


Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer



**Upstaging nach primär laparoskopischem Staging bei frühen ovariellen
Neoplasien: Eine retrospektive, multizentrische Analyse**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2022

vorgelegt von: Pauline Ramisch, geb. Mertke
geboren am: 16.03.1994 in Köln

„Freude ist die Essenz des Erfolgs.“

*für meine Eltern und meinen Bruder Maxim
und für Tizian, meinen Ehemann
in tiefer Dankbarkeit*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Zusammenfassung.....	10
1.1 Zusammenfassung.....	10
1.2 Summary	12
2 Einleitung	14
2.1 Ovarielle Neoplasien: Definition und Epidemiologie	14
2.2 Diagnostik und Therapie der ovariellen Neoplasie	16
2.2.1 Diagnostik	16
2.2.2 Therapie	16
2.2.2.1 Operative Therapie	16
2.2.2.2 Systemische Therapie	17
2.3 Stadieneinteilung nach FIGO.....	18
2.3.1 Frühe ovarielle Neoplasien	20
2.3.2 FIGO-Stadium IC	20
2.3.3 Repräsentation der Tumorrhypothese in der FIGO Klassifikation	20
2.4 Rolle der Laparoskopie in der Diagnostik und Therapie der ovariellen Neoplasie.....	21
2.4.1 Laparoskopie und ovarielle Neoplasien	22
2.4.2 Upstaging	23
2.5 Fragestellung und Zielsetzung.....	24
3 Material und Methodik	25
3.1 Design der multizentrischen retrospektiven Analyse	25
3.2 Studienpopulation	25
3.2.1 Patientenkollektiv	25
3.2.2 Einschlusskriterien	26
3.2.3 Ausschlusskriterien	26
3.3 Datenbank	27
3.4 Untersuchungsparameter.....	27
3.4.1 Patientencharakteristika.....	27

	Inhaltsverzeichnis
3.4.2 Tumorcharakteristika.....	27
3.4.3 Adjuvante Therapie	28
3.4.4 Perioperative Parameter	28
3.4.4.1 ASA-Status	28
3.4.4.2 Voroperations-Score.....	28
3.4.4.3 Operationsdaten	29
3.4.4.4 Intraoperative Komplikationen	30
3.4.4.5 Postoperative Komplikationen	30
3.4.4.6 Postoperative Verweildauer.....	31
3.4.4.7 Blutverlust.....	31
3.4.5 Upstaging	31
3.4.6 Intraoperative Tumorrhuptur	32
3.4.7 Follow-Up	32
3.5 Statistische Analyse.....	32
4 Ergebnisse	34
4.1 Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv.....	34
4.1.1 Patientencharakteristika.....	34
4.1.2 Tumorcharakteristika.....	34
4.1.3 Staging-Parameter und adjuvante Therapie	36
4.1.4 Perioperative Parameter	36
4.1.4.1 ASA-Status und Voroperations-Score	36
4.1.4.2 Primäres operatives Staging per Laparoskopie.....	37
4.1.4.3 Komplettierungs-Operation.....	38
4.1.4.4 Intraoperative Komplikationen	39
4.1.4.5 Postoperative Komplikationen	39
4.1.5 Upstaging	40
4.1.5.1 Infiltrate.....	40
4.1.5.2 Positive Spülzytologie.....	41
4.1.5.3 Intraoperative Tumorrhuptur.....	41
4.1.5.4 Lymphknotenbefall	41
4.1.5.5 Änderung des FIGO-Stadiums	41
4.1.6 Follow-Up und onkologisches Outcome.....	42
4.2 Statistischer Vergleich Kein Upstaging vs. Upstaging	45
4.2.1 Patientencharakteristika.....	45
4.2.2 Tumorcharakteristika.....	45

	Inhaltsverzeichnis	
4.2.2.1	Tumorentität	46
4.2.2.2	Tumorlokalisation	46
4.2.2.3	Histologie	47
4.2.2.4	Verteilung FIGO-Stadien	47
4.2.2.5	Grading	48
4.2.2.6	Nodal-Status	49
4.2.3	Staging-Parameter und adjuvante Therapie	49
4.2.4	Perioperative Parameter	50
4.2.4.1	ASA-Status und Voroperations-Score	50
4.2.4.2	Primäre Staging-Operation per Laparoskopie	50
4.2.4.3	Komplettierungs-Operation	52
4.2.4.4	Intraoperative Komplikationen	53
4.2.4.5	Postoperative Komplikationen	54
4.2.5	Follow-Up und onkologisches Outcome	54
4.3	Überleben	56
4.3.1	Rezidiv-freies Überleben	56
4.3.2	Gesamtüberleben	58
4.3.3	Rezidiv-freies Überleben FIGO-Stadium IA vs. IC1	60
4.4	Binär logistische Regression	61
4.4.1	Univariate Analyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging	61
4.4.2	Multiple Analyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging	62
5	Diskussion	64
5.1	Upstaging	65
5.1.1	Häufigkeit	65
5.1.2	Ursachen	67
5.1.3	Infiltrate kontralaterales Ovar	67
5.1.4	Infiltrate ipsilaterale Ovarkapsel	67
5.1.5	Positive Spülzytologie	67
5.1.6	Infiltrate Peritoneum	68
5.1.7	Intraoperative Tumorrhuptur	69
5.1.8	Positiver Lymphknotenstatus	70
5.2	Unabhängige Faktoren assoziiert mit Upstaging	71
5.2.1	Verwendung eines Bergebeutels	72
5.3	Einfluss des Upstagings auf das Therapieregime und onkologische Outcome	73

Inhaltsverzeichnis

5.3.1 Einfluss der intraoperativen Tumorrhypothese auf das Überleben	73
5.4 Klinische Implikation.....	74
5.5 Limitationen	75
5.6 Ausblick.....	75
6 Literaturverzeichnis	76
7 Publikationen und Kongressbeiträge.....	84
8 Danksagung.....	86
9 Lebenslauf	88

Abkürzungsverzeichnis

AE	Appendektomie
AGE	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASA	American Society of Anesthesiology
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer
CA	Karzinom
CT	Computertomographie
DFS	disease-free survival, Rezidiv-freies Überleben
EK	Erythrozytenkonzentrat
EOC	epitheliales Ovarialkarzinom
ESGO	European Society of Gynaecologic Oncology
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
HE	Hysterektomie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases-10
INCa	Institut national du cancer
KST	Keimstrang-Stroma-Tumor
KUS-Gruppe	Kein-Upstaging-Gruppe
LAP	Längsschnittlaparotomie
LNE	Lymphonodektomie
LSK	Laparoskopie
OS	overall survival, Gesamtüberleben
P .M.	Pauline Mertke
PE	Probeentnahme
SOE	Salpingoophorektomie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
UICC	Union for International Cancer Control
US-Gruppe	Upstaging-Gruppe
Vor-OP-Score	Voroperations-Score
WHO	world health organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für Eierstockkrebs in Deutschland [75].....	14
Abbildung 2:	Relatives 5-Jahres-Überleben für Eierstockkrebs nach Tumorstadium [75].....	15
Abbildung 3:	FIGO- und TNM-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms [53]	19
Abbildung 4:	Flussdiagramm Patientenauswahl.....	26
Abbildung 5:	ASA-Klassifikation	28
Abbildung 6:	Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo	31
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Kurve Rezidiv-freies Überleben Gesamtkohorte	43
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Gesamtkohorte.....	44
Abbildung 9:	Tumorlokalisation Kein Upstaging vs. Upstaging	46
Abbildung 10:	Rezidiv-freies Überleben über den gesamten Beobachtungszeitraum Kein Upstaging vs. Upstaging.....	56
Abbildung 11:	3-Jahres Rezidiv-freies Überleben Kein Upstaging vs. Upstaging	57
Abbildung 12:	5-Jahres Rezidiv-freies Überleben Kein Upstaging vs. Upstaging	57
Abbildung 13:	Gesamtüberleben über den gesamten Beobachtungszeitraum Kein Upstaging vs. Upstaging	58
Abbildung 14:	3-Jahres Gesamtüberleben Kein Upstaging vs. Upstaging	59
Abbildung 15:	5-Jahres Gesamtüberleben Kein Upstaging vs. Upstaging	59
Abbildung 16:	Rezidiv-freies Überleben nach FIGO-Stadien	60
Abbildung 17:	Überlebenszeitanalyse FIGO-Stadium IA vs. IC1.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientencharakteristika der Gesamtkohorte.....	34
Tabelle 2:	Tumorcharakteristika der Gesamtkohorte	35
Tabelle 3:	Staging-Parameter und adjuvante Therapie Gesamtkohorte	36
Tabelle 4:	ASA-Klassifikation und Vor-OP-Score der Gesamtkohorte	37
Tabelle 5:	Primäres Staging per LSK der Gesamtkohorte	38
Tabelle 6:	Komplettierungsoperation der Gesamtkohorte	39
Tabelle 7:	Intraoperative Komplikationen der Gesamtkohorte	39
Tabelle 8:	Postoperative Komplikationen der Gesamtkohorte	40
Tabelle 9:	Upstaging in der Gesamtkohorte	40
Tabelle 10:	Änderung des FIGO-Stadiums nach Upstaging	42
Tabelle 11:	Follow-Up und onkologisches Outcome der Gesamtkohorte	43
Tabelle 12:	Patientencharakteristika Kein Upstaging vs. Upstaging	45
Tabelle 13:	Tumorentität Kein Upstaging vs. Upstaging	46
Tabelle 14:	Tumorhistologie Kein Upstaging vs. Upstaging	47
Tabelle 15:	Primäre und finale Einteilung nach FIGO Kein Upstaging vs. Upstaging	48
Tabelle 16:	Tumorgrading Kein Upstaging vs. Upstaging	49
Tabelle 17:	Nodal-Status Kein Upstaging vs. Upstaging.....	49
Tabelle 18:	Staging-Parameter und adjuvante Therapie Kein Upstaging vs. Upstaging.....	50
Tabelle 19:	ASA-Klassifikation und Vor-OP-Score Kein Upstaging vs. Upstaging.....	50
Tabelle 20:	Primäre Staging-Operation per Laparoskopie Kein Upstaging vs. Upstaging.....	52
Tabelle 21:	Komplettierungs-Operation Kein Upstaging vs. Upstaging.....	53
Tabelle 22:	Intraoperative Komplikationen Kein Upstaging vs. Upstaging	54
Tabelle 23:	Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation Kein Upstaging vs. Upstaging.....	54
Tabelle 24:	Follow-Up und onkologisches Outcome Kein Upstaging vs. Upstaging	55
Tabelle 25:	Rezidiv-freies Überleben Kein Upstaging vs. Upstaging	56
Tabelle 26:	Gesamtüberleben Kein Upstaging vs. Upstaging	58
Tabelle 27:	Univariate Regressionsanalyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging.....	62
Tabelle 28:	Multiple Regressionsanalyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging.....	63

