliche Unterstützung und Motivation zu dieser Arbeit.

Frau Sabrina Claßen Gräfin von Spee gilt ebenso besonderer Dank für ein allzeit offenes Ohr und konstruktive Ratschläge zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kolleg:Innen Frau Dr. med. Anca Dizdar, Frau Dr. med. Esther Schuler, Frau Dr. med. Katharina Carrizo und Herrn Saher Baransi bedanken, die mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen, produktiven Gesprächen und Ermutigungen begleitet haben.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. Michael Eiers und Herrn Sebastian Waßenberg meinen herzlichen Dank aussprechen, die diese Arbeit durch ihre jeweilige radiologische und statistische Expertise möglich gemacht haben. Auch Frau Michelle Bonin danke ich von Herzen für die Hilfestellung mit der klinikinternen Datenbank.

Meinen Kolleg:Innen sowie meiner Familie und Freunden, aber vor allem meinem Mann Arne, danke ich für die Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation. Meinem Sohn Emil danke ich für ausgiebige Schläfchen in seinen ersten Lebensmonaten, die mir produktive Arbeitszeit ermöglicht haben.

Gewidmet meinen Jungs Arne und Emil

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms.....	9
2.2 Pathologie des Ovarialkarzinoms.....	10
2.2.1. Symptome	10
2.3 Metastasierung	10
2.4 Diagnostik und Staging	11
2.5 Risiko- und protektive Faktoren	13
2.6 Therapieansätze des primären, fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	14
2.6.1. Primär operativer Ansatz und adjuvante Chemotherapie	14
2.6.2. Neoadjuvante Chemotherapie mit Interval-Interventionsoperation	15
2.7 Verlaufparameter für Therapieansprechen.....	16
2.7.1. Radiologische Bewertung	16
2.7.1.1. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).....	17
2.7.2. Laborchemische Marker	18
2.7.2.1. CA-125	18
2.7.2.2. HE4.....	19
2.7.3. Klinische Parameter.....	20
2.7.3.1. Chemotherapy response score.....	20
2.7.3.2. Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker (PCI)	20
2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	22
3. MATERIAL UND METHODEN	23
2.9. Patientinnen.....	23
2.10. Methodik.....	24

4.	ERGEBNISSE	26
4.1	RECIST-Analyse	28
4.2	Serum-CA-125.....	29
4.3	PCI	29
4.4	ROC-Kurven.....	30
4.5	Korrelationen	32
5.	DISKUSSION	33
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	33
5.2	Interpretation der Ergebnisse im Kontext der veröffentlichten Literatur	33
5.3	Stärken und Schwächen.....	35
5.4	Bedeutung für die Praxis und zukünftige Forschung.....	36
5.5	Schlussfolgerung	37
6.	LITERATURVERZEICHNIS	38
7.	ANHANG	45
7.1	Abbildungsverzeichnis	45
7.2	Tabellenverzeichnis	45
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	46

Abkürzungsverzeichnis

CA-125	Cancer Antigen 125
CCR	Complete cytoreduction / makroskopische Tumorfreiheit
CI	Konfidenzintervall
CRS	Chemotherapy reduction score
CT	Computertomographie
EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDA	US Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GI	Gastrointestinal
HGSC	High-grade serous carcinoma / High-grade seröses Karzinom
HIPEC	Hypertherme, intraperitoneale Chemotherapie
HE4	Humanes epididymales Protein 4
IDS	Interval debulking surgery / Interval-Interventionslaparotomie
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
IRMA	Immunradiometrischer Assay
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival / Gesamtüberlebenszeit
PCI	Peritoneal carcinomatosis index / Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker
PD	Progressive disease / Progress
PDS	Primary Debulking Surgery / Primäre Interventionslaparotomie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival / Progressionsfreies Überleben
PR	Partial response / Partielle Remission
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithmus
SD	Stable disease / Stabile Erkrankung
TRUST	Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in Advanced Ovarian Cancer

1. Zusammenfassung

HINTERGRUND: Das epitheliale Ovarialkarzinom (EOC) stellt seit Jahren die gynäkologische Malignität mit der höchsten Sterblichkeitsrate dar. Aufgrund der unspezifischen Symptome zeigen sich die meisten Fälle in fortgeschrittenen Stadien mit ausgeprägter Peritonealkarzinose. Das Erreichen einer vollständigen Zytoreduktion (CCR) ist entscheidend für die Prognose einer Patientin mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Die komplette chirurgische Zytoreduktion durch maximale chirurgische Anstrengung in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie bleibt der Behandlungsstandard. Trotz optimalen Managements erkranken die meisten Patientinnen an einem Rezidiv und versterben infolge der Erkrankung. Bisher konnten prognostische Prädiktoren das chirurgische Ergebnis nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) nicht vorhersagen. In klinischen Studien werden Scores verwendet, um die Operabilität bei rezidivierendem Ovarialkarzinom vorherzusagen, aber es gibt keinen bekannten Vorhersagescore für CCR nach NACT. Der Peritonealkarzinose-Index (PCI) ist ein etabliertes Instrument zur Vorhersage des chirurgischen Ergebnisses in der Primärsituation. Wir haben nun die Vorhersagekraft des PCI untersucht, um CCR nach NACT zu erreichen.

METHODE: In dieser monozentrischen Studie wurden die Daten von Patientinnen mit EOC im fortgeschrittenen Stadium (FIGO > IIIb), die zwischen 01/2015 und 12/2020 behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Einschlusskriterien waren eine obligatorische Staging-Laparoskopie, ein PCI-Score ≥ 25 und NACT. CT-Scans wurden verblindet nach RECIST 1.1-Kriterien analysiert. Die Reaktion des PCI nach NACT wurde mit der Analyse der radiologischen Bildgebung und der CA-125-Spiegel verglichen.

ERGEBNISSE: Die Daten von 316 Patientinnen wurden erhoben. Davon wurden 62 mit NACT behandelt und wiederum 23 erfüllten alle Einschlusskriterien und konnten in unsere Analyse aufgenommen werden. 87% der Fälle (20 von 23) zeigten ein FIGO-IIIc-Stadium. Die Reduktion des PCI nach NACT erwies sich als der stärkste Prädiktor für das Erreichen von CCR. Die Reduktion des anfänglichen PCI-Scores um mindestens 9 Punkte war ein besserer Prädiktor für CCR als das Erreichen eines PCI < 25. Als sensibelster und spezifischster Cut-Off stellte sich nicht der erwartete Wert von 25 Punkten, sondern ein PCI von 17 Punkten nach NACT heraus.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die PCI-Reduktion nach NACT ist ein besserer Prädiktor für das Erreichen von CCR im Vergleich zu CA-125-Werten und radiologischer Bildgebung. Der PCI sollte im neoadjuvanen Setting anders interpretiert werden als in der Primärsituation. Eine CCR war am wahrscheinlichsten für einen PCI nach NACT kleiner als 17.

2. Einleitung

Das epitheliale Ovarialkarzinom (EOC) ist nach dem Mammakarzinom die häufigste krebserkrankte Todesursache der Frau in Deutschland¹. Ein Großteil der Erkrankungen werden im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da EOCs nur späte und unspezifische Symptome verursachen². Die nationale und internationalen Leitlinien empfehlen zur Therapie die ausgedehnte zytoreduktive Chirurgie mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit, gefolgt von einer adjuvanten, platinbasierten Chemotherapie. Ist die Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten, wird die neoadjuvante Chemotherapie (NACT) zur Reduktion der Tumorlast mit Interval Debulking Operation (IDS) postuliert³⁻⁵.

Zur Beurteilung der Wirkung einer neoadjuvanten Therapie können mehrere klinische oder laborchemische Marker herangezogen werden, wie die radiologische Auswertung von Scans (RECIST), die Entwicklung des Tumormarkers (CA-125) oder der Peritonealkarzinose-Index (Peritoneal Cancer Index, PCI) nach Sugarbaker.

Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine zuverlässigen prognostischen Marker für das Operationsergebnis von IDS nach NACT. Obwohl viel geforscht wurde, um Patientinnen zu identifizieren, die von einer primären operativen Intervention in einem primären Setting profitieren^{3,6,7}, gibt es nur sehr wenige Daten zu prädiktiven Markern für das chirurgische Ergebnis in einem neoadjuvanten Setting.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Analyse der prognostischen Bedeutung des Peritonealkarzinose-Indexes für das Ansprechen von neoadjuvanter Chemotherapie bei fortgeschrittenem primärem Ovarialkarzinom.

2.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Laut dem Krebsregister des Robert Koch-Instituts entfällt auf die Ovarien etwa ein Drittel aller malignen Neoplasien des weiblichen Genitals¹. Es ist insgesamt die achthäufigste Tumorentität bei Frauen in Deutschland (3,1% aller Tumorneuerkrankungen) und die fünft häufigste tumorbedingte Todesursache (5,1% aller Krebssterbefälle). Das Ovarialkarzinom ist nach dem Mammakarzinom das häufigste gynäkologische tödliche Karzinom der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. 2018 erkrankten in Deutschland 7.300 Frauen neu an einem Ovarialkarzinom, 5.326 Sterbefälle gingen im selben Jahr auf diese Erkrankung zurück. Etwa eine von 76 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom. Das Lebenszeitrisiko für eine Erkrankung liegt damit bei 1,3%, das Sterberisiko bei 1,0%.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Ovarialkarzinome liegt bei 42%. Wird die Erkrankung im frühen Stadium erkannt, liegt die relative Überlebensrate bei 88% (FIGO I) bzw.

79% (FIGO II). In Deutschland werden 76% der Erkrankungen im Stadium III oder IV diagnostiziert^{1,8}.

2.2 Pathologie des Ovarialkarzinoms

Ovar-, Tuben- und Peritonealkarzinome werden derselben Tumorentstehung zugeordnet. Daher wird ihre Histomorphologie nach WHO und FIGO gemeinsam klassifiziert und sie werden somit auch identisch operativ und medikamentös therapiert^{3,4}. Diese Tumorentitäten werden daher häufig unter dem Oberbegriff der „Ovarialkarzinome“ zusammengefasst und synonym gebraucht. In dieser Arbeit wird zu Gunsten der Leserlichkeit ebenfalls der Begriff „Ovarialkarzinom“ für alle drei Tumorentitäten genutzt.

Histologisch werden mehrere Subtypen des Ovarialkarzinoms unterschieden. Auf die benignen Tumore des Ovars wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen. Aktuell werden 5 histologische Typen des Ovarialkarzinoms unterschieden: High-grade serös (HGSC), klarzellig, endometrioid, low-grade serös und muzinös. Diese Subtypen unterscheiden sich durch ihre Vorläuferläsionen, Ausbreitungsmuster und Überlebensraten sowie ihrer molekularen Pathogenese⁴. Mit ca. 70-80% ist das high-grade seröse Ovarialkarzinom (HGSC) die häufigste Ausprägung², und daher Fokus dieser Arbeit.

2.2.1. Symptome

Das Ovarialkarzinom verursacht in den meisten Fällen erst im metastasierten Stadium Symptome. Diese sind des Weiteren unspezifisch. Dadurch wird erklärt, weshalb das Ovarialkarzinom in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium (> FIGO II B) diagnostiziert wird. Die Symptome umfassen Fatigue, Bauchumfangvermehrung, aber auch Gewichtsverlust, Druckgefühl im Abdomen, Übelkeit, Reflux, gesteigerter Harndrang, Obstipation, Rücken- oder Flankenschmerzen sowie Blutungsstörungen bei prämenopausalen Patientinnen².