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Die Laparoskopie findet in der leitliniengerechten Therapie ovarieller Neoplasien bislang keinen festen Platz. Dennoch sind insbesondere frühe ovarielle Malignome (FIGO-Stadium I und II) häufig Zufallsbefunde im Rahmen von diagnostischen Laparoskopien oder Laparoskopien bei präoperativem Verdacht auf benigne Operationsindikationen. Inwieweit das initiale Staging einer im Rahmen eines minimal-invasiven Eingriffs akzentuell entdeckten frühen ovariellen Neoplasie mit dem finalen FIGO-Stadium nach leitliniengerechter Operation übereinstimmt, beziehungsweise wie häufig es nach zweiter Operation zu einem Upstaging kommt, wird international kritisch diskutiert. Auf Grundlage der aktuellen Studienlage lässt sich diese Fragestellung nicht suffizient beantworten. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es daher, die Genauigkeit des laparoskopischen Stagings von frühen ovariellen Neoplasien in Hinblick auf das endgültige FIGO-Stadium zu bewerten.

Hierfür wurden alle Patientinnen, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2018 an einem der Studienzentren aufgrund von früher ovarieller Neoplasie behandelt wurden, in diese retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie eingeschlossen. Teilnehmende Zentren waren gynäkologische Krebszentren mit großer Expertise im Bereich der minimal-invasiven Chirurgie. Einschlusskriterien waren eine initiale Staging-Laparoskopie, eine zweite stadiengerechte Operation zur Vervollständigung der Behandlung sowie vollständige Follow-Up-Daten. Klinische Daten und Follow-Up-Daten wurden aus den Krankenakten der Patientinnen abstrahiert, erhoben und statistisch analysiert. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde auf Normalverteilung geprüft. Für quantitative Daten wurden Median und Spannweiten berechnet, für kategoriale Merkmale absolute und relative Häufigkeiten. Für die Berechnung auf statistische Signifikanz wurden je nach Art sowie Verteilung der Merkmale der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher beziehungsweise der t-Test für unverbundene Stichproben und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Rate an Upstaging sowie die unterschiedlichen Ursachen wurden analysiert und bewertet. Eine multivariate Analyse in Hinblick auf Faktoren, welche mit einer erhöhten Rate an Upstaging assoziiert waren, wurde mittels binär logistischer Regression durchgeführt. Überlebensdaten (Rezidiv-freies und Gesamtüberleben) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode sowie des Log-Rank-Tests in Zusammenhang mit Upstaging untersucht.

Von 3008 primär identifizierten Patientinnen wurden insgesamt 198 Patientinnen in die endgültige Analyse eingeschlossen. 1433 Patientinnen wurden wegen benigner Ovarialläsion, 318 wegen Borderline-Tumor, 1109 wegen fortgeschrittenem Ovarialtumor (FIGO-Stadium III oder IV), 135 wegen primärer Operation mittels Laparotomie, zehn wegen fehlender Komplettierungs-Operation und drei wegen fehlender Daten hinsichtlich eines Upstagings ausgeschlossen. Bei 125 von 198 (63 %) Patientinnen war das primäre laparoskopische

Staging konkordant mit dem endgültigen Staging. In 73 (37 %) Fällen kam es nach der zweiten Operation zu einem Upstaging. Gründe für das Upstaging waren Infiltrate des kontralateralen Ovars (n = 1, 1 %), Durchbruch der ipsilateralen Ovarkapsel (n = 3, 4 %), eine positive Spülzytologie (n = 3, 4 %), peritoneale Infiltrate (n = 14, 19 %), intraoperative Tumorruptur (n = 24, 34 %) sowie positiver Lymphknotenbefall (n = 28, 38 %).

14 Fälle (19 %) wurden aus Stadium I in das Stadium II, insgesamt 28 Fälle (38 %) aus den Stadien I-II in das Stadium III und 31 Fälle (43 %) wurden innerhalb des FIGO-Stadium I „upgestaged“.

Hinsichtlich der onkologischen Sicherheit zeigte sich in der Upstaging-Gruppe im Vergleich zur Kein-Upstaging-Gruppe ein statistisch signifikant niedrigeres Rezidiv-freies Überleben nach drei (88 % vs. 61 %; $p \leq 0,01$) und fünf Jahren (85 % vs. 59 %; $p \leq 0,01$) sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum (88 % vs. 70 %; $p \leq 0,01$). Der Vergleich des Gesamtüberlebens zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (91 % vs. 86 %; $p = 0,45$).

Als unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Upstaging wurden durch die multivariable Analyse der beidseitige Adnexbefall (OR 3,13; KI 95 % 1,32 - 7,45; $p \leq 0,01$) und die Verwendung eines Bergebeutels (OR 0,53; KI 95 % 0,28 - 1,0; $p = 0,04$) identifiziert.

Das laparoskopische Staging bei frühen ovariellen Neoplasien, durchgeführt von erfahrenen onkologischen Chirurgen mit Expertise in der minimal-invasiven Chirurgie, wies in diesem Kollektiv eine ausreichende Genauigkeit auf. In 37 % der Fälle kam es zu Upstaging, insbesondere durch intraoperative Tumorruptur (34 %) sowie positiven Lymphknotenbefall (38 %). Das Upstaging wirkte sich auf das Rezidiv-freie Überleben jedoch nicht auf das Gesamtüberleben aus. Weitere Untersuchungen, insbesondere mit längerer Follow-Up Periode, sind notwendig, um belastbare Aussagen zur onkologischen Sicherheit des laparoskopischen Stagings machen zu können.

1.2 Summary

Laparoscopy has not yet been firmly established in guideline-based therapy for ovarian neoplasia. However, especially early ovarian neoplasia (FIGO stage I and II) are frequently incidental findings during diagnostic laparoscopies or laparoscopies for preoperatively suspected benign surgical indications. The extent to which the initial staging of an early ovarian neoplasia discovered during minimally invasive surgery corresponds to the final FIGO stage after guideline-based surgery, and how often an upstaging occurs after a second operation, is the subject of critical international debate. Based on current studies, this question cannot be answered sufficiently.

Therefore, the aim of this retrospective study was to evaluate the accuracy of laparoscopic staging of early ovarian cancer regarding the final FIGO stage.

For this purpose, all patients treated for early ovarian neoplasia at one of the study centers between January 2008 and December 2018 were included in this retrospective multicenter observational study. Participating centers were gynecologic cancer centers with significant expertise in minimally invasive surgery. Inclusion criteria were initial staging laparoscopy without preoperative suspicion of advanced malignancy, stage-appropriate surgery to complete treatment, and complete follow-up data. Clinical and follow-up data were abstracted from patients' medical records, collected, and statistically analyzed. Kolmogorov-Smirnov test was used to test for normal distribution. Median and ranges were calculated for quantitative data, and absolute and relative frequencies were calculated for categorical data. Depending on the type of data and the distribution the chi-square test and Fisher's exact test or the t-test for unconnected samples and the Mann-Whitney-U-test were used for the calculation of statistical significance. The rate of upstaging and the different causes were analyzed and evaluated. Multivariate analysis for factors associated with increased rates of upstaging was performed using binary logistic regression. Survival data (disease-free and overall survival) in relation to upstaging were analyzed using the Kaplan-Meier method and the log-rank test.

Of 3008 primarily identified patients, a total of 198 patients were included in the final analysis. 1433 patients were excluded because of benign ovarian lesions, 318 because of borderline tumor, 1109 because of advanced ovarian malignancy (FIGO stage III or IV), 135 because of primary surgery by laparotomy, ten because of lack of completion surgery, and three because of missing data regarding upstaging. In 125 of 198 (63 %) patients, primary laparoscopic staging was concordant with definitive staging. In 73 (37 %) cases, upstaging was necessary after the second operation. Reasons for upstaging included infiltrates of the contralateral ovary ($n = 1$, 1 %), breakthrough of the ipsilateral ovarian capsule ($n = 3$, 4 %), positive irrigated cytology ($n = 3$, 4 %), peritoneal infiltrates ($n = 14$, 19 %), intraoperative tumor rupture ($n = 24$, 34 %), and positive lymph node involvement ($n = 28$, 38 %).

Fourteen cases (19%) were "upstaged" from stage I to stage II, a total of 28 cases (38%) were "upstaged" from stages I-II to stage III, and 31 cases (43%) were "upstaged" within FIGO stage I.

Regarding oncologic safety, the upstaging group showed statistically significant lower disease-free survival at three (88 % vs. 61 %, $p \leq 0.01$) and five years (85 % vs. 59 %, $p \leq 0.01$), compared with the no-upstaging group as well as over the entire observation period (88 % vs. 70 %, $p \leq 0.01$). Comparison of overall survival showed no statistically significant differences between the two groups (91 % vs. 86 %, $p = 0.45$).

Independent factors influencing upstaging identified by multivariable analysis were bilateral adnexal involvement (OR 3.13; CI 95% 1.32 - 7.45; $p \leq 0.01$) and use of a salvage bag (OR 0.53; CI 95% 0.28 - 1.0; $p = 0.04$).

Laparoscopic staging for early ovarian neoplasia, performed by experienced oncologic surgeons with expertise in minimally invasive surgery, demonstrated adequate accuracy in this collective. Upstaging occurred in 37 % of cases, particularly due to intraoperative tumor rupture (34 %) as well as positive lymph node involvement (38 %). Upstaging affected recurrence-free survival but not overall survival. Further studies, especially with a longer follow-up period, are necessary to make reliable statements on the oncological safety of laparoscopic staging.

2 Einleitung

2.1 Ovarielle Neoplasien: Definition und Epidemiologie

Die ovarielle Neoplasie ist ein Oberbegriff für alle malignen Erkrankungen, die von den Eierstöcken ausgehen. Zurückführend auf die Anatomie des Ovars unterscheidet man je nach entarteter Zellart eine heterogene Gruppe von Neoplasien. Dazu zählen das epitheliale Ovarialkarzinom (ca. 90 %), die Keimstrang-Stroma-Tumoren (KST) (ca. 1-2 %) und die Keimzelltumoren (ca. 3 %). Häufigster histologischer Subtyp ist das seröse epitheliale Adenokarzinom [70]. Mit einer Inzidenz von 7350 Neuerkrankungen (3,2 % aller Krebsneuerkrankungen) stellte das ovarielle Malignom 2016 in Deutschland die achthäufigste Krebsform und mit 5,2 % aller Krebssterbefälle die fünfhäufigste Krebstodesursache bei Frauen dar [75]. Weltweit ist der maligne Ovarialtumor die achthäufigste Krebsart und die siebthäufigste Krebstodesursache [11]. Unter gynäkologischen Malignomen stellt die ovarielle Neoplasie nach dem Mammakarzinom und dem Endometriumkarzinom den dritthäufigsten Tumor dar und ist dabei die letalste gynäkologische Krebsentität [75].

Ovarielle Neoplasien betreffen grundsätzlich Frauen aller Altersgruppen [8]. Die Lebenszeitprävalenz von Frauen für Eierstockkrebs beträgt 1,3 %. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter und liegt im Mittel bei 68 Jahren [75].

Trotz sinkender Inzidenz- und Sterberaten (vgl. Abbildung 1) sowie stetigem Therapiefortschritt liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Deutschland derzeit über alle Stadien gemittelt bei circa 43 %. Ursächlich hierfür ist insbesondere die hohe Rate an Erstdiagnosen in fortgeschrittenem Stadium. Drei Viertel der Patientinnen werden erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Nur ein Viertel der Patientinnen erhält die Diagnose in einem frühen Tumorstadium (18 % Stadium I, 6 % Stadium II), dann jedoch mit wesentlich besseren Überlebenschancen (vgl. Abbildung 2) [75].

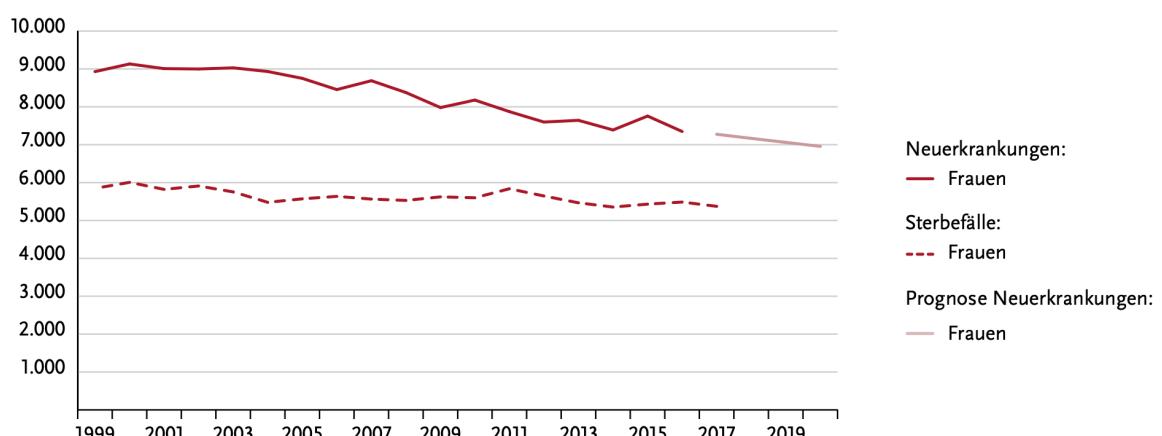


Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für Eierstockkrebs in Deutschland [75]

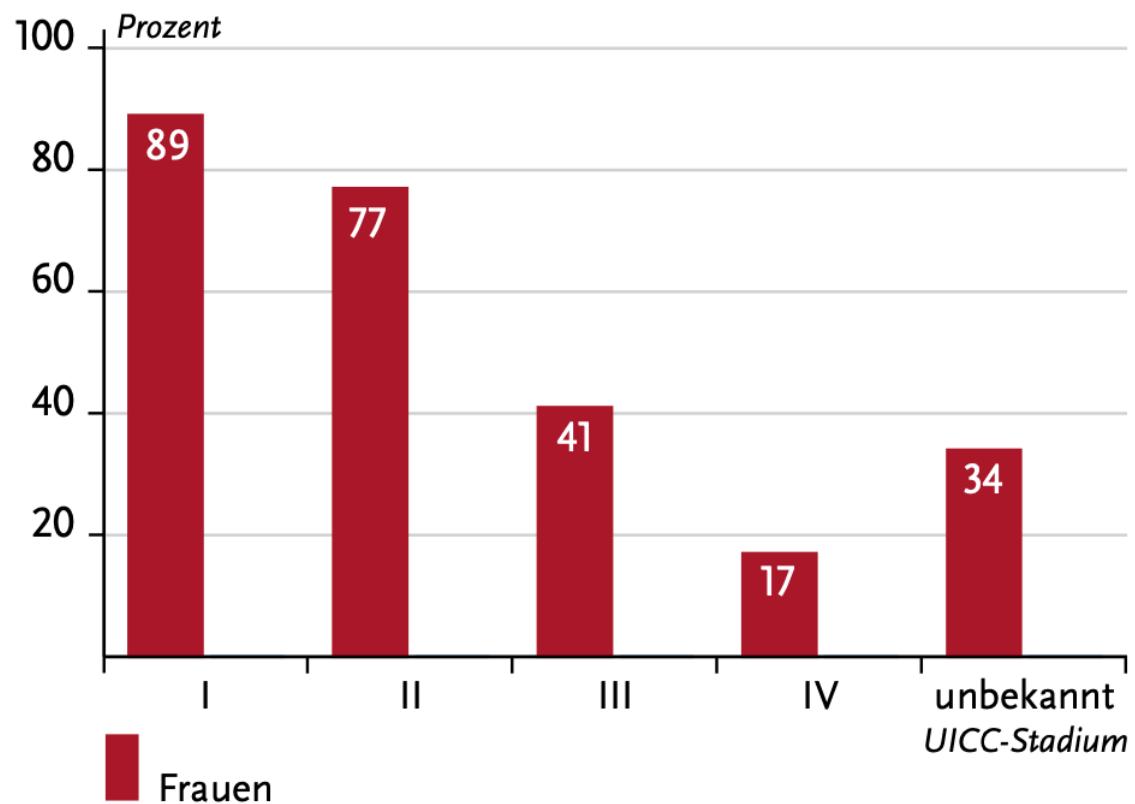


Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben für Eierstockkrebs nach Tumorstadium [75]

2.2 Diagnostik und Therapie der ovariellen Neoplasie

Das im Folgenden beschriebene diagnostische und therapeutische Vorgehen beruht auf Empfehlungen der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren [52].

2.2.1 Diagnostik

Die Diagnose eines ovariellen Malignoms erfolgt aufgrund unspezifischer, spät auftretender Symptome sowie fehlender effektiver Früherkennungs-Maßnahmen meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von circa 43 % geht die ovarielle Neoplasie dementsprechend mit einer schlechten Prognose einher. Zu den häufig beschriebenen, jedoch wenig charakteristischen, Beschwerden zählen Völlegefühl, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Bauchumfangsvermehrung sowie ein verändertes Miktion- und Defäkationsverhalten [7]. Ein Früherkennungs-Screening wurde für Ovarialtumore bislang nicht etabliert. Dies liegt zum einen an der niedrigen Inzidenz der Erkrankung und zum anderen daran, dass eine Senkung der Mortalität durch regelmäßiges Screening im Vergleich zur generellen gynäkologischen Vorsorge bislang nicht nachgewiesen werden konnte [12]. Folgende Methoden werden heutzutage zur Verdachtsabklärung und Diagnostik einer ovariellen Neoplasie eingesetzt: Neben ausführlicher Anamnese erfolgt zunächst eine gynäkologisch-körperliche Untersuchung mit Spiegeleinstellung und bimanueller Tastuntersuchung zur Beurteilung von Uterus und Adnexen. Als erste apparative diagnostische Maßnahme erfolgt ein transvaginaler Ultraschall. Als weitere bildgebende Verfahren schließen sich die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) an. Sie werden zur differentialdiagnostischen Abklärung und/oder zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet. Letztlich kann die endgültige Diagnose einer ovariellen Neoplasie nur durch operatives Staging und histopathologische Gewebesicherung und -aufarbeitung erfolgen [52].