2.3 Metastasierung

Das EOC verbreitet sich hauptsächlich durch transabdominelle, intraperitoneale Ausbreitung im kleinen Becken und in die gesamte Abdominalhöhle. Durch Aszites können Tumorzellen im Abdomen zirkulieren und jede Oberfläche viszeral wie peritoneal befallen. Am häufigsten finden sich Metastasen im Peritoneum und am Diaphragma, aber auch Leberkapsel, Milz und Mesenterium können auf diesem Wege befallen sein⁹. Die Ausbreitung kann auch per continuitatem in den Darm und andere intraabdominelle Organe erfolgen¹⁰.

Die lymphogene Ausbreitung erfolgt pelvin entlang der Arteria und Vena uterina und paraaortal entlang der ovariellen Gefäße¹¹⁻¹³. Eine hämatogene Ausbreitung in entfernte Organe, wie Lunge, Knochen oder Hirn, ist selten^{10,12,14}.

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom geht mit einer meist ausgeprägten Peritonealkarzinose einher.

Die peritoneale Metastasierung ist ein mehrstufiger Prozess. Vitale Tumorzellen haben die Möglichkeit, sich aus den Zellverbänden herauszulösen und können daraufhin in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden, ohne dass eine offensichtliche peritoneale Metastasierung vorliegt. Durch den physiologischen Flüssigkeitsstrom im Abdomen werden die Tumorzellen daraufhin verteilt. Beim Ovarialkarzinom findet sich ausgeprägter Aszites, welcher die großflächige Verteilung begünstigt. Die Dissemination ist durch die abdominale Anatomie beeinflusst, sodass Tumorzellen entlang der rechten Kolonrinne bis zum Morrison-Pouch und dem rechten Diaphragma getragen werden und sich dort anheften. Hier findet sich häufig das punctum maximum der Peritonealkarzinose. Es folgen die Invasion und Neovaskularisation sowie Tumorwachstum¹⁵. Auf gleichem Wege kann die Peritonealkarzinose zu jeder Oberfläche im Abdomen gelangen.

2.4 Diagnostik und Staging

Bei dem klinischen Verdacht auf ein Ovarialkarzinom erfolgt zunächst die ausführliche Anamneseerhebung inklusive der Familienanamnese, insbesondere auf erbliche Tumorerkrankungen wie das Lynch-Syndrom oder BRCA-Multitons-Muster. Die gründliche gynäkologische Untersuchung mittels Spekula, bimanueller vaginaler, digital-rektaler Untersuchung und transvaginalen sowie transabdominellen Ultraschall sind indiziert^{2,4}. Die Pleurasonographie kann eine Ausdehnung auf den thorakalen Raum darstellen.

Ovarielle Raumforderungen, die sonographisch diagnostiziert werden, können nach den IOTA-Kriterien standardisiert beschrieben werden^{2,16}

Der Ultraschall lässt beim primären Ovarialkarzinom nur eine beschränkte Darstellung des Beckens zu, sodass die radiologische Bildgebung ergänzend hinzugezogen werden sollte⁴. Ein CT des Abdomens und des Thorax sollten bereits bei sonographischem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom erfolgen³. MRT und PET-CT sind in der Staginggenauigkeit gleichwertig⁴. Bei fortgeschrittenem EOC kann die peritoneale und mesenteriale Aussaat mittels CT, MRT und Ultraschall in der Regel nur eingeschränkt beurteilt werden. Hier sind indirekte Zeichen wie ein Aszites bei fehlender direkter peritonealer oder mesenterialer Verdickung als Hinweis anzusehen. Das PET-CT erlaubt eine bessere Erkennung einer Peritonealkarzinose als rein morphologische Verfahren. In der Detektion von Lymphknotenmetastasen ist das PET-CT der CT und der MRT überlegen⁴. Über die Anwendung von CT, MRT oder PET-CT liegen derzeit

keine eindeutigen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, sodass die deutsche Leitlinie derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung gibt⁴.

Eine laborchemische Bestimmung der Tumormarker sollte laut der Empfehlung der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) zumindest für CA-125-Spiegel durchgeführt werden. Die zusätzliche Bestimmung von HE4 wurde ebenfalls postuliert. Weitere Marker wie Alpha-Fetoprotein, humanes Choriongonadotropin, Laktatdehydrogenase, CA19-9, Inhibin B oder Antimüller-Hormon, Estradiol und Testosteron sollten laut ESGO nur unter bestimmten Umständen wie jungem Alter oder bei Verdacht auf einen nichtepithelialen Tumor extraadnexalen Ursprungs bestimmt werden³. Letztendlich existiert keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann.

Zur Beurteilung der Operabilität und histologischen Sicherung kann eine diagnostische Laparoskopie der explorativen Laparotomie vorangeschaltet werden. Die ESGO empfiehlt alle Informationen bezüglich der Lokalisationen und Größe der Tumorherde, ihre Ausbreitung und die Disseminations-Muster zu dokumentieren³. Hierzu kann der Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker¹⁷ genutzt werden (siehe 2.7.3). Die epithelialen Ovarialkarzinome werden entsprechend der TNM-Klassifikation beschrieben. Die TNM-Klassifikation ist konkordant mit der FIGO-Klassifikation⁴. Die Einteilung ist in dargestellt.

TNM	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)

Tabelle 1 - TNM- und FIGO Klassifikation⁴.

2.5 Risiko- und protektive Faktoren

Das Risiko, an EOC zu erkranken, steigt vor allem mit zunehmendem Alter¹⁸. Hormonelle Faktoren beeinflussen das Risiko: Kinderlosigkeit bzw. Unfruchtbarkeit erhöhen, Multiparität und längere Stillzeiten senken das Risiko⁴. Eine Hormonersatztherapie, insbesondere mit Östrogenmonopräparaten, bei Frauen nach der Menopause ist ein weiterer Risikofaktor¹⁹.

Dagegen haben Ovulationshemmer, wie zur Verhütung eingesetzt, einen schützenden Effekt²⁰. Die Salpingektomie, z.B. zu Sterilisationszwecken oder als reine Prophylaxe, ist ebenfalls protektiv^{4,21}.

Frauen, deren Verwandte ersten Grades Brust- oder Eierstockkrebs hatten, sowie Frauen mit Brust-, Endometrium- oder Darmkrebs erkranken häufiger an Eierstockkrebs²². Oft liegen hier Veränderungen in den Genen BRCA1 und BRCA2 vor^{12,23,24}. Es gibt noch weitere erbliche Genveränderungen, die das Erkrankungsrisiko deutlich steigern. Insgesamt finden sich nach neuen Forschungsergebnissen bei bis zu einem Viertel der Patientinnen solche erblichen Mutationen^{1,3}.

2.6 Therapieansätze des primären, fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Aktuell werden Patientinnen mit fortgeschrittenem HGSC entweder durch die primäre zytoreduktive Operation mit anschließender Systemtherapie behandelt, oder erhalten zunächst neoadjuvante Chemotherapie mit Intervall-Debulking Operation (IDS) und erneuter Chemotherapie^{3,4}.

Die Therapie mit hyperthermischer, intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) ist experimentell und nach aktuellem Kenntnisstand nicht zu empfehlen^{4,25}.

2.6.1. Primär operativer Ansatz und adjuvante Chemotherapie

Die primäre zytoreduktive Operation mit anschließender Chemotherapie gilt seit Jahrzehnten als Standardbehandlung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom^{4,26–28}. Das Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit ist mit einem längeren Überleben assoziiert.²⁹ In einer 2011 durchgeführten Metaanalyse von 11 retrospektiven Studien zur primären chirurgischen Behandlung von fortgeschrittenem EOC war das Überleben bei optimaler (≤ 1 cm) versus suboptimaler (> 1 cm) Zytoreduktion besser (Hazard Ratio [HR] 1,36, 95% KI 1,10–1,68) und besser mit kompletter (CCR) versus optimaler Zytoreduktion (HR 2,20, 95% KI 1,90–2,54)³⁰. Die makroskopische Komplettresektion konnte in einer Metaanalyse das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit Stadium FIGO IIB–IIIB um ca. 60 Monate verlängern, im Stadium FIGO IIIC um ca. 47 Monate und selbst im Stadium FIGO IV um 30 Monate²⁹.

Bei der primären zytoreduktiven Operation erfolgt der Zugang über den medianen Längsschnitt. Das Ausmaß der Operation richtet sich nach der Ausdehnung der Erkrankung. In jedem Fall werden die Adnexe beidseits, der komplette Uterus sowie das Omentum majus entfernt. Zusätzlich erfolgt die Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumorherde des

Peritoneums. Dies kann auch die komplette Deperitonealisierung bedeuten. Auch das viszerale Peritoneum muss häufig entfernt werden, insbesondere das Mesenterium ist oft befallen. Multiviszerale Eingriffe mit Darmteilresektionen und sogar Zwerchfellteilresektionen können notwendig werden und erfordern ggf. die interdisziplinäre Zusammenarbeit⁴. Auch kardiophrene Lymphknoten können über den transabdominalen Zugang im selben Eingriff reseziert werden^{3,4}. Bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten soll laut aktueller Leitlinie auf die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie verzichtet werden^{3,4,31}.

Gefolgt wird die operative Therapie von einer systemischen Therapie. Diese sollte laut aktueller Leitlinie aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen bestehen⁴.

Kontraindikationen für abdominales Debulking sind beispielsweise die diffuse tiefe Infiltration der Wurzel des Dünndarmmesenteriums oder eine diffuse Karzinomatose des Dünndarms, die so große Teile umfasst, dass eine Resektion zu einem Kurzdarmsyndrom führen würde³. Ebenso kann der reduzierte Allgemeinzustand der Karzinompatientin die Operabilität einschränken^{3,32}.

2.6.2. Neoadjuvante Chemotherapie mit Interval-Interventionsoperation

Patientinnen, deren Allgemeinzustand die primäre Operation nicht zulässt oder die als inoperabel eingestuft werden, können der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) zugeführt werden^{3,5}. Zwei randomisierte Phase-III-Studien (EORTC-GCG⁶, CHORUS³³) wurden zur neoadjuvanten Therapie mit Intervall-Debulking-Operation (IDS) durchgeführt. Allerdings wurden sie wegen erheblicher Limitationen, insbesondere hinsichtlich der Rate vollständiger Resektionen, kritisiert. Die derzeit noch laufende TRUST-Studie³⁴ (Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in Advanced Ovarian Cancer) untersucht den optimalen Zeitpunkt der chirurgischen Therapie bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs. Die Ergebnisse hierzu stehen noch aus. 9

Die meisten EOCs zeigen eine Remission unter neoadjuvanten Chemotherapieprotokollen^{26,35}. Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie ist die präoperative Reduktion der Tumormasse, um die anschließende makroskopische Tumorfreiheit im Rahmen der IDS chirurgisch erzielen zu können. Die NACT sollte ebenfalls aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für mindestens 3 Zyklen im Abstand von 3 Wochen bestehen.