2.2.2 Therapie

Die Therapie der ovariellen Neoplasie besteht im Wesentlichen aus zwei Säulen. Die erste Säule stellt die operative Entfernung des Tumors dar, gefolgt von der systemischen Therapie als zweite Säule.

2.2.2.1 Operative Therapie

Ziele der Primäroperation beim malignen Ovarialtumor sind Diagnosesicherung, Tumorstaging und maximale Zytoreduktion im Sinne einer vollständigen Entfernung des Tumors und vorhandener Tumorherde (R0-Resektion). Die Prognose der ovariellen Neoplasie ist dabei maßgeblich abhängig vom postoperativ verbleibenden Tumorrest. Patientinnen mit

komplettem chirurgischen Staging zeigen sowohl ein längeres Gesamtüberleben (OS, overall survival) als auch Rezidiv-freies Überleben (DFS, disease-free survival) [23,46].

Das operative Staging erfolgt per Längsschnittlaparotomie (LAP) zur optimalen Exploration, Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle und der intraabdominellen Organe. Dabei werden folgende Strukturen beurteilt: die Zwerchfellkuppen beidseits, die Leber, die Gallenblase, die Milz, der Magen, das Pankreas, die Nieren, das Omentum majus und minus, der Dünndarm, die Mesenterialwurzel, die parakolischen Rinnen beidseits, der Dickdarm, die paraaortalen und pelvinen Lymphknoten (LK), die Adnexe beidseits, der Uterus und das Beckenperitoneum.

Es folgt die Entnahme von Aszites oder Peritoneal-Spülflüssigkeit, die Hysterektomie (HE) mit beidseitiger Adnexitomie, mindestens eine infrakolische Omentektomie, Peritonealbiopsien aus allen suspekten Arealen beziehungsweise systematische Peritonealbiopsien aus dem Douglas'schen Raum, dem Blasenperitoneum, den Beckenwänden beidseits, den parakolischen Rinnen beidseits und den Zwerchfellkuppen beidseits. Bei muzinösem oder nicht bekanntem Typ erfolgt zusätzlich die Appendektomie (AE). Bei frühen ovariellen Neoplasien der FIGO-Stadien I und II beziehungsweise bei zu erreichender R0-Resektion des Tumors erfolgt zusätzlich die systematische, beidseitige pelvine und paraaortale Lymphadenektomie [52].

Beim fortgeschrittenen ovariellen Neoplasien besteht das Ziel der Operation in einer möglichst radikalen Zytoreduktion und dem Erreichen einer makroskopischen Tumorfreiheit [6]. Je nach Tumorinfiltration sind dazu ausgedehnte Tumor-Debulking-Operationen nötig. Falls sie zum Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit führen, erfolgen multiviszerale Resektionen, also die Entfernung von Teilen des Darms, der Blase, der Genitalorgane oder Pankreas- und Leberteilresektionen [52].

2.2.2.2 Systemische Therapie

In allen FIGO-Stadien, außer im FIGO-Stadium IA G1, schließt sich im Anschluss an die Operation eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie an. In den FIGO-Stadien IA G2 und IB G1/G2 kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Es handelt sich hierbei um individuelle Einzelfallentscheidungen. Die Standardtherapie ist eine intravenöse Kombinationstherapie aus Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m²) über sechs Zyklen in dreiwöchigen Abständen. In Frühstadien (FIGO I-IIA) wird statt der Kombinationstherapie die Monotherapie mit Carboplatin (AUC5) über mindestens vier Zyklen empfohlen. Beim fortgeschrittenen ovariellen Malignom (FIGO IIIB-IV) wird die zusätzliche Therapie mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab (10 oder 15 mg/kg Körpergewicht) alle zwei bzw. alle drei Wochen empfohlen. Diese erfolgt zunächst parallel zur Chemotherapie und dann als Monotherapeutikum zur Erhaltungstherapie für bis zu 18 Zyklen [52,67].

2.3 Stadieneinteilung nach FIGO

Ovarielle Neoplasien lassen sich anhand zweier konkordanter Klassifikationssysteme klinisch-histopathologisch in Stadien unterteilen. Dabei handelt es sich um die TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) sowie die Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). Beide Klassifikationssysteme berücksichtigen hinsichtlich der Stadieneinteilung die Ausbreitung des Tumors sowie etwaige extraovarielle Tumormanifestationen. Unterschieden werden vier Stadien mit jeweiligen Subgruppen. Abbildung 3 zeigt die FIGO- sowie TNM-Klassifikation für ovarielle Neoplasien. Diese Klassifikation gilt seit Überarbeitung in 2014 analog auch für Neoplasien der Tuben sowie des Peritoneums [8,66].

FIGO-Stadium	Definition	TNM
I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt	T1
IA	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie	T1a
IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie	T1b
IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:	T1c
IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur	T1c1
IC2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche	T1c2
IC3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar	T1c3
II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom	T2
IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien	T2a
IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens	T2b
III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen	T3 und/oder N1
IIIA1i	Metastasen \leq 10 mm	N1a
IIIA1ii	Metastasen $>$ 10 mm	N1b
IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen	T3a jedes N
IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens \leq 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen	T3b 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 Milzkapsel ein	T3 c jedes N
IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen	M1
IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie	M1a
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)	M1b

Abbildung 3: FIGO- und TNM-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms [53]

2.3.1 Frühe ovarielle Neoplasien

Frühe ovarielle Neoplasien sind definiert als auf das kleine Becken der Frau beschränkte Erkrankungen. Sie entsprechen damit den FIGO-Stadien I und II. Im Stadium I beschränkt sich der Tumor auf ein oder beide Ovarien. Im Stadium II breitet sich der Tumor im kleinen Becken aus und kann neben den Ovarien auch die Tuben, den Uterus oder intraperitoneale Strukturen des kleinen Beckens befallen. Aufgrund fehlender charakteristischer Frühsymptome werden lediglich 25-30 % der Patientinnen im Frühstadium diagnostiziert [52]. Patientinnen mit fröhlem ovariellen Malignom haben mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 89 % im Stadium FIGO I und 77 % im FIGO-Stadium II eine gute Prognose [75].

2.3.2 FIGO-Stadium IC

Das FIGO-Stadium IC stellt eine der drei Subgruppen des frühen FIGO-Stadiums I dar. Es beschreibt eine ovarielle Neoplasie, welche auf ein oder beide Ovarien begrenzt ist und zusätzlich eine der folgenden Kriterien erfüllt:

1. iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur (FIGO-Stadium IC1)
2. präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche (FIGO-Stadium IC2)
3. maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar (FIGO-Stadium IC3)

Alle Patientinnen mit ovariellen Neoplasien im FIGO-Stadium IC sollten eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Dies unterscheidet sie von Patientinnen im Stadium IA und IB, die unter bestimmten Voraussetzungen keine Chemotherapie benötigen [52].

2.3.3 Repräsentation der Tumorrhaptur in der FIGO Klassifikation

Unter einer Tumorrhaptur versteht man bei ovariellen Neoplasien das Aufbrechen der Tumorkapsel mit Austritt von Tumorinhalt. Die Tumorrhaptur kann entweder bereits präoperativ oder intraoperativ erfolgen [82].

Die Tumorrhaptur und Kontakt von Tumorinhalt mit der Bauchhöhle wird mit einem negativen Einfluss auf die Prognose von Patientinnen mit fröhlem ovariellen Malignom assoziiert [89,90]. Seit 1988 ist die Tumorrhaptur deshalb Bestandteil der FIGO-Klassifikation für ovarielle Neoplasien. Tritt eine Tumorrhaptur auf, liegt eine Erkrankung im Stadium FIGO IC vor [78]. Mit Einführung der überarbeiteten FIGO-Klassifikation von 2014 wird das FIGO-Stadium IC weiter unterteilt in die Stadien IC1, IC2 und IC3. Damit erfolgt eine Unterscheidung von intraoperativer (IC1) und präoperativer Tumorrhaptur (IC2) [57,70].

Begründet ist diese weitere Unterteilung in der heute kontroversen Studienlage hinsichtlich des prognostischen Einflusses der Tumorrhaptur. Einige Studien zeigten ein kürzeres DFS für Patientinnen mit intraoperativer Tumorrhaptur [6,65,87]. Andere Studien hingegen konnten keinen Einfluss der Tumorrhaptur auf das Überleben zeigen [18,80]. Die 2013 veröffentlichte Metaanalyse von Kim *et al.* zum Einfluss der intraoperativen Tumorrhaptur auf die Prognose von Patientinnen mit fröhlem ovariellen Neoplasien teilte die Patientinnen in drei

Studiengruppen ein: ohne Tumorrhaptur, mit präoperativer Tumorrhaptur und mit intraoperativer Tumorrhaptur. Kim *et al.* zeigten, dass die präoperative Tumorrhaptur im Vergleich zur intraoperativen Tumorrhaptur und zu keiner Tumorrhaptur den größten negativen Einfluss auf das DFS sowie das OS der Patientinnen hatte. Patientinnen mit intraoperativer Tumorrhaptur zeigten im Vergleich zu Patientinnen ohne Tumorrhaptur ein kürzeres DFS und OS. In einer Subanalyse, in die nur Patientinnen mit vollständigem chirurgischen Staging sowie adjuvanter Chemotherapie eingeschlossen wurden, zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit intraoperativer und Patientinnen ohne Tumorrhaptur. Für die präoperative Tumorrhaptur im Vergleich zur intraoperativen Tumorrhaptur zeigte sich hingegen auch in der Subanalyse ein negativer Einfluss auf das Überleben. Kim *et al.* schlussfolgerten, dass die präoperative Tumorrhaptur den stärksten negativen prognostischen Einfluss auf Patientinnen mit frühen ovariellen Neoplasien zu haben scheint, während der Einfluss der intraoperativen Tumorrhaptur weiterhin kontrovers bleibt [41]. Die Unterscheidung zwischen intra- und präoperativer Tumorrhaptur der neuen FIGO-Klassifikation erscheint demnach sinnvoll. Die Vermeidung der intraoperativen Tumorrhaptur sollte zur Wahrung der onkologischen Sicherheit stets angestrebt werden, da sie zu einer Re-Klassifizierung von Patientinnen mit ovarieller Neoplasie im Stadium FIGO IA oder IB zum Ovarialtumor im FIGO-Stadium IC1 führt und somit das weitere Therapieregime beeinflusst [93].