2.7 Verlaufsparemeter für Therapieansprechen

Wie bereits erläutert ist der Einfluss des Resttumors auf das Ergebnis bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs signifikant³⁶. Das Erreichen von makroskopischer Tumorfreiheit oder kompletter Zytoreduktion (CRR) ist der wichtigste prognostische Behandlungsfaktor für die Patientinnen^{3,30,36-39}. Ziel der chirurgischen Behandlung des EOC ist daher die vollständige Resektion des Tumors. Dies ist jedoch eine Herausforderung, da die meisten EOCs in einem fortgeschrittenen Stadium mit teils ausgeprägter Peritonealkarzinose diagnostiziert werden.

Die vollständige Resektion dieser erfordert die Expertise hochspezialisierter Chirurg:innen. Die optimale Patientinnenauswahl für die operative Therapie ist einer der wichtigsten Faktoren, die das Ergebnis der zytoreduktiven Chirurgie beeinflussen^{3,4}. Hierfür wäre ein prädiktiver Marker von Vorteil, der das operative Outcome nach NACT vorhersagen könnte.

Um das Ansprechen der neoadjuvanten Therapie beobachten zu können, werden in der Praxis verschiedene Parameter herangezogen. Die häufigsten Methoden zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes unter NACT sind die Bestimmung der Tumormarker, insbesondere CA-125, sowie der Vergleich von radiologischer Schnittbilddiagnostik im Verlauf^{3,4,33}. Bisher wurde aber keine sichere und praktische Methode zur Vorhersage des chirurgischen Ergebnisses identifiziert⁴⁰⁻⁴⁴.

2.7.1. Radiologische Bewertung

Die Schnittbilddiagnostik erfolgt beim Ovarialkarzinom in der Regel als CT, selten auch als Magnetresonanztomographie (MRT) oder bei besonderen Fragestellungen als Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT)^{2,4}. Die radiologischen Befunde lassen sich häufig im Rahmen der Explorationslaparotomie oder Laparoskopie bestätigen. Häufig stellt sich der Situs aber intraoperativ doch anders dar, sodass es noch keine valide Alternative zum chirurgischen Staging gibt².

Die Vorhersagbarkeit der kompletten Tumorresektion resultiert aus Studien zur Testgüte des CT. In mehreren Studien wurde versucht, ein Vorhersagemodell zu entwickeln, das die suboptimale Zytoreduktion auf Basis von CT-Markern gewährleisten soll⁴⁵⁻⁵⁰. Den Autoren gelangen zum Teil zwar beeindruckende Sensitivitäten und Spezifitäten für die Prognose einer CRR, aber die Ergebnisse konnten nicht reproduziert werden^{4,51,52}. Einige Daten deuten darauf hin, dass die radiologische Bildgebung mit einem Scoring-System das chirurgische Ergebnis vorhersagen könnte, aber stark von der Variabilität des bewertenden Radiologen abhängt⁵³. Asp et al. verwendeten CT-Bildgebung zur Beurteilung des Aszitesvolumens zur Vorhersage

des chirurgischen Ergebnisses im Vorfeld der Operation⁵⁴, befassten sich jedoch nicht mit dem neoadjuvanten Setting.

2.7.1.1. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

Um das Ansprechen des Tumors auf eine NACT zu erfassen, ist eine objektive Beurteilung der Veränderung der Tumorlast wichtig⁵⁵. Die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) wurden im Jahr 2000 von einer internationalen, radiologischen Arbeitsgruppe eingeführt, um die Kriterien für das Ansprechen von Tumoren zu standardisieren und zu vereinfachen. Diese Kriterien sollten für alle soliden Tumore anwendbar sein. Als Hauptmerkmale der Version 1.0 gehörten Definitionen der Mindestgröße messbarer Läsionen, Anweisungen darüber, wie viele Läsionen zu verfolgen sind, und die Verwendung eindimensionaler Maße zur Bewertung der Gesamttumorlast. Die RECIST-Kriterien wurden in der Folge weithin als standardisiertes Maß für das Tumoransprechen etabliert, insbesondere finden sie in onkologischen klinischen Studien Anwendung, in denen die primären Endpunkte das objektive Ansprechen oder das progressionsfreie Überleben (PFS) sind.

Im Januar 2009 wurde eine überarbeitete RECIST-Leitlinie (Version 1.1) basierend auf einer Datenbank mit mehr als 6.500 Patienten mit mehr als 18.000 Zielläsionen von der RECIST-Arbeitsgruppe vorgestellt, die unter anderem auf neue Technologien wie PET-CT reagierten⁵⁵. Zu den Hauptveränderungen gegenüber der Erstfassung der RECIST-Kriterien zählen unter anderem die Anzahl der Target-Läsionen, das Assessment pathologischer Lymphknoten, eine neue Definition der „Progression“ sowie der Einschluss des PET-CTs⁵⁶. Die Anzahl der Target-Läsionen wurde von 5 pro Organ auf zwei pro Organ und auf ein Maximum von 5 Läsionen pro Analyse herabgesetzt⁵⁶. Lymphknoten mit einer Kurzachse von ≥ 15 mm gelten in den RECIST 1.1-Kriterien als messbar und eignen sich somit als Target-Läsion. Lymphknoten mit einer Kurzachse von unter 10 mm wurden als „nicht-pathologisch“ definiert⁵⁶.

Die RECIST-Leitlinie definiert 4 Kriterien des Ansprechens:

1. Complete response (CR) – Komplettremission, definiert als: Verschwinden aller Target-Läsionen. Pathologische Lymphknoten müssen eine Reduktion der Kurzachse auf < 10 mm aufweisen.
2. Partial response (PR) – Partielle Remission, definiert als: Verkleinerung der Summe der Target-Läsionen um mindestens 30% im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.
3. Progressive Disease (PD) – Progress, definiert als: Anstieg der Summe der Diameter der Target-Läsionen um mindestens 20% im Vergleich zur Baseline-Untersuchung. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Target-Läsionen wird ebenfalls als Progress gewertet.

4. Stable Disease (SD) – Stabile Erkrankung, definiert als: Weder ausreichende Verkleinerung um als PR, noch ausreichende Zunahme, um als PD gewertet zu werden⁵⁶.

Bregar et al.⁵³ publizierten 2019, dass Veränderungen, die in CT-Scans vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie beobachtet wurden, die Leservariabilität unter Verwendung von RECIST minimieren und das chirurgische Ergebnis vorhersagen könnten.

2.7.2. Laborchemische Marker

2.7.2.1. CA-125

Der Tumormarker „Cancer-Antigen 125“ (CA-125) wird im Serum bestimmt und zeigt sich vor allem bei Ovarialkarzinomen erhöht. Es handelt sich um ein Differenzierungsantigen aus fetalem Gewebe, das auf Ovarialzelltumorklinen erstmals mittels monoklonaler Antikörper entdeckt wurde⁵⁷. Bestimmt wird es mittels immunradiometrischem Assay (IRMA) oder Enzymimmunoassay in der Regel aus Serum, aber auch aus Plasma oder Liquor möglich⁵⁷. Werte < 35 IU/ml gelten als Norm, Ergebnisse zwischen 35 und 65 IU/ml als kontrollbedürftig. Die Halbwertszeit beträgt 5Tage⁵⁷.

In 80% der Ovarialkarzinome ist CA-125 erhöht. Im Stadium III/IV zeigen 90% der Patientinnen einen erhöhten Spiegel, im Stadium I nur 50-60%⁵⁸. Der Tumormarker weist eine hohe Sensitivität von 82-96% bei serösen Ovarialkarzinomen auf, hier werden Werte bis maximal 5000 bis < 20000 IU/ml angegeben⁵⁹. Die Spezifität liegt bei 99%.

Bei kompletter Tumorentfernung ist eine Normalisierung des Spiegels innerhalb von 2 bis 3 Wochen zu erwarten⁵⁷. Bei einem Progress liegen bei 80% der Patientinnen erhöhte Werte vor⁵⁹.

CA-125 kann in Kombination mit anderen Verfahren zum Screening bei Patientinnen mit hereditärem Mamma- oder Ovarialkarzinom verwendet werden⁵⁷. Als generelles Screening eignet sich der Marker nicht, da er auch bei einem weiten Feld von benignen Erkrankungen wie Adnexitis, Endometriose, Hepatitis und auch in der Schwangerschaft erhöht sein kann^{59,60}. Persistierend hohe Werte nach Chemotherapie korrelieren in über 90% mit Resttumor, sodass die FDA CA-125 als Verlaufsparemeter für das Therapieansprechen zugelassen hat^{57,58}.

Es gibt einige Daten zum Verlauf von Serum CA-125 unter NACT und der prädiktiven Kraft dieses Markers für die optimale Zytoreduktion^{41-44,61}. Unter NACT fällt der Serum CA-125-Spiegel signifikant ab^{41,42}.

Bisher befassten sich nur wenige Studien mit ausgewerteten Regressionskoeffizienten und absoluten präoperativen CA-125-Spiegeln und zeigten eine signifikante Korrelation mit zytoreduktiven Ergebnissen⁴¹⁻⁴³

Die Daten von Yonekoe et al. deuten darauf hin, dass ein präoperativer Serum-CA-125-Spiegel von < 30 U/ml ein nützlicher Prädiktor für das Erreichen einer vollständigen Operation sein könnte, aber die Gruppe berücksichtigte in ihrer Analyse die CA-125-Spiegel vor NACT nicht, und daher kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden⁶¹.

Rodriguez et al. konnten in Ihrer Patientenkohorte zeigen, dass Patientinnen mit einem CA-125-Wert von ≤ 100 IU/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit in der IDS tumorfrei operiert werden konnten (80% vs. 63,4% mit Tumorrest)⁴².

Kessous et al.⁴¹ untersuchten die CA-125-Level unter NACT an 105 Patientinnen. Nach 6 Zyklen NACT wiesen 88% der Patientinnen normale Werte (≤ 35 IU/ml) auf. Sie fokussierten auf die Reduktionsrate von CA-125 unter NACT und konnten zeigen, dass für jede 10% Reduktion oder 50 IU/ml absolute Reduktion ab dem zweiten Chemotherapie-Zyklus die Wahrscheinlichkeit der CCR signifikant zunahm⁴¹. Anzumerken ist, dass 23,8% der Patientinnen in der Analyse kein Tumorstadium zugeordnet wurde („stage unknown“).

In einer Studie mit 90 Patientinnen konnten Le et al.⁴⁴ in der Normalisierung der CA-125-Level (definiert als < 35 IU/ml) keinen unabhängigen Prädiktor für CCR nachweisen.

2.7.2.2. HE4

Das Human Epididymis Protein-4, im klinischen Gebrauch als HE4 bezeichnet, ist ein Protein, welches im Menschen über das WFDC2-Gen exprimiert wird. In gesundem Gewebe, dem Ovar eingeschlossen, ist die Expression gering⁶². In einer verblindeten Studie an postmenopausalen Frauen war HE4 als Tumormarker dem CA-125 ebenbürtig. HE4 kann daher als Tumormarker für Ovarialkarzinome genutzt werden, eventuell ist es dem etablierten CA-125 sogar überlegen, da es weniger anfällig für falsch positive Ergebnisse bei benignen Erkrankungen ist^{58,62}. Die Sensitivität liegt bei 79,3%⁶³, der Cut-Off bei 150 pmol/L⁶³.

Der „Risk of Ovarian Malignancy Algorithm“ (ROMA) kombiniert die Vorhersagekraft von CA-125 und HE4. Neben diesen beiden Parametern wird auch der Menopausenstatus der Patientin miteinbezogen und die Wahrscheinlichkeit von Ovarialkarzinomen berechnet⁵⁸. Hierdurch können Spezifität und Sensitivität der prognostischen Marker verbessert werden.