2.4 Rolle der Laparoskopie in der Diagnostik und Therapie der ovariellen Neoplasie

Heutzutage ist die Laparoskopie (LSK) integrativer Bestandteil der Gynäkologie. Durch ständige Weiterentwicklung technischer Instrumente und Gegebenheiten einerseits und chirurgischer Fertigkeiten andererseits konnte seit den 1990er Jahren die Indikationsstellung laparoskopischer Operationen erweitert werden. Die LSK bietet dabei Vorteile wie geringeres Trauma, hochauflösende Visualisierung, weniger postoperative Schmerzen, kürzere Krankenhausaufenthalte sowie eine kürzere Rekonvaleszenzzeit. Die minimal-invasive Chirurgie hat deshalb für die meisten benignen gynäkologischen Operationsindikationen offen-chirurgische Verfahren abgelöst [1,33,40].

Für maligne gynäkologische Erkrankungen bestehen generelle Bedenken hinsichtlich der onkologischen Sicherheit. Jedoch wird auch die erfolgreiche, laparoskopische Behandlung bösartiger Erkrankungen beschrieben und stetig weiterentwickelt [14,79]. Dies zeigt beispielsweise ein Cochrane Review zur Therapie des frühen Endometriumkarzinoms, auf Grundlage dessen die LSK zur Therapie früher Endometriumkarzinome durch das Leitlinienprogramm Onkologie empfohlen wird [31,53]. Auch die laparoskopische LK-Exstirpation, die Bestandteil der chirurgischen Therapie verschiedener genitaler Malignome ist [68].

2.4.1 Laparoskopie und ovarielle Neoplasien

Die aktuell gültige S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren der AWMF, der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe legt die LAP als Goldstandard zur Therapie ovarieller Neoplasien fest. Die LSK soll aufgrund fehlender Evidenzen nicht außerhalb von Studien zur Diagnostik und Therapie ovarieller Neoplasien eingesetzt werden [52]. Auch die australische Leitlinie zur Therapie von ovariellen Neoplasien spricht sich gegen die Empfehlung zum Einsatz minimal-invasiver Operationsverfahren aus [86]. Gründe dafür sind Bedenken in Bezug auf die onkologische Sicherheit sowie die technische Durchführbarkeit des minimal-invasiv chirurgischen Ansatzes. Hinsichtlich der onkologischen Sicherheit werden insbesondere das vermehrte Auftreten intraoperativer Tumorrupturen und Bauchdeckenmetastasen an den Trokar-Einstichstellen gefürchtet [3,30]. Die fehlende taktile Haptik und begrenzte Einsehbarkeit schwer zugänglicher Bereiche, wie des Zwerchfells hinter Leber und Milz, des Darms, der Mesenterialwurzel und der Leber, birgt die Gefahr einer limitierten Beurteilung der Abdominalhöhle [38,64].

Die stetige Weiterentwicklung der LSK ermöglicht es heutzutage technisch nahezu alle Operationsschritte einer leitliniengerechten Ovarialtumor-Operation minimalinvasiv durchzuführen [64]. Bei ausgedehnten Tumor-Debulking-Operationen fortgeschrittener ovarieller Neoplasien mit ausgeprägtem Befall von Nachbarorganen wie Blase oder Darm stößt die LSK jedoch an ihre Grenzen [29,38]. Die Prognose von Patientinnen mit ovarieller Neoplasie hängt jedoch maßgeblich von einem angemessenen chirurgischen Staging sowie dem postoperativ verbleibenden Tumorrest ab [27]. Sie sollte folglich nicht durch die Wahl des operativen Zugangswegs beeinträchtigt werden.

In der Praxis werden insbesondere frühe ovarielle Neoplasien vermehrt als Zufallsbefunde im Rahmen von diagnostischen oder operativen LSK diagnostiziert und „anoperiert“ [42]. Daher findet die minimal-invasive Therapie ovarieller Neoplasien trotz der geschilderten Bedenken international zunehmend Aufmerksamkeit und ist Gegenstand aktueller Forschungen [38]. Die letzte Cochrane-Analyse vorhandener Studien bezüglich des Vergleichs der LSK versus der LAP zum Management früher ovarieller Neoplasien konnte keine suffizienten Aussagen zur Stellung der LSK liefern, da prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien fehlen [28].

Trotzdem wird in den Richtlinien zur chirurgischen Therapie ovarieller Neoplasien der European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) die Möglichkeit eines laparoskopischen Managements früher ovarieller Malignome im Stadium FIGO I erwähnt, solange der Operateur über die nötige Erfahrung verfügt. Für ein Restaging früher ovarieller Malignome gilt der minimal-invasive Ansatz als akzeptabel [72]. Auch empfiehlt die 2018 vorgestellte französische Leitlinie des „Institut national du cancer“ (INCa) den Einsatz der LSK zur prätherapeutischen Einschätzung der Operabilität bei fortgeschrittenen ovariellen Neoplasien einerseits und zur Staging- und Re-Staging-Operation bei vermeintlich frühen ovariellen Neoplasien andererseits. Letztere Empfehlung wird dabei unter Vorbehalt des

Tumordurchmessers sowie der chirurgischen Expertise des Operateurs ausgesprochen. Argumentiert wird dabei, auf Grundlage aktueller Studien, mit dem Überwiegen der generellen Vorteile einer LSK wie geringeres Trauma, weniger postoperative Schmerzen, kürzerer Krankenhaus-Aufenthalt sowie kürzere Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie. Die LSK scheint der LAP dabei nicht unterlegen zu sein. Die Nichtunterlegenheit bezieht sich erstens auf Überlebensdaten. Zweitens bezieht sie sich auf die Sicherheit des operativen Verfahrens mit Parametern wie Blutverlust, Komplikationsrate und postoperativer Rezidivrate. Drittens bezieht sie sich auf die technische Durchführbarkeit. Hierzu zählen Parameter wie Operationsdauer, Rate intraoperativer Tumorrhupturen, Anzahl entnommener LK sowie die Rate an Upstagings des FIGO-Stadiums [93]. Die Definition und die Bedeutung des Upstagings insbesondere bei frühen ovariellen Neoplasien soll im Folgenden genauer erläutert werden.

2.4.2 Upstaging

Das Upstaging bezeichnet die Re-Klassifizierung von Patientinnen von einem niedrigeren in ein höheres Tumorstadium nach Abschluss des kompletten chirurgischen Stagings [52,93]. Abhängig vom finalen Tumorstadium gestalten sich individuelle Behandlungsstrategien sowie Prognoseabschätzungen für die Patientinnen [56]. Die Einstufung der Patientinnen in das korrekte Tumorstadium ist folglich insbesondere von therapeutischer Relevanz. So kann bei Patientinnen mit tatsächlich frühem, auf ein Ovar begrenztem Ovarialtumor eine Übertherapie und bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium eine Untertherapie verhindert werden [54]. Okkulte, extraovarielle Tumormanifestationen, die sich intraoperativ zunächst als nicht suspekt darstellen, sind Hauptursache für ein Upstaging nach Abschluss des chirurgischen Stagings. In der Literatur sind für ovarielle Neoplasien peritoneale Implantate, die paraaortalen oder pelvinen LK, der Darm, das Omentum und Tumorzellen in der Peritonealflüssigkeit als häufige Lokalisationen okkuler Tumormanifestationen beschrieben, unabhängig des primären operativen Zugangswegs [34,91].

Inwieweit das initiale Staging im Rahmen des minimal-invasiven Eingriffes mit dem finalen FIGO-Stadium nach stadiengerechter Operation übereinstimmt, wird international kritisch diskutiert und ist auf Grundlage der aktuellen Studienlage nicht suffizient zu beantworten. Deshalb stellt sich die Frage, ob es unter laparoskopischen Bedingungen gehäuft zu einem Upstaging kommt. Bekräftigt wird diese Annahme durch zwei Vorbehalte gegenüber der LSK – der fehlenden taktilen Haptik sowie der begrenzten Einsehbarkeit schwer zugänglicher Bereiche, wie beispielsweise der Zwerchfellkuppeln und der damit entstehenden limitierten Beurteilbarkeit der Bauchhöhle [38,64]. Dieses Nicht-Erkennen bzw. Nicht-Sehen suspekter Areale birgt die Gefahr eines inkompletten chirurgischen Stagings im Sinne einer nicht vollständigen Entfernung aller Tumoranteile und mindert damit die Prognose der Patientinnen [26,92].

Darüber hinaus besteht die Annahme, dass es unter laparoskopischen Bedingungen häufiger zu Tumorrupturen kommt [30]. Dies führt formal ebenfalls zu einem Upstaging vom Ovarialtumor im FIGO-Stadium IA oder IB zu einem Ovarialtumor im FIGO-Stadium IC1 mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen [93].

Die Einordnung der Patientinnen mit (früher) ovarieller Neoplasie in das richtige Tumorstadium ist demnach von großer Bedeutung für weitere Therapieplanungen und Prognoseeinschätzungen. Das exakte Tumorstadium entscheidet beispielsweise über die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie und die Möglichkeit eines Fertilitätserhalts bei nicht abgeschlossener Familienplanung [52].

2.5 Fragestellung und Zielsetzung

Aus diesen Überlegungen leiteten sich für diese Arbeit folgende Fragestellungen ab: Primäres Studienziel war die Klärung der Frage, inwieweit das erste FIGO-Stadium nach laparoskopischem Staging früher ovarieller Neoplasien (FIGO I-II) mit dem finalen FIGO-Stadium nach Komplettierungsoperation übereinstimmt. Darauf aufbauend wurden die Ursachen, die zu einem Upstaging führen, untersucht.

Sekundäres Studienziel war die Identifizierung unabhängiger Faktoren, die mit einem Upstaging der Patientinnen in ein höheres Tumorstadium assoziiert sind. Geprüft wurde insbesondere, ob der operative Zugangsweg der Komplettierungs-Operation (LSK vs. LAP) einen Einfluss auf das Upstaging hat. Außerdem wurde untersucht, inwieweit ein Upstaging das postoperative Therapiekonzept und das onkologische Outcome der Patientinnen beeinflusst.

3 Material und Methodik

3.1 Design der multizentrischen retrospektiven Analyse

Die hier vorliegende multizentrische retrospektive Analyse wurde unter der Schirmherrschaft der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie (AGE) durchgeführt. Zunächst wurden die Patientinnen mittels Auswertung einer prospektiven Tumordatenbank identifiziert, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2018 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar aufgrund einer frühen ovariellen Neoplasie (FIGO I und II) operiert wurden. Das frühe ovarielle Malignom wurde dabei definiert als Tumor, der zum Zeitpunkt der ersten Operation auf die Ovarien bzw. das kleine Becken begrenzt zu sein schien (Stadium FIGO I und II).

Im nächsten Schritt wurden Zentren ausgewählt, die als AGE Ausbildungszentren zertifiziert sind und über eine hohe Expertise auf dem Bereich der minimal-invasiven Chirurgie verfügen. Hier wurden ebenfalls diejenigen Patientinnen identifiziert, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2018 aufgrund eines frühen ovariellen Malignoms (Stadium FIGO I und II) operiert wurden. Als teilnehmende Zentren wurden die Frauenklinik des Martin-Luther-Krankenhauses Berlin, die Frauenklinik an der Elbe Hamburg, die Frauenklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, die Frauenklinik des Knappschaftsklinikums Püttlingen, die Frauenklinik der Agaplesion Diakonie Kliniken Kassel sowie die Frauenklinik des Universitätsklinikums Mannheim ausgewählt.

Zu Beginn der Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes vor (155/17). Zusätzlich erfolgte eine Registrierung des Forschungsvorhabens im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00013084).

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Patientenkollektiv

Die Identifikation der Patientinnen erfolgte über eine Durchsicht der Tumorboard-Listen sowie der Kodierungssysteme der Studienzentren. Dies erfolgte durch eine Suche nach den ICD-10 Codes C56 (Bösartige Neubildung des Ovars) und D39.1 (Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der weiblichen Genitalorgane – Ovar). Insgesamt wurden rund 3000 Patientinnen identifiziert und gescreent. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 198 Patientinnen in diese Analyse eingeschlossen werden. Abbildung 4 zeigt den Prozess der Patientenauswahl in einem Flussdiagramm.

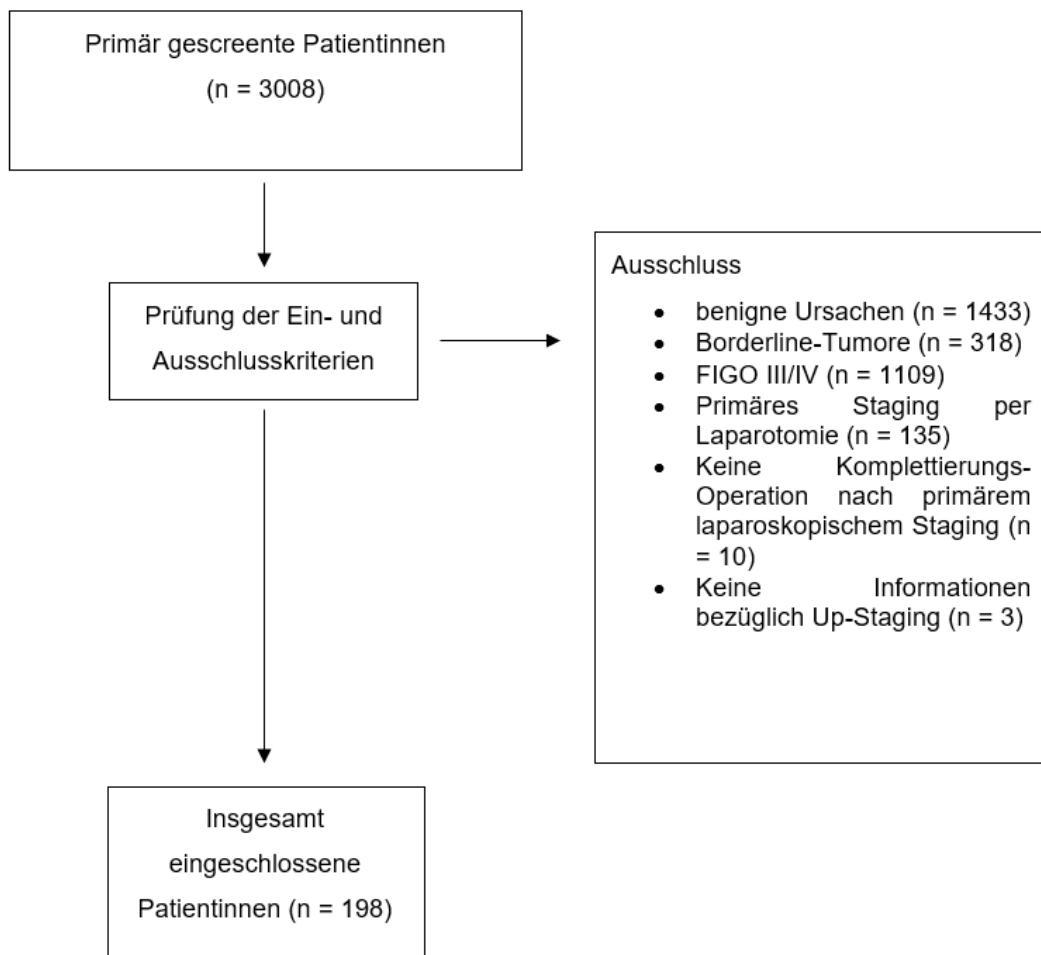


Abbildung 4: Flussdiagramm Patientenauswahl

3.2.2 Einschlusskriterien

Folgende Voraussetzungen wurden als Einschlusskriterien definiert:

- Zwei Operationen eines malignen Ovarialtumors unabhängig von der primären Operationsindikation an einem der Studienzentren
- primäres operatives Staging per LSK
- primäres FIGO-Tumorstadium nach erster Operation = FIGO I oder II

3.2.3 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Punkte definiert:

- Operation bei benignen Veränderungen am Ovar
- Operation bei Borderline-Tumor
- primäres operatives Staging per LAP
- keine Komplettierungsoperation nach primärem Staging per LSK
- primäres FIGO-Tumorstadium = III oder IV nach erster Operation
- keine Information bezüglich Upstaging
- unvollständige klinische Informationen

3.3 Datenbank

Als Datenbank wurden die Systeme Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) für Mac sowie IBM SPSS 24 (Version 24.0.0, 2016, IBM Corporation, USA) verwendet. Die Pseudonymisierung erfolgte durch das Verwenden von fortlaufenden Patientenfallzahlen von 1 bis 198. Patientenbezogene Daten wurden in einer separaten Liste aufbewahrt, die im Studienordner der Studienzentrale hinterlegt ist und lediglich den durchführenden Personen zugänglich ist.

Nach Identifikation der entsprechenden Patientinnen durch die Prüfzentren erfolgte die Datenerhebung an den verschiedenen Kliniken vor Ort. Die gesamte Erfassung wurde durch eine Dokumentarin (P.M.) durchgeführt, um Unterschiede in der Erfassung der benötigten Informationen zu vermeiden und eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Studienzentren zu gewährleisten.

Zur Gewinnung der Daten wurden die elektronischen sowie die archivierten Patientenakten gesichtet. Retrospektiv wurden Aufnahme- und Entlassbriefe, Pathologiebefunde, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle sowie Laborbefunde ausgewertet.

3.4 Untersuchungsparameter

3.4.1 Patientencharakteristika

Demographisch wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter der Patientinnen bei primärer Operation (in Jahren)
- „Body-Mass-Index“ (BMI)
- Gravidität und Parität vor Diagnose
- BRCA (breast cancer) - Mutationsstatus

3.4.2 Tumorcharakteristika

Folgende Parameter wurden aus den Pathologiebefunden der jeweiligen Zentren entnommen:

- Tumorentität (frühes epitheliales Ovarialkarzinom (EOC) oder Keimstrang-Stromatumor (KST) des Ovars)
- histologischer Subtyp mit Unterscheidung zwischen serös, muzinös, seromuzinös, endometrioid, klarzellig und andere für EOC bzw. KST gemäß der aktuell geltenden WHO-Klassifikation [51]
- TNM-Tumorstadium nach erster sowie zweiter Operation
- Grading
- Ergebnis der Douglas-Spülzytologie
- Nodal-Status

Aus den Tumorboard-Beschlüssen nach der ersten und nach der zweiten Operation wurde darüber hinaus jeweils das Tumorstadium nach FIGO entnommen. Dabei erfolgte die Stadieneinteilung anhand der aktuell geltenden FIGO Klassifikation von 2014 [52]. Alle Patientinnen, die vor 2014 behandelt wurden, wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung gemäß aktuell geltender Fassung neu klassifiziert.

3.4.3 Adjuvante Therapie

Hinsichtlich der adjuvanten Therapie wurde erfasst, ob die Patientinnen eine postoperative Chemotherapie erhalten haben oder nicht.