Die europäische, multizentrische Studie „OVCAD“ zeigte, dass hohe HE4-Werte mit geringerer CCR einhergingen⁶⁴. Bislang gibt es wenig Daten zum Monitoring der Therapie und HE4. HE4-Level zum Zeitpunkt der Diagnose unterscheiden sich signifikant von denen zur Komplettremission (324,1 pmol/L vs. 23,3 pmol/L)⁶⁵. Da HE4 noch nicht als alleiniger Marker etabliert ist, wird er daher im Rahmen dieser Arbeit bewusst nicht erhoben.

2.7.3. Klinische Parameter

2.7.3.1. Chemotherapy response score

Der „Chemotherapy Response Score“ (CRS) wird verwendet, um das Ansprechen von NACT bei EOC histopathologisch zu bewerten⁶⁶. 2015 wurde er für tubo-ovarielle high-grade seröse Karzinome postuliert und teilt das Ansprechen auf NACT basierend auf der histopathologischen Untersuchung des Omentum in drei Stufen (CRS3 – Komplettes Ansprechen, CRS2 – partielles Ansprechen, CRS1 – kein/minimales Ansprechen)⁶⁷. Er wird aber nicht zur Vorhersage von chirurgischem Outcome, sondern für die Vorhersage von OS und PFS angewendet^{67–69} und ist damit für die Fragestellung dieser Arbeit nicht geeignet.

2.7.3.2. Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker (PCI)

In der Viszeralchirurgie ist der Peritonealkarzinose-Index (PCI) nach Sugarbaker¹⁷ eine verbreitete Methode, um die Ausdehnung von gastrointestinalen Tumoren zu beschreiben^{70,71}. Dieser Score wurde 1996 von Jacquet und Sugarbaker für Gastrointestinale-Tumore (GI-Tumore) entwickelt, um das chirurgische Management von peritoneal metastasierten Patient:innen zu standardisieren^{17,72}.

Der Score wurde für die intraoperative Quantifizierung der Peritonealkarzinose entwickelt. Zu Beginn der Exploration des Abdomens und des kleinen Beckens wird der PCI durch den Operateur vor Durchführung jeglicher therapeutischer Maßnahmen objektiv erhoben.

Der operative Situs wird hierfür in 13 Regionen eingeteilt (Zentral, rechter Oberbauch, Epigastrium, linker Oberbauch, linke Flanke, linker Unterbauch, Becken, rechter Unterbauch und rechte Flanke sowie distales und proximales Jejunum und distales und proximales Ileum). Für jede Region wird ein Punktwert zwischen 0 und 3 für die Größe der Läsionen vergeben. Ist kein Tumor sichtbar, entspricht dies 0 Punkten, eine Tumorkläsion von bis zu 0,5 cm einem Punkt, Tumor bis 5 cm Ausdehnung 2 Punkten und Tumorkläsionen größer als 5 cm oder konfluierende Peritonealkarzinose erhalten 3 Punkte. Die Summe aller Punkte entspricht dem PCI (siehe Abbildung 1) und kann maximal 39 Punkte betragen¹⁷. Je höher der PCI, desto ausgedehnter ist die Peritonealkarzinose. Eine schematische Darstellung der Punkteverteilung findet sich in Abbildung 1.

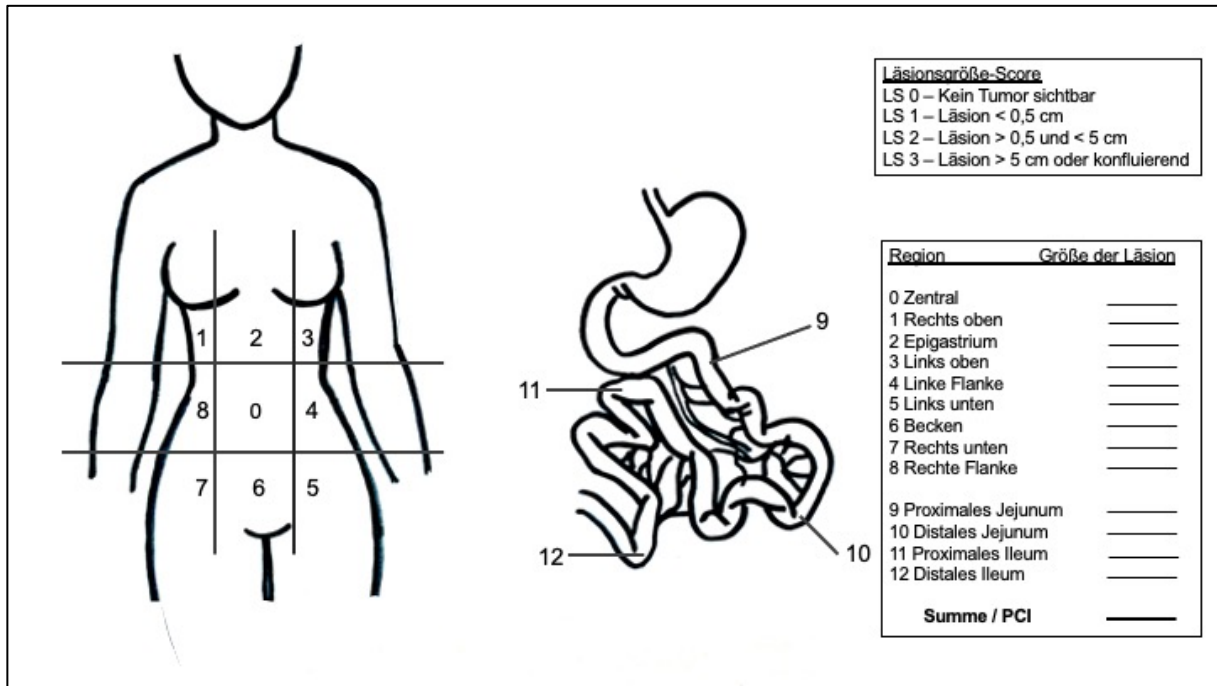


Abbildung 1 – Punkteverteilung zur Erhebung des Peritonealkarzinose-Index (PCI) – Eigene Darstellung abgewandelt nach Sugarbaker¹⁷.

Kroll et al. erbrachten den Nachweis, dass der PCI auch für Ovarialkarzinome anwendbar ist⁷². Mit einem PCI von 5 konnten 77,7% der Patientinnen makroskopisch tumorfrei operiert werden. In der Studienkohorte von Kroll et al. konnte CCR bis zu einem PCI von 25 Punkten erreicht werden.

Nach aktuellem Wissensstand gibt es keine Daten zur Vorhersagekraft des PCI im nicht-primären Setting beim EOC.

Auch zur Vorhersagekraft des PCI nach NACT beim Colonkarzinom liegen nur sehr wenige Daten vor. Bhatt et al.⁷³ konnten kürzlich zeigen, dass eine pathologische Komplettremission bei 47% der Patientinnen durch Bildgebung und bei 44,4% der Patientinnen durch operative Evaluation des PCI bei Darmkrebs korrekt vorhergesagt wurde. Dies könnte auf einen ähnlichen prädiktiven Wert des PCI für das chirurgische Ergebnis von Ovarialkarzinom-Patientinnen zum Zeitpunkt der Intervall-Debulking-Operation hindeuten.

2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Bislang existiert kein einheitlicher prädiktiver Marker für das chirurgische Outcome von Ovarialkarzinompatientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung. Dieses ist aber essenziell wichtig für die weitere Prognose der Patientin und daher therapieentscheidend. Wenn gezeigt werden könnte, dass ein Marker das Operationsergebnis mit eindeutigen Cut-off-Werten vorhersagen könnte, könnten daraus Behandlungsstrategien abgeleitet werden.

Daher leiten sich folgende Fragestellungen ab:

- Eignet sich der PCI als prädiktiver Marker für das chirurgische Outcome nach NACT?
- Wie verhalten sich die etablierten Marker CA-125 und die CT-Analyse nach RECIST-Guidelines als Prädiktoren für das chirurgische Outcome nach NACT?
- Falls sich der PCI als Prädiktor eignen sollte, gilt der Cut-Off Wert des primären Settings (PCI <25) auch im neoadjuvanten Setting?

3. Material und Methoden

2.9. Patientinnen

Die Patientinnen, die in diese retrospektive Datenanalyse eingeschlossen wurden, wurden zwischen 01/2015 und 12/2020 im gynäkologischen Krebszentrum des Florence-Nightingale Krankenhauses mit primärem Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfellkrebs behandelt. Insgesamt wurden 316 Patientinnen unter dem dafür stehenden ICD-10-Code „C56“ erfasst und gingen in die Analyse ein. 62 davon stellten sich in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadien IIIb – IVb) vor und wurden gemäß der interdisziplinären Tumorboard-Empfehlung mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt, wenn nach Expertenkonsensus eine CCR nicht zu erwarten war. Bei allen Patientinnen wurde vor Therapie ein vollständiges Staging durchgeführt. Dies beinhaltete eine diagnostische Laparoskopie zur histologischen Sicherung der Diagnose und Beurteilung des PCI sowie ein radiologisches Staging mittels CT-Scans von Thorax und Abdomen und Bestimmung des Tumormarkers (Serum-CA-125). Bei einem PCI von ≥ 25 wurde die Patientin als „nicht primär tumorfrei operabel“ eingestuft. Diese Patientinnen erhielten eine neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m². Die Chemotherapie erfolgte in der Regel alle 3 Wochen. Nach 3 Zyklen wurden die Patientinnen einem radiologischen Re-Staging sowie einer erneuten Abnahme der Tumormarker unterzogen.

Mit diesen Befunden wurden die Patientinnen erneut im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Wurde die makroskopische Tumorfreiheit im Rahmen der IDS als wahrscheinlich erachtet, erfolgte die IDS per Laparotomie. Am offenen Situs wurde der PCI intraoperativ erneut erhoben. Die Patientinnen erhielten postoperativ drei weitere Zyklen adjuvante Chemotherapie, sodass insgesamt 6 Zyklen verabreicht wurden. Falls die Wirkung der NACT nach 3 Zyklen jedoch als nicht stark genug eingeschätzt wurde, konnten entsprechend der Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards weitere 3 Zyklen NACT mit dann anschließender IDS folgen.

Gemäß den von Kroll et al.⁷² veröffentlichten Daten wurden nur Patientinnen mit einem PCI ≥ 25 in unsere Analyse eingeschlossen. Patientinnen ohne vollständiges präoperatives Staging wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patientinnen ausgeschlossen, die keine präoperative, laparoskopische Beurteilung des PCI-Scores durch einen ausgebildeten Onko-Gynäkologen unserer Abteilung erhalten hatten. Es wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die vom interdisziplinären Tumorboard prätherapeutisch als nicht operabel eingestuft wurden. Der Screening-Prozess ist in Abbildung 2 dargestellt. Letztendlich wurden 23 Patientinnen gemäß unserem Screening-Verfahren in unsere Analyse eingeschlossen.