3.4.4 Perioperative Parameter

3.4.4.1 ASA-Status

Die ASA-Klassifikation ist eine seit 1941 angewandte, stetig weiterentwickelte Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA) zur Einstufung des Narkoserisikos präoperativer Patienten anhand ihres physischen Zustandes. Hierbei werden die nachfolgenden in Abbildung 5 dargestellten sechs Gruppen unterschieden [39].

ASA-Stufe	Patient
ASA 1	normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
ASA 5	Moribunder („todgeweihter“) Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt
ASA 6	Hirntoter Organspender

Abbildung 5: ASA-Klassifikation (ASA = American Society of Anesthesiologists)

3.4.4.2 Voroperations-Score

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Voroperationen zu erreichen, bediente man sich eines von Müller *et al.* entwickelten und validierten Scores [59]. Dieser fasst alle in der Anamnese erhobenen Voroperationen anhand folgendes Punkte-Schemas zusammen:

- keine Voroperationen: Null Punkte
- LSK: Jeweils ein Punkt
- LAP und Sectiones: Jeweils zwei Punkte

Beispiel: Eine Patientin hatte anamnestisch eine Entbindung per Sectio, eine konventionell-offene AE sowie eine laparoskopische Ovarialzystenentfernung. Ihr Voroperations-Score (Vor-OP-Score) ist somit $2 + 2 + 1 = 5$ Punkte [10].

3.4.4.3 Operationsdaten

Mittels Durchsicht der Operationsberichte wurden Daten für beide Operationen getrennt erfasst. Die Operationsindikation für den primären, laparoskopischen Eingriff war stets der unklare zystische Adnexbefund. Erhoben wurden aus den Operationsprotokollen jeweils separat für die primäre Staging-Operation sowie für die Re-Staging-Operation das Operationsdatum, die reine Operationsdauer sowie die einzelnen Operations-Prozeduren. Dazu wurden folgende einzelne Operationsschritte zur Auswahl angeboten:

- Probeexzision am Ovar
- Ovarialzystenextirpation
- unilaterale oder bilaterale Salpingoophorektomie (SOE)
- Hysterektomie (HE)
- Omentektomie
- peritoneale Probeentnahmen (PE)
- PE aus dem Ovar der Gegenseite
- PE des Uterus
- pelvine Lymphonodektomie (LNE)
- paraaortale LNE
- LK-Sampling pelvin, para-aortal bzw. beides
- Appendektomie (AE)
- Verwendung eines Bergebeutels
- Auftreten einer intraoperativen Tumorrhuptur

Zunächst wurde erfasst, welche Operationsschritte bei welcher Operation durchgeführt wurden. Anschließend wurde eine Übersicht aller erfolgten Operationsschritte erstellt, hierbei wurde für die bilaterale SOE, die HE und die AE auch bereits präoperative exstirpierte Adnexe, Uterus oder Appendix gewertet. Zusätzlich wurde vermerkt, ob es sich nach durchgeföhrter zweiter Operation um ein stadiengerechtes beziehungsweise fertilitätserhaltendes Vorgehen handelte. Als stadiengerecht wurde die Operation klassifiziert, wenn sie folgende Schritte enthielt: HE, bilaterale SOE, Douglas-Spülzytologie, Omentektomie, peritoneale Biopsie-Entnahmen, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie und AE beim muzinösen Tumortyp. Fehlte einer der genannten Schritte, wurde die Operation als nicht stadiengerecht registriert. Bei den KST war eine LNE bei unauffälligen LK nicht zwingend nötig. Als fertilitätserhaltend wurde eine Operation definiert, falls der Uterus und zumindest ein Adnex *in situ* verblieben. Die reine Operationsdauer entsprach der Schnitt-Naht-Zeit, also der Zeit von der ersten Inzision bis zur letzten Naht.

Die Zeit zwischen erster und zweiter Operation wurde in Tagen angegeben. Für die zweite Operation wurde zusätzlich der operative Zugangsweg mit LSK oder LAP erfasst.

3.4.4.4 Intraoperative Komplikationen

Als intraoperative Komplikationen wurden in dieser Analyse definiert:

- Verletzungen von Darm, Blase oder Ureter
- Umstieg von LSK auf LAP
- sonstige Komplikationen, wie z.B. Verletzung eines Blutgefäßes

Zusätzlich wurde vermerkt, ob es intraoperativ zu einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) oder Gerinnungsfaktoren kam.

3.4.4.5 Postoperative Komplikationen

Zur Beurteilung postoperativer Komplikationen wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation herangezogen. 1992 stellte die Arbeitsgruppe um Clavien *et al.* diese standardisierte Einteilung erstmals vor, um eine Vergleichbarkeit postoperativer Komplikationen und deren Einteilung nach Schweregraden zu ermöglichen. Diese wurde 2004 von Dindo *et. al.* modifiziert und optimiert [24]. 2009 erfolgte die jüngste Bewertung des Klassifizierungssystems durch seine Autoren, es konnte die Gültigkeit und Anwendbarkeit in verschiedenen operativen Fächern verdeutlicht werden [21].

Bei der Clavien-Dindo-Klassifikation unterscheidet man fünf Schweregrade (vgl. Abbildung 6). Dabei wird nicht die Komplikation an sich bewertet, sondern die Art der Therapie, die zur Beseitigung der Komplikation erforderlich war. Je invasiver die erforderliche Behandlung, desto höher wird die Komplikation eingestuft. Als Komplikation wird dabei jede Abweichung vom geplanten postoperativen Verlauf angesehen [21]. Die Dauer der Erfassung postoperativer Komplikationen beträgt in der vorliegenden Arbeit einen Zeitraum von sechs Wochen nach zweiter Operation.

Grad	Beschreibung
Grad I	jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusion
Grad III	Komplikation mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf; IIIa ohne Vollnarkose, IIIb mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen; IVa Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse), IVb Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

Abbildung 6: Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (ZNS = Zentrales Nervensystem, TIA = Transitorisch ischämische Attacke)

3.4.4.6 Postoperative Verweildauer

Als postoperative Verweildauer wurde folgende Zeitspanne definiert: erster postoperativer Tag bis zum Tag der Entlassung.

3.4.4.7 Blutverlust

Zur Ermittlung des Blutverlustes wurde das Absinken des Hämoglobins am ersten postoperativen Tag im Vergleich zum präoperativen Hämoglobinwert definiert [59].

3.4.5 Upstaging

Als Upstaging wurde in der vorliegenden Arbeit eine Höherstufung des während der ersten Operation initial vergebenen klinischen FIGO-Tumorstadiums nach finaler Operation bezeichnet. Falls nach erster Operation kein Tumorstadium durch das jeweilige Studienzentrum dokumentiert war, wurde anhand aller prä-, peri- und postoperativ erhobener Befunde ein Tumorstadium festgelegt. Es erfolgte die separate Erfassung des Tumorstadiums nach erster sowie nach zweiter Operation. Die Abweichung dieser beiden Tumorstadien und somit Einstufung in ein höheres Tumorstadium wurde als Upstaging definiert. Der entsprechende Grund für das Upstaging wurde erfasst. Hierbei wurde unterschieden zwischen intraoperativer Tumorrhuptur (siehe Punkt 3.4.6), positiver Spülzytologie, Befall des kontralateralen Ovars, extraovariellen Manifestationen im Becken sowie LK-Befall.

3.4.6 Intraoperative Tumorrhuptur

Die Operationsberichte wurden speziell unter der Fragestellung einer intraoperativen Tumorrhuptur, die dem FIGO-Stadium IC1 entspricht, evaluiert. Konnte man den Operationsberichten entnehmen, dass der Tumor intraoperativ rupturiert und Tumorinhalt in den Bauchraum gelangt war, wurde eine intraoperative Zystenruptur erfasst. Das Tumorstadium wurde entsprechend angepasst und ein positives Upstaging registriert.

3.4.7 Follow-Up

Das Follow-Up der Patientinnen mit aktuellem Tumor-Status wurde in einem dreistufigen Prozess erhoben, um möglichst aktuelle Daten zu gewinnen. Zunächst erfolgte die Durchsicht der letzten Follow-Up Befunde in den einzelnen Zentren. Im Falle eines unzureichenden Follow-Ups wurden je nach Verfügbarkeit und Einverständniserklärungsstatus der einzelnen Zentren die Patientinnen, die behandelnden Ärzte oder die zuständigen Tumorregister erneut schriftlich kontaktiert, um ein möglichst lückenloses Follow-Up gewährleisten zu können. Erfasst wurden Rezidivstatus, Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs, Datum des letzten Follow-Ups und der Zeitraum des krankheitsfreien Überlebens in Monaten. Bei Todesfällen wurde das Todesdatum, der Todesgrund sowie die Gesamtüberlebenszeit in Monaten dokumentiert. Konnten keine Daten zur Nachbeobachtung gewonnen werden, erhielten diese Patientinnen den Status „Lost to Follow-Up“. Als DFS wurde die Zeit zwischen zweiter Operation und dem Wiederauftreten eines Rezidivs oder Fernmetastasen definiert. Das OS bezeichnet die Überlebenszeit der Patientinnen nach zweiter Operation unabhängig vom Krankheitsstatus.

3.5 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) für Mac erfasst, verschlüsselt und in tabellarischer Form dargestellt. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS 24 (Version 24.0.0, 2016, IBM Corporation, USA). Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisches Signifikanzniveau gewertet.