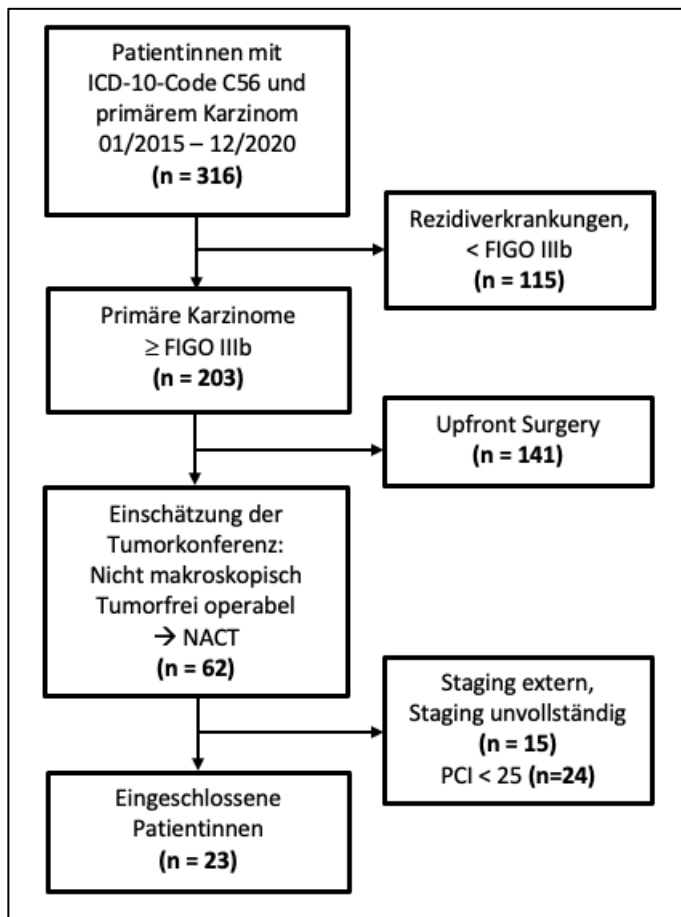


Abbildung 2 – Flow-chart Einschlussprozess

2.10. Methodik

Die Analyse wurde anhand von schriftlichen und elektronischen Patientenakten, chirurgischen Aufzeichnungen, Laborbefunden, OP-Berichten, radiologischen Befunden und intraoperativer fotografischer Dokumentation durchgeführt.

Die Baseline-CT-Scans wurden retrospektiv von einem Facharzt für Radiologie anhand der RECIST-Kriterien 1.1 ausgewertet. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, analysierte der Radiologe blind und zufällig die CT-Scans aller Patientinnen, ohne den Zeitpunkt der Studie oder den Namen der Patientin zu kennen. Die CA-125-Serumspiegel vor und nach der neoadjuvanten Behandlung wurden laborchemisch bestimmt. Der PCI wurde zum Zeitpunkt der Laparoskopie vor NACT und zum Zeitpunkt des IDS durch Längsschnitt von Gynäko-Onkologen erhoben. Unser primärer Endpunkt war der prädiktive Wert des PCI, um CCR nach NACT während der IDS zu erreichen.

Die Daten wurden zunächst deskriptiv zusammengefasst. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten, arithmetische Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und Mediane mit jeweiligen Quartilen berechnet. Wir verwendeten die Methode der binären logistischen

Regression, um die Qualität der ausgewählten Prädiktoren für eine vollständige Resektion zu beurteilen. Zur Analyse der RECIST-Daten wurden Kreuztabellen verwendet. Die Assoziationen wurden unter Verwendung von Mann-Whitney-U- und des Chi-Quadrat-Tests bewertet, wobei eine statistische Signifikanz als $p < 0,05$ definiert wurde. Das Receiver Operating Characteristic (ROC)-Konzept wurde verwendet, um die Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Prädiktoren PCI <25 und PCI-Reduktion zu bewerten. In einer zweiten Analyse verwendeten wir ROC-Kurven für die PCI nach NACT und CCR. Wir benutzten den Youden's Index, um zu bestimmen, welcher Schwellenwert am besten geeignet ist, um bei einer Messung mit den ROC-Kurven zwischen zwei Gruppen zu unterscheiden. Der Youden-Index wird für alle Punkte einer ROC-Kurve definiert, und der Maximalwert des Index kann als Kriterium für die Auswahl des optimalen Grenzwerts verwendet werden, wenn ein diagnostischer Test eher ein numerisches als ein dichotomes Ergebnis liefert⁷⁴.

Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software IBM SPSS® Statistics Version 27 für Macintosh (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

23 primär inoperable Patientinnen wurden in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen. 87% von ihnen befanden sich in einem FIGO IIIc-Stadium. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre. Die Patientinnen waren hinsichtlich Alter, FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose und BMI vergleichbar. Die Charakteristika der Patientinnen sind in dargestellt.

	n	%
	23	100
FIGO Stadium		
IIIb	1	4,3
IIIc	20	87
IVa	1	4,3
IVb	1	4,3
CCR während IDS	17	73,9

Tabelle 2 - Charakteristika der Patientinnen.

Eine vollständige Zytoreduktion wurde bei 73,9% der Patientinnen im Rahmen der IDS nach NACT erreicht. Bei 6 Patientinnen konnte makroskopische Tumorfreiheit nicht erreicht werden. Bei einer Patientin wurden intraoperativ Lebermetastasen gefunden, die präoperativ weder laparoskopisch noch radiologisch als parenchymal eingestuft worden waren. Eine Resektion dieser war aufgrund der Lokalisation am Leberhilus nicht möglich, sodass die CCR nicht erfolgte. Bei einer weiteren Patientin konnte aufgrund einer anhaltenden, ausgedehnten Peritonealkarzinose am Mesenterium, die sich im radiologischen Re-Staging nicht zeigte, sondern erst am offenen Situs während der Laparotomie sichtbar wurde, keine CCR erfolgen. Bei diesen Patientinnen erfolgte dennoch ein ausgedehntes Tumordebulking zur Symptomentlastung. Alle Patientinnen erhielten postoperativ drei weitere Zyklen adjuvante Chemotherapie.

Die statistischen Ergebnisse unserer Patientenkohorte sind in dargestellt.

	n	Mean	Std. Deviation	Min.	Max.
RECIST Analyse					
Partielle Remission	11 (64,7%)				
Stabile Erkrankung	5 (29,4%)				
Progress	1 (5,9%)				
Complete response	0 (0%)				
No target lesion	2				
CA-125 (IU/l) Level					
Prä-NACT	23	2.725,49	7.292,59	171,1	35.757,0
Post-NACT	22	105,27	146,05	9,9	548,0
Reduktion (%)		85,66%	28,99%	-40,83% *	98,81%
PCI					
Prä-NACT	23	29,91	4,49	25	39
Post-NACT	23	12,65	10,17	0	29
Reduktion		17,26	10,31	2	39

Tabelle 3 - Statistische Ergebnisse (* negative Reduktion = Erhöhung des Serum-CA-125-Levels).

4.1 RECIST-Analyse

Gemäß der RECIST 1.1-Kriterien⁵⁶ zeigten 11 Patientinnen (67,7%) eine partielle Remission (PR), 5 (29,4%) eine stabile Erkrankung (SD) und 1 (5,9%) wurde als Progression (PD) nach NATC eingestuft. Eine Komplettremission zeigte sich in keiner Patientin (0%) (siehe). Bei zwei Patientinnen konnte die RECIST-Analyse nicht durchgeführt werden, da im Baseline-CT keine ausreichende Menge an Target-Läsionen identifiziert werden konnte.

Bei 81,8% der elf Patientinnen mit PR wurde während der IDS nach NACT eine vollständige Tumorresektion erreicht.

80% der fünf als SD klassifizierten Personen konnten im Rahmen der explorativen Laparotomie makroskopisch tumorfrei operiert werden. Intraoperativ zeigten alle, unabhängig von der radiologischen Bewertung der stabilen Erkrankung, eine Reduktion der Tumorlast (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Eine Patientin zeigte radiologisch einen Progress nach RECIST-Kriterien, gleichzeitig zeigte sich eine Reduktion des Tumormarkers um 81%. Daher wurde die Patientin dennoch als operabel eingestuft und der IDS zugeleitet. Während der IDS wurde eine Reduktion der Tumorlast festgestellt. Diese Patientin konnte jedoch aufgrund von irresektablen Lebermetastasen am Hilus nicht tumorfrei operiert werden.

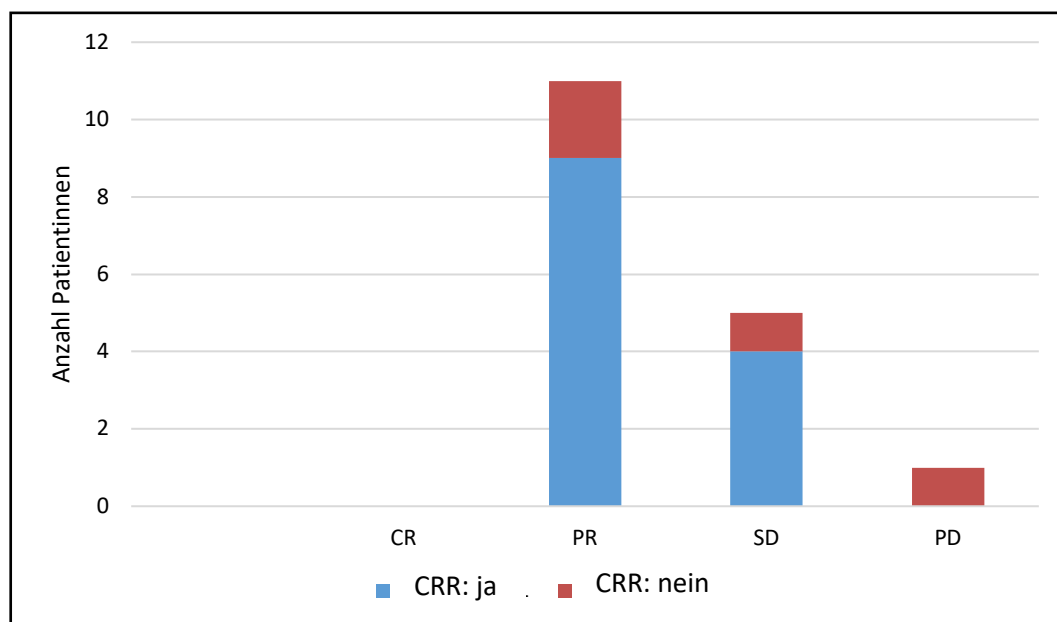


Abbildung 3 – Erfolgte CCR während der der IDS je nach RECIST-Beurteilung.

4.2 Serum-CA-125

Die Serum-CA-125-Werte zum Baseline-Staging reichten von 171,0 U/l bis 35.737,0 U/l. Die CA-125-Spiegel aller Patientinnen zeigten nach NACT reduzierte Werte, außer bei einer Patientin (Pat.-ID 5, siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und).

Nach neoadjuvanter Therapie lagen die Serum-CA-125-Spiegel im Bereich von 9,90 U/l bis 584,0 U/l. Die CA-125-Spiegel sanken um durchschnittlich 85,66%. Bei den Patientinnen, bei denen CCR erreicht wurde, betrug die mittlere Reduktion 83,76%, bei den Patientinnen, die nicht tumorfrei operiert werden konnten, betrug die mittlere Reduktion 90,74%.

Die Patientin mit der ID 5, die einen Anstieg der Tumormarker zeigte, konnte makroskopisch tumorfrei operiert werden, da sich im Rahmen der IDS eine geringere Tumorlast als während der diagnostischen Baseline-Laparoskopie zeigte.

In der binären logistischen Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die relative Serum-CA-125-Reduktion und die unabhängige prädiktive Variable CCR gefunden werden ($p = 0,642$).

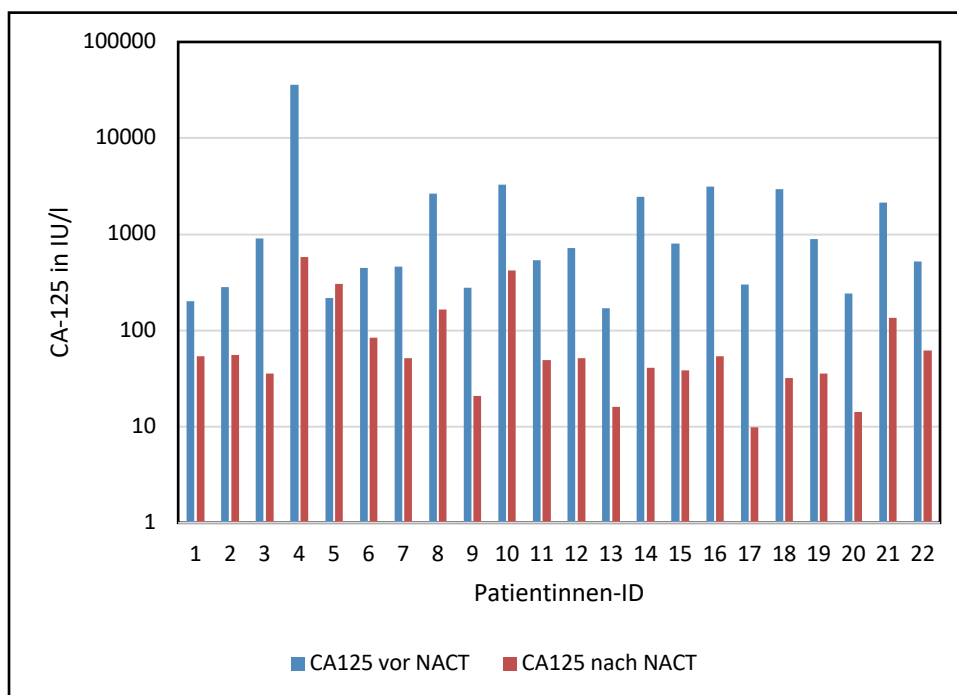


Abbildung 4 – Tumormarker Serum-CA-125 in IU/l der einzelnen Patientinnen vor und nach NACT (logarithmische Skala)

4.3 PCI

Der durchschnittliche PCI vor NATC lag bei 30 Punkten und reichte von 25 bis 39. Nach neoadjuvanter Therapie zeigte sich der durchschnittliche PCI mit 13 Punkten in einem Bereich

von 0 bis 29 (und Abbildung 5)*. Die PCI-Reduktion reichte von wenigstens 2 Punkten bis zur vollständigen Reduktion aller 39 Punkte bei einer Patientin. Die Patientinnen, bei denen eine CCR erreicht wurde, hatten eine durchschnittliche PCI-Reduktion von 20 Punkten, während diejenigen, bei denen keine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde, eine signifikant niedrigere durchschnittliche PCI-Reduktion von nur 9 Punkten aufwiesen. Wir sahen einen signifikanten Zusammenhang in der binären logistischen Regression zwischen dem Ausmaß der PCI-Reduktion und makroskopischer Tumorfreiheit (OR = 1,17 [95% CI 1,01; 1,35], p = 0,035). Unabhängig vom unterschiedlichen initialen PCI-Score bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der PCI-Reduktion und der vollständigen Zytoreduktion (OR = 1,17 [95% CI 1,01; 1,36], p = 0,035).

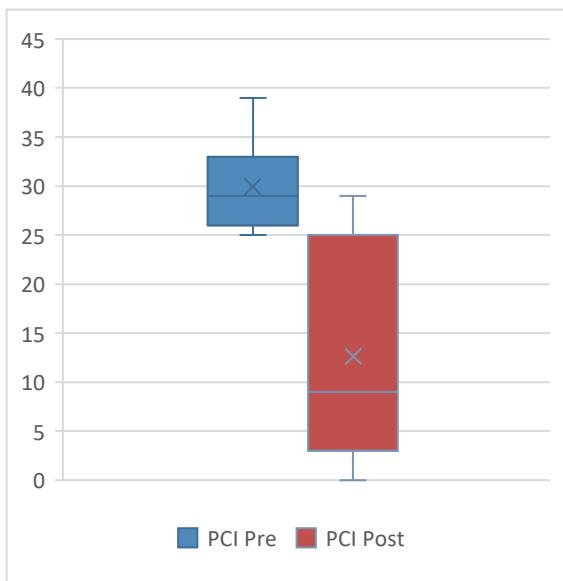


Abbildung 5 – Verteilung des PCI vor und nach NACT.

4.4 ROC-Kurven

Um den bestmöglichen Wert des PCI-Scores zur Vorhersage der makroskopischen Tumorfreiheit während der IDS zu finden, wurden ROC-Kurven verwendet. Die Vorhersagequalität des PCI-Scores für Non-CCR nach NACT ist in der ROC-Kurve in Abbildung 6 dargestellt. In unserem Kollektiv beträgt die AUC 0,77 ([95% CI 0,53–1,00], p = 0,050). Der erwartete Cut-off bei einem PCI von < 25 hatte eine Sensitivität von 82,4% und eine Spezifität von nur 50% (Youden's Index = 0,32). In unserer Kohorte wäre der „optimale“ Cut-off-Wert nach Youden's Index für den PCI < 17 bei einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 83% (Youden's Index = 0,60).

* Die Werte für PCI wurden auf ganze Zahlen gerundet.

In einer weiteren Analyse haben wir versucht, die Spezifität und Sensitivität statistisch zu verbessern, indem wir die absolute PCI-Reduktion und nicht nur den PCI-Score nach NATC betrachteten (Abbildung 7). Hier beträgt die AUC 0,82 ([95% KI 0,63–1,00], $p = 0,021$). Der optimale Cut-Off-Wert nach Youden's Index liegt bei einer PCI-Reduktion von > 9 Punkten, wobei die Sensitivität 88% und die Spezifität 67% (Youden's Index 0,55) betrug. Insbesondere waren sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität einer PCI-Reduktion von $> 8,5$ Punkten höher als bei einem PCI-Score < 25 nach NACT.

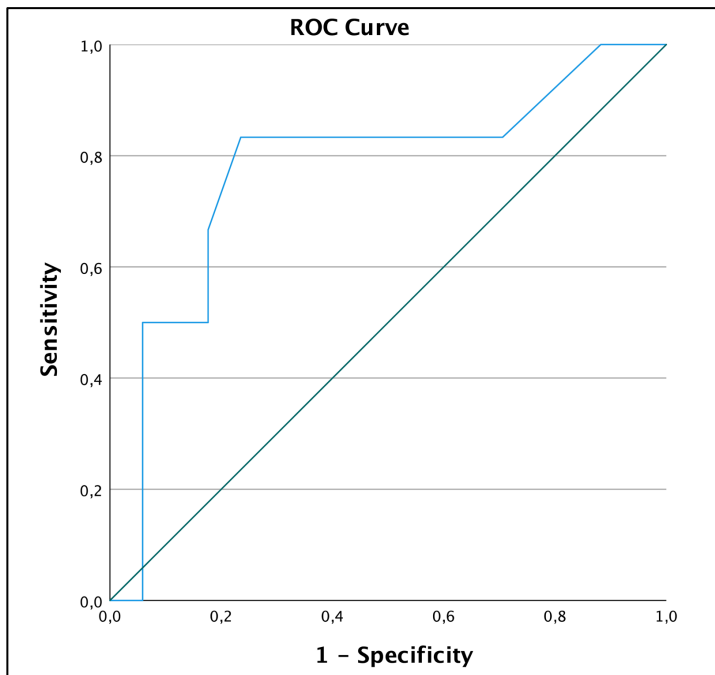


Abbildung 6 – ROC: PCI nach NACT für nicht erfolgte CCR (non-CCR).

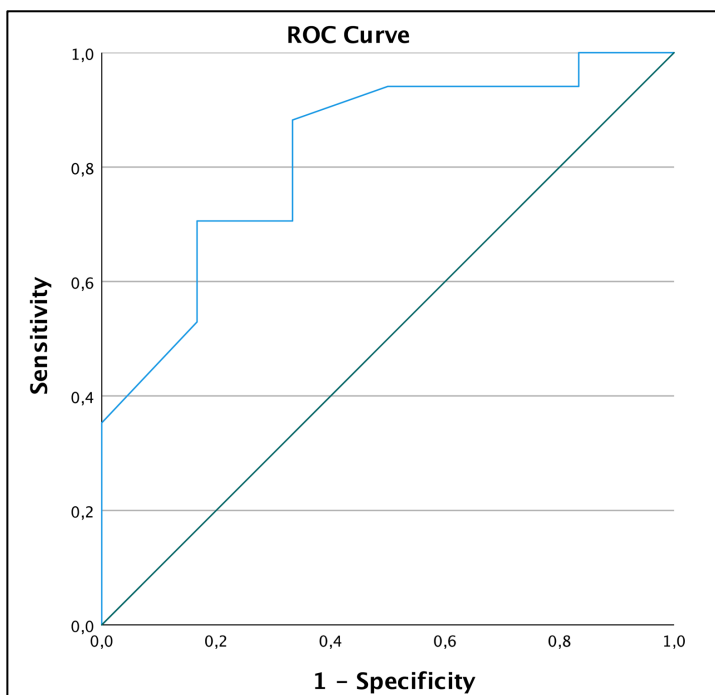


Abbildung 7 – ROC: PCI-Reduktion für CCR.

4.5 Korrelationen

Wir betrachteten anschließend etwaige Korrelationen zwischen den einzelnen Verlaufsparemtern und dem chirurgischen Outcome. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der PCI-Reduktion und der Serum-CA-125-Reduktion (%) ($r = -0,21$, $p = 0,348$) bezüglich des Erreichens von makroskopischer Tumorfreiheit nachgewiesen werden.

Auch beim Vergleich der RECIST-Ergebnisse und der Veränderungen des PCI-Scores wurden keine Korrelationen festgestellt.

So hatte die Patientin mit PD nach RECIST eine Reduktion von 14 PCI-Punkten, was nahe an der durchschnittlichen PCI-Reduktion von 13 Punkten liegt. Die Patientinnen, die als PR und SD klassifiziert wurden, zeigten eine mittlere Reduktion von 17 bzw. 18 Punkten.

Beim Vergleich von RECIST und CA-125-Reduktion beobachteten wir ähnliche Ergebnisse. Patientinnen mit PR gemäß RECIST hatten eine mittlere Reduktion von CA-125 um 78%, schlossen jedoch die Patientin mit erhöhten CA-125-Spiegeln nach der Behandlung ein (Anstieg um 40,83%). Die Patientin mit PD zeigte eine CA-125-Reduktion von 81,17%.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Das Erreichen von makroskopischer Tumorfreiheit ist der entscheidende Prognosefaktor für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom²⁹. Ein inkomplettes Tumordebulking hingegen verschlechtert die Prognose der Patientin. Neoadjuvante Chemotherapie kann die Tumorlast präoperativ senken und so die CCR im Rahmen einer Intervall Debulking Operation ermöglichen. Eine sorgfältige Patientenauswahl für die jeweilige Therapie ist erforderlich. Bei rezidivierendem Ovarialkarzinom wurde der AGO-Score⁷⁵ entwickelt, um Patientenauswahlkriterien zur Vorhersage des Operationsergebnisses zu objektivieren. Die prospektive AGO-DESKTOP-III-Studie zeigt, dass eine Operation bei rezidivierenden Fällen für ausgewählte Patienten, die sich einer vollständigen Resektion unterziehen, von Vorteil zu sein scheint⁷⁵. Es gibt jedoch weder ein prognostisches Instrument im neoadjuvanten Setting des primären Ovarialkarzinoms noch Scores, um bei der Auswahl dieser Patientinnen zu helfen. Um Patientinnen, die von IDS in Bezug auf OS und PFS profitieren, von denen zu unterscheiden, die dies nicht tun, benötigen wir Scores und zuverlässige Vorhersagemarker, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen.

Im Rahmen dieser retrospektiven Single-Center-Datenerhebung konnten wir zeigen, dass sich der Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker¹⁷ dafür eignet, das operative Outcome in Bezug auf makroskopische Tumorfreiheit vorherzusagen. Dabei wurde nicht der erwartete Wert von 25 Punkten als sensibelster und spezifischster Cut-Off erörtert, sondern ein PCI von < 17 Punkten. Die absolute Reduktion um mehr als 8,5 Punkten zeigte eine noch stärkere Vorhersagekraft für CCR als die Reduktion unter 25 Punkte.

5.2 Interpretation der Ergebnisse im Kontext der veröffentlichten Literatur

Diverse andere Marker wurden bereits herangezogen, um das chirurgische Outcome vorherzusagen. Hierbei wurde häufig auf Marker zurückgegriffen, die zum Therapiemonitoring eingesetzt werden, wie den Tumormarker CA-125 oder radiologische Beurteilungs-Scores, wie die RECIST 1.1-Kriterien.

Kessous et al.⁴¹ postulierten einen normalen Serum-CA-125-Wert von weniger als 30 U/ml nach NACT, um das chirurgische Ergebnis vorherzusagen. Rodriguez et al.⁴² publizierten Daten, denen zufolge Patienten mit einem präoperativen CA-125-Wert von ≤ 100 U/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit makroskopisch tumorfrei operiert werden konnten. Vasudev et al.⁴³ analysierten die Serum-CA-125-Regression während NACT und stellten fest, dass sie stark prädiktiv für eine optimale Zytoreduktion ist, aber es wurde kein klarer Grenzwert definiert, der in der täglichen Praxis einsetzbar ist. Unsere Daten zeigten, dass die CA-125-Spiegel nicht

mit der Tumorlast korrelierten, weder zum Zeitpunkt der Diagnose noch nach NACT. Die Spiegel reichten in unserem Patientinnenkollektiv von 171 IE/l bis 35,737 IE/l zum Zeitpunkt der Diagnose, welche alle im Vorfeld als nicht-operabel bei ausgeprägter Tumorlast eingestuft worden waren. Es wurde CCR bei Patientinnen mit viel höheren CA-125-Spiegeln erreicht, als die Cut-Off-Werte von Kessous⁴¹ oder Rodriguez⁴² postulierten. Daher scheinen die vorgeschlagenen Cut-off-Werte von 35 oder 100 IU/ml kein verlässlicher Cut-off-Wert für die Vorhersage von CCR zu sein.

Auch die Daten von Vasudev⁴³ konnten wir nicht reproduzieren. Gemäß unseren Daten erwies sich die Reduktion der CA-125-Spiegel nicht als signifikanter Prädiktor für das Erreichen einer CCR während IDS.

Die bislang publizierten Daten von Serum-CA-125-Werten oder -Reduktion zur Vorhersage von chirurgischem Outcome konnten wir somit nicht reproduzieren.

Absolute CA-125-Spiegel oder -Reduktion allein sollten daher nicht als einziger Prädiktor für CCR und therapeutische Entscheidungen verwendet werden.

Die statistische Auswertung der RECIST-Ergebnisse zeigte in der binär logistischen Regressionsanalyse keine Signifikanz für die abhängige Variable beziehungsweise das vorherzusagende Outcome ($p = 0,931$). Wenn man die Interpretation von CT-Scans unter den RECIST 1.1-Kriterien⁷⁶ betrachtet, ist es von großer Wichtigkeit zu berücksichtigen, dass die vom Radiologen verwendeten Zielläsionen normalerweise nicht die Läsionen sind, die für das Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit eine Rolle spielen. Die peritonealen Knoten, die radiologisch als Zielläsion verwendet werden, sind größer 10 mm. Von chirurgischer Seite aus ist aber die feinknotige, diffuse, teils konfluierende Peritonealkarzinose in der Regel der limitierende Faktor⁷⁷. Insbesondere diese kleine, aber ausgedehnte Peritonealkarzinose (< 5 mm) zeigt sich im CT nicht eindeutig und kann daher radiologisch nicht sicher beurteilt werden⁷⁸. Weiter mussten Patientinnen aus unserer RECIST-Analyse ausgeschlossen werden, da keine ausreichenden Zielläsionen, die den RECIST-Kriterien entsprachen, identifiziert werden konnten, obwohl sie zuvor mittels diagnostischer Laparoskopie als inoperabel, d.h. mit ausgedehntem Tumorbefall, eingestuft wurden. Selbst in unserer kleinen Kohorte lagen chirurgische Wirklichkeit und radiologische Interpretation mittels RECIST 1.1. damit weit auseinander.

Basierend auf unserer Studienpopulation sollten daher die RECIST-Kriterien allein nicht zur Vorhersage von makroskopischer Tumorfreiheit verwendet werden. Für Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC ist die radiologische Analyse entsprechend den RECIST 1.1.-Kriterien nicht zuverlässig anwendbar.

Der PCI-Score < 25 zum Zeitpunkt der Diagnose eines EOCs ist laut Kroll et al.⁷² ein prognostisches Instrument, um CCR beim primären Debulking vorherzusagen. Wir konnten auch während der IDS nach NACT einen signifikanten prädiktiven Wert für den PCI für makroskopische Tumorfreiheit nachweisen. Unabhängig von den PCI-Baseline-Werten, sofern diese ≥ 25 waren, erwies sich die Reduktion des PCI als starker Prädiktor für CCR.

Beim Vergleich der ROC-Kurven erwies sich die PCI-Reduktion als stärkerer Prognosefaktor als die absoluten PCI-Werte nach NACT (Abbildung 6 und Abbildung 7).

Die Verwendung eines Cut-Offs für den PCI von 17 im neoadjuvanten Setting war der empfindlichste und spezifischste Marker für CCR.

Initial nahmen wir an, dass der Grenzwert für CCR im neoadjuvanten Setting denen der Primärsituation entsprechen und ebenfalls < 25 Punkte sein würde. Wir analysierten unsere Daten daher zunächst mit dem Grenzwert von PCI < 25 unter der Fragestellung, einen Prädiktor für CCR zu finden. Unter diesen Voraussetzungen war der Prädiktor aber nicht signifikant. Wir führten daher eine ROC-Analyse durch, um die Spezifität und Sensitivität zu optimieren. Der Cut-Off zum Erreichen einer CCR ist bei der Interventionslaparotomie im primären Setting (PDS, Primary debulking surgery) und IDS demnach unterschiedlich. Dies deutet darauf hin, dass die PCI im neoadjuvanten Setting anders beurteilt werden muss als in der Primärsituation. Bei PDS ist der Cut-Off 25 PCI-Punkte, in der IDS hingegen nach unseren Daten 17.

Bei der Interpretation dieser Erkenntnis sollte unbedingt bedacht werden, dass, auch wenn der PCI zahlenmäßig identisch ist, das Ausmaß der Erkrankung unterschiedlich sein kann. Der reine Score lässt keine Aussage über die genaue Lokalisation der Läsionen zu. Daher ist es nicht unbedingt überraschend, dass der PCI-Grenzwert für CRR nach NACT niedriger ist als im primären Setting. Einige Tumorknoten bleiben aufgrund ihrer Lage auch nach NACT nicht resezierbar, wie das Beispiel der Patientin ID 5 zeigt, deren Metastase am Leberhilus trotz Ansprechens auf die NACT nicht entfernt werden konnte. Darüber hinaus ist zu beachten, dass sich Patientinnen, die sich einer NACT unterzogen haben, in der Regel in einem schlechteren Allgemeinzustand befinden als Patientinnen, die sich einem primären chirurgischen Debulking unterziehen. Dies könnte die OP-Dauer limitieren und somit chirurgische Radikalität einschränken.

5.3 Stärken und Schwächen

Es gibt bislang kein verlässliches Tool, um das chirurgische Ergebnis von makroskopischer Tumorfreiheit nach NACT im fortgeschrittenen Ovarialkarzinom vorherzusagen. Radiologische und laborchemische Ansätze wurden publiziert, allerdings können die Marker nur eingeschränkt im klinischen Alltag angewendet werden und weisen keine einheitlichen Cut-Off-Werte auf.

Bisher gibt es keine Studien, in denen der Verlauf des PCI-Scores vor und nach NACT untersucht wird. Dass der PCI sich als prädiktiver Marker für das operative Outcome für Ovarialkarzinome eignet, konnte von Kroll et al.⁷² gezeigt werden. Wir konnten nun auch nachweisen, dass der PCI sich als prädiktiver Marker für CCR nach NACT eignet.

Unsere Studie hat jedoch einige Einschränkungen. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, war die Studienkohorte recht klein, so dass unsere statistische Analyse unter Vorbehalt zu betrachten ist. Weiterhin mussten aus der kleinen Kohorte weitere Patientinnen in den Subanalysen (RECIST) ausgeschlossen werden, weil keine Zielläsionen zu bestimmen war. Das retrospektive Design unserer Studie könnte ebenfalls zu einem Selektionsbias geführt haben.

Die Erhebung des PCIs nach Sugarbaker erfordert die präzise Exploration der 13 abdominalen Regionen. Sugarbaker selbst berichtete bereits 1998, dass der PCI eine Schwachstelle habe: In Fällen, bei denen die Mesenterialwurzel befallen ist, bedeutet ein niedriger PCI-Score nicht automatisch das Erreichen von makroskopischer Tumorfreiheit. Es existieren Fälle, in denen der PCI nicht die Resektabilität widerspiegelt⁷⁹.

Auch andere problematische Regionen sind denkbar und traten teilweise in unserem Patientenpool auf. Die Pfortader, der Truncus coeliacus oder auch bestimmte Leberbereiche stellen inoperable Zonen dar, die durch den PCI nicht ausreichend abgebildet werden.

Weiterhin ist zu beachten, dass der PCI nur intraoperativ ausgewertet werden kann und somit einen weiteren operativen Eingriff für die Patientin bedeutet.

5.4 Bedeutung für die Praxis und zukünftige Forschung

Im rezidivierenden Ovarialkarzinom konnten Harter et al. zeigen, dass die Peritonealkarzinose ein Prädiktor für eine vollständige Resektion war, aber keinen Einfluss auf die Prognose hatte, wenn eine vollständige Resektion erreicht werden konnte⁷⁷. Weder Serum-CA-125-Spiegel noch radiologische Bildgebung allein sind hilfreich, um das chirurgische Ergebnis bei Patientinnen nach NACT vorherzusagen. Die Reduktion des PCI-Scores scheint ein aussagekräftigerer Prognosefaktor für CCR zu sein. Ob die Reduktion des PCI nach NACT selbst einen Einfluss auf das OS und PFS im primären Setting hat, kann anhand der aktuellen Datenlage und unserer Patientenkohorte nicht beurteilt werden. Dazu sind größere Datenerhebungen über einen längeren Beobachtungszeitraum notwendig. Wir sind uns bewusst, dass diese Annahmen auf einer kleinen Patientenkohorte basieren und größere Analysen, vorzugsweise mit Daten aus mehreren Zentren, erforderlich sind, um unsere Ergebnisse zu untermauern.

5.5 Schlussfolgerung

Der PCI-Score kann nicht nur zur Vorhersage der Operabilität bei der Erstdiagnose von Ovarialkarzinomen verwendet werden, sondern auch das operative Outcome im Rahmen der IDS nach NACT prognostizieren. Die Reduktion der PCI-Punkte durch die NACT um mehr als 9 Punkte vom Ausgangswert ist ein besserer Prädiktor für CCR als die Reduktion auf einen Wert von unter 25 Punkten. Der „optimale“ Cut-off-Wert, im Sinne einer möglichst hohen Sensitivität und Spezifität, für CCR nach NACT wäre laut unserer Kohorte 17 PCI-Punkte.

Natürlich werden Chirurgen immer mehrere Parameter zur Entscheidung über die Operabilität am offenen Abdomen heranziehen, wie z. B. den Allgemeinzustand der Patientin und die Lokalität der Tumorknoten. Der PCI-Score könnte jedoch ein nützliches Bewertungs-Tool sein, um das Ausmaß der Krankheit zu objektivieren und zu vergleichen sowie das chirurgische Ergebnis zum Zeitpunkt des IDS vorherzusagen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 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
- 2 Ulrich UA (Hrsg. . Gynäkologische Onkologie für Klinik und Praxis. De Gruyter, 2021.
- 3 Querleu D, Planchamp F, Chiva L, *et al.* European society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2017; **27**: 1534–42.
- 4 Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2022; : 1–161.
- 5 Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 3460–73.
- 6 Vergote I, Coens C, Nankivell M, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 1680–7.
- 7 du Bois A, Quinn M, Thigpen T, *et al.* 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCO 2004). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005; **16 Suppl 8**: viii7–12.
- 8 Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkol* 2019; **25**: 92–8.
- 9 Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; **177**: 1053–64.
- 10 Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact, 3. Auflage. Thieme, 2006.
- 11 Meerpohl HG, Pfeleiderer A, Profous CZ. Das Ovarialkarzinom: 1 Tumorbiologie, Screening, Staging. Springer Berlin Heidelberg, 2013 <https://books.google.de/books?id=j4mjBgAAQBAJ>.
- 12 Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021; **155**: 61–85.
- 13 Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; **40**: 103–6.
- 14 Bischoff J, Schünemann H. Zerebrale Metastasierung beim Ovarialkarzinom - Ein

- Fallbericht TT - Cerebral Metastases in Epithelial Ovarian Carcinoma - A Case Report. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1997; **57**: 361–3.
- 15 Rau B, Piso P, Königsrainer A. Peritoneale Tumoren und Metastasen. Springer, 2018.
 - 16 Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, *et al.* ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2021; **31**: 961–82.
 - 17 Jacquet P, Sugarbaker P. Current methodologics for clinical assesment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; **15**: 49–57.
 - 18 Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, *et al.* Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 284–96.
 - 19 Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)* 2007; **369**: 1703–10.
 - 20 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. *Lancet (London, England)* 2008; **371**: 303–14.
 - 21 Hanley GE, Pearce CL, Talhouk A, *et al.* Outcomes From Opportunistic Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. *JAMA Netw open* 2022; **5**: e2147343.
 - 22 Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; **305**: 2304–10.
 - 23 King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; **302**: 643–6.
 - 24 Couch FJ, Wang X, McGuffog L, *et al.* Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS Genet* 2013; **9**: e1003212.
 - 25 van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, *et al.* Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 230–40.
 - 26 Vergote I, Tropé CG, Amant F, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 943–53.
 - 27 Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; **101**: 142–6.
 - 28 van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, *et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research

- and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; **332**: 629–34.
- 29 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 Ovarialkarzi. *Cancer* 2009; **115**: 1234–44.
- 30 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; **2011**: CD007565.
- 31 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.
- 32 Narasimhulu DM, Kumar A, Weaver AL, Langstraat CL, Cliby WA. Less guessing, more evidence in identifying patients least fit for cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: A triage algorithm to individualize surgical management. *Gynecol Oncol* 2020; **157**: 572–7.
- 33 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. *Lancet (London, England)* 2015; **386**: 249–57.
- 34 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 Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2019; **29**: 1327–31.
- 35 Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2012; **2012**: CD005343.
- 36 du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzin. *Cancer* 2009; **115**: 1234–44.
- 37 Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: Relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006; **100**: 33–7.
- 38 Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010; **21**: 75–80.
- 39 Fagotti A, Gallotta V, Romano F, *et al.* Peritoneal carcinosis of ovarian origin. *World J Gastrointest Oncol* 2010; **2**: 102–8.

- 40 Vallius T, Hynninen J, Auranen A, *et al.* Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2014; **35**: 12389–95.
- 41 Kessous R, Wissing MD, Piedimonte S, *et al.* CA-125 reduction during neoadjuvant chemotherapy is associated with success of cytoreductive surgery and outcome of patients with advanced high-grade ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; **99**: 933–40.
- 42 Rodriguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, *et al.* Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012; **125**: 362–6.
- 43 Vasudev NS, Trigonis I, Cairns DA, *et al.* The prognostic and predictive value of CA-125 regression during neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian or primary peritoneal carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **284**: 221–7.
- 44 Le T, Faught W, Hopkins L, Fung-Kee-Fung M. Importance of CA125 normalization during neoadjuvant chemotherapy followed by planned delayed surgical debulking in patients with epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC* 2008; **30**: 665–70.
- 45 Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1995; **165**: 875–8.
- 46 Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; **101**: 346–52.
- 47 Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, *et al.* A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; **89**: 1532–40.
- 48 Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1993; **11**: 166–72.
- 49 Qayyum A, Coakley F V, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; **96**: 301–6.
- 50 Espada M, Garcia-Flores JR, Jimenez M, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of

- suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2013; **23**: 2636–42.
- 51 Gemer O, Gdalevich M, Ravid M, *et al.* A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; **35**: 1109–12.
- 52 Axtell A, Lee M, Bristow R, *et al.* Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 384–9.
- 53 Bregar A, Mojtahed A, Kilcoyne A, *et al.* CT prediction of surgical outcome in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2019; **152**: 568–73.
- 54 Asp M, Malander S, Wallengren N-O, *et al.* The role of computed tomography in the assessment of tumour extent and the risk of residual disease after upfront surgery in advanced ovarian cancer (AOC). *Arch Gynecol Obstet* 2022; published online March. DOI:10.1007/s00404-022-06466-8.
- 55 Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van Den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *Am J Roentgenol* 2010; **195**: 281–9.
- 56 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.
- 57 Bruhn HD, Fölsch UR, Schäfer H. *Labormedizin. Indikationen, Methodik und Laborwerte. Pathophysiologie und Klinik*, 2. Schattauer, 2008.
- 58 Simmons AR, Baggerly K, Bast RC. The emerging role of HE4 in the evaluation of epithelial Ovarian and endometrial carcinomas. *Oncol (United States)* 2013; **27**: 548–56.
- 59 Reiter MJ, Costello JE, Schwoppe RB, Lisanti CJ, Osswald MB. Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation. *J Comput Assist Tomogr* 2015; **39**: 825–34.
- 60 Jacobs I, Bast RCJ. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; **4**: 1–12.
- 61 Yoneoka Y, Ishikawa M, Uehara T, *et al.* Treatment strategies for patients with advanced ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: interval debulking surgery or additional chemotherapy? *J Gynecol Oncol* 2019; **30**: e81.
- 62 Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, *et al.* The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; **63**: 3695–700.
- 63 Molina R, Escudero JM, Augé JM, *et al.* HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer:

- comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 2011; **32**: 1087–95.
- 64 Braicu EI, Fotopoulou C, van Gorp T, *et al.* Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: Results from the OVCAD study. *Gynecol Oncol* 2012; **128**: 245–51.
- 65 Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; **33**: 382–90.
- 66 Böhm S, Faruqi A, Said I, *et al.* Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015; **33**: 2457–63.
- 67 Cohen PA, Powell A, Böhm S, *et al.* Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol* 2019; **154**: 441–8.
- 68 Coghlan E, Meniawy TM, Munro A, *et al.* Prognostic Role of Histological Tumor Regression in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for High-Grade Serous Tubo-ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2017; **27**: 708–13.
- 69 Michaan N, Chong WY, Han NY, Lim MC, Park SY. Prognostic Value of Pathologic Chemotherapy Response Score in Patients With Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2018; **28**: 1676 LP – 1682.
- 70 Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, *et al.* Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2011; **37**: 148–54.
- 71 Yonemura Y, Tsukiyama G, Miyata R, *et al.* Indication of peritonectomy for peritoneal dissemination. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; **37**: 2306–11.
- 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.
- 73 Bhatt A, Rousset P, Benzerdjeb N, *et al.* Clinical and Radiologic Predictors of a Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Colorectal Peritoneal Metastases: Results of a Prospective Multi-center Study. *Ann Surg Oncol* 2021; **28**: 3840–9.

- 74 Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; **3**: 32–5.
- 75 Harter P, Sehouli J, Vergote I, *et al.* Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2021; **385**: 2123–31.
- 76 Bogani G, Matteucci L, Tamberi S, *et al.* RECIST 1.1 criteria predict recurrence-free survival in advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; **237**: 93–9.
- 77 Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, *et al.* Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; **16**: 1324–30.
- 78 Diop AD, Fontarensky M, Montoriol P-F, Da Ines D. CT imaging of peritoneal carcinomatosis and its mimics. *Diagn Interv Imaging* 2014; **95**: 861–72.
- 79 Sugarbaker P. Current Indications for Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy. In: Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. A manual for physicians and nurses. Grand Rapids. The Ludann Company, 1998: 26.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Punkteverteilung zur Erhebung des Peritonealkarzinose-Index (PCI) – Eigene Darstellung abgewandelt nach Sugarbaker ¹⁷	21
Abbildung 2 – Flow-chart Einschlussprozess.....	24
Abbildung 3 – Erfolgte CCR während der der IDS je nach RECIST-Beurteilung.....	28
Abbildung 4 – Tumormarker Serum-CA-125 in IU/l der einzelnen Patientinnen vor und nach NACT (logarithmische Skala).....	29
Abbildung 5 – Verteilung des PCI vor und nach NACT.....	30
Abbildung 6 – ROC: PCI nach NACT für nicht erfolgte CCR (non-CCR).....	31
Abbildung 7 – ROC: PCI-Reduktion für CCR.....	31

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - TNM- und FIGO Klassifikation ⁴	13
Tabelle 2 - Charakteristika der Patientinnen.....	26
Tabelle 3 - Statistische Ergebnisse (* negative Reduktion = Erhöhung des Serum-CA-125-Levels).....	27

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Rawert FL, Luengas-Würzinger V, Claßen-Gräfin von Spee S, Baransi S, Schuler E, Carrizo K, Dizdar A, Mallmann P, Lampe B. The importance of the Peritoneal Cancer Index (PCI) to predict surgical outcome after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet. 2022 Mar 31. doi: 10.1007/s00404-022-06527-y. Epub ahead of print. PMID: 35357582.