Zunächst wurden die erhobenen Daten deskriptiv ausgewertet. Auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Für quantitative Daten erfolgte die Berechnung von Median und Spannweiten (Minimum-Maximum-Werte). Für kategoriale Merkmale wurden für die einzelnen Merkmalsausprägungen absolute sowie relative Häufigkeiten ermittelt. Für Vergleiche zwischen kategoriale Variablen wurde je nach vorliegender Verteilung der Chi-Quadrat-Test oder der Exakte Test nach Fisher verwendet. Bei stetigen Variablen wurde je nach vorliegender Verteilung der Daten der t-Test für unverbundene Stichproben oder der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Um unabhängige Einflussfaktoren für das Auftreten von Upstaging (abhängige dichotome Variable) zu identifizieren wurde ein multiples Regressionsmodell mittels binär logistischer Regression erstellt. Mögliche Faktoren wurden hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf das Upstaging zunächst univariat und im nächsten Schritt multivariat untersucht. Bei kategorialen Faktoren erfolgte eine „Dummy“-Kodierung mit Festlegung einer Referenzgröße. Darstellungen der Überlebenszeitanalysen für DFS, 3- und 5-Jahres-DFS und OS sowie 3-, und 5-Jahres-OS erfolgten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode, ein Vergleich dieser Daten zwischen den verschiedenen Gruppen erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests. Untersuchungen zum prognostischen Einfluss der intraoperativen Tumorruptur erfolgten ebenfalls mithilfe des Log-Rank-Tests.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv

4.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt 198 Patientinnen wurden in der vorliegenden Analyse untersucht. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 51,5 Jahre, die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 15, die Älteste 82 Jahre alt. Der BMI des Patientenguts lag im Median bei 24,5 kg/m² (16,5-46,8 kg/m²). 76 Frauen (39 %) hatten bei erster Operation kein Kind geboren, 32 (16 %) eins, 40 (20 %) zwei, 20 (10 %) mehr als zwei. Von 30 (15 %) Frauen fehlte die Angabe. Der BRCA-Status wurde bei 18 (9 %) Frauen bestimmt, vier (2 %) wurden positiv getestet, 14 (7 %) negativ. Für 180 Frauen (91 %) wurde der BRCA-Status nicht bestimmt. In Tabelle 1 werden die Patientencharakteristika zusammengefasst.

	Median (min-max)
Alter (Jahre)	51,5 (15-82)
BMI (kg/m ²)	24,5 (16,5-46,8)
CA-125 (U/ml)	24,7 (1-12588)
	n (%)
Parität	
0	76 (39 %)
1	32 (16 %)
2	40 (20 %)
>2	20 (10 %)
Angabe fehlend	30 (15 %)
BRCA-Mutationsstatus	
positiv	4 (2 %)
negativ	14 (7 %)
Nicht bekannt	180 (91 %)

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Gesamtkohorte (n = 198; BMI = body-mass-index, CA-125 = Cancer antigen-125, BRCA = Breast Cancer)

4.1.2 Tumorcharakteristika

169 (85 %) Patientinnen wurden aufgrund eines EOC operiert, 29 (15 %) aufgrund eines KST. Tabelle 2 zeigt die Tumorcharakteristika inklusive Stadien- und Histologieverteilung.

	n (%)
Tumorentität	
EOC	169 (85 %)
KST	29 (15 %)
Tumorlokalisation	
rechts	67 (34 %)
links	94 (47 %)
beidseits	37 (19 %)
Histologie	
serös	97 (49 %)
muzinös	19 (10 %)
klarzellig	17 (9 %)
endometrioid	28 (14 %)
seromuzinös	2 (1 %)
Granulosa	29 (14 %)
andere	6 (3 %)
FIGO-Stadium nach OP1 (primär)	
FIGO I	168 (85 %)
FIGO IA	111 (56 %)
FIGO IB	6 (3 %)
FIGO IC1	6 (3 %)
FIGO IC2	24 (12 %)
FIGO IC3	21 (11 %)
FIGO II	30 (15 %)
FIGO III	0
FIGO IV	0
FIGO-Stadium (final)	
FIGO I	135
FIGO IA	72 (36 %)
FIGO IB	4 (2 %)
FIGO IC1	26 (13 %)
FIGO IC2	14 (7 %)
FIGO IC3	19 (10 %)
FIGO II	35 (18 %)
FIGO III	28 (14 %)
FIGO IV	0
Grading	
G1	42 (21 %)
G2	42 (21 %)
G3	79 (40 %)
KST	29 (15 %)
Angabe fehlend	6 (3 %)
Nodal-Status	
N0	151 (76 %)
N1	28 (14 %)
NX	21 (10 %)

Tabelle 2: Tumorcharakteristika der Gesamtkohorte (n = 198; EOC = epitheliales Ovarialkarzinom, KST = Keimstrang-Stroma-Tumor)

4.1.3 Staging-Parameter und adjuvante Therapie

Die Douglas-Spülzytologie war in 135 Fällen (68 %) negativ für den Nachweis von Tumorzellen. In 50 Fällen (25 %) war sie positiv. In 13 Fällen (7 %) ließ sich retrospektiv keine Aussage über das Ergebnis der Douglas-Spülzytologie machen. Eine Chemotherapie erhielten im vorliegenden Kollektiv 114 Patientinnen (58 %). 84 Patientinnen (42 %) erhielten keine adjuvante Chemotherapie (vgl. Tabelle 3).

	n (%)
Douglas-Spülzytologie	
positiv	50 (25 %)
negativ	135 (68 %)
unbekannt	13 (7 %)
Adjuvante Chemotherapie	
ja	114 (58%)
nein	84 (42%)

Tabelle 3: Staging-Parameter und adjuvante Therapie Gesamtkohorte (n = 198)

4.1.4 Perioperative Parameter

4.1.4.1 ASA-Status und Voroperations-Score

In Tabelle 4 findet sich eine Auflistung des präoperativ erhobenen ASA-Status sowie des Vor-OP-Scores. Über die Hälfte der Patientinnen (119, 60 %) war dem ASA-Status II zuzuordnen, 35 (18 %) dem ASA-Status I und 29 (14 %) dem ASA-Status III. Eine Patientin (1 %) wurde als ASA IV klassifiziert. Für 14 Patientinnen (7 %) fehlte die Angabe in den Anästhesieprotokollen.

Um die abdominalen Voroperationen besser vergleichen zu können, wurde der beschriebene Vor-OP-Score angewandt. 118 (60 %) Patientinnen hatten noch keine oder eine laparoskopische Voroperation, entsprechend einem Vor-OP-Score von null oder eins. 50 (25 %) Patientinnen hatten zwei oder drei Punkte im Vor-OP-Score. 22 (11 %) Patientinnen hatten mit vier oder mehr Punkten einen hohen Vor-OP-Score. Bei acht Patientinnen konnte kein Vor-OP-Score ermittelt werden, da anamnestische Angaben fehlten.

	n (%)
ASA-Klassifikation	
I	35 (18 %)
II	119 (60 %)
III	29 (14 %)
IV	1 (1 %)
Angabe fehlend	14 (7 %)
Vor-OP-Score	
0-1	118 (60 %)
2-3	50 (25 %)
≥ 4	22 (11 %)
Angabe fehlend	8 (4 %)

Tabelle 4: ASA-Klassifikation und Vor-OP-Score der Gesamtkohorte (n = 198; ASA = American Society of Anesthesiologists, Vor-OP-Score = Vor-Operations-Score)

4.1.4.2 Primäres operatives Staging per Laparoskopie

Alle 198 Patientinnen erhielten zunächst eine laparoskopische Operation aufgrund einer Raumforderung des Ovars unklarer Dignität. Die mediane Operationszeit betrug 68,5 Minuten (20-373 Minuten). Ein Bergebeutel wurde in 119 Fällen (60 %) verwendet. Bei 68 Operationen (34 %) kam kein Bergebeutel zum Einsatz, in 11 Fällen (6 %) ließ sich retrospektiv nicht ermitteln, ob ein Bergebeutel verwendet wurde oder nicht. Tabelle 5 lässt sich entnehmen, welche einzelnen Operationsschritte beim ersten Eingriff erfolgten:

	Median (min-max)
Operationszeit (Minuten)	68,5 (20-373)
Staging-Prozeduren	n (%)
Ovarial-PE	18 (9 %)
Ovarialzystenextirpation	36 (18 %)
unilaterale SOE	75 (38 %)
bilaterale SOE	65 (33 %)
Hysterektomie	14 (7 %)
Omentektomie	3 (2 %)
Peritoneal-PE	23 (12 %)
Appendektomie	2 (1 %)
Uterus-PE	8 (4 %)
PE Ovar Gegenseite	20 (10 %)
pelvine LNE	4 (2 %)
paraaortale LNE	2 (1 %)
Lymphknoten-Sampling	2 (1 %)
Douglas-Spülzytologie	195 (98 %)
Bergebeutel	
ja	119 (60 %)
nein	68 (34 %)
nicht bekannt	11 (6 %)

Tabelle 5: Primäres Staging per LSK der Gesamtkohorte (n = 198; LSK = Laparoskopie, PE = Probeexzision, SOE = Salpingoophorektomie, LNE = Lymphonodektomie)

4.1.4.3 Komplettierungs-Operation

Alle Patientinnen erhielten nach primärem, laparoskopischem Staging eine zweite Operation. 66 (33 %) Patientinnen wurden erneut minimal-invasiv operiert, 132 (67 %) konventionell offen-chirurgisch. Im Median lagen 21 Tage (1-483 Tage) zwischen erstem und zweitem Eingriff. Eine Patientin wurde zwischen erster und zweiter Operation schwanger und entschied sich zunächst die Schwangerschaft auszutragen und das Kind zu gebären. Im Median dauerte die zweite Operation 240 Minuten (34-552 Minuten). Der Hb-Abfall nach zweiter Operation betrug im Median 2,4 mg/dl (0-6,5 mg/dl). Die Patientinnen verblieben postoperativ im Median acht Tage stationär (0-27 Tage).

In drei Vierteln der Fälle (149 Patientinnen, 75 %) handelte es sich bei der Komplettierungs-Operation um einen, für die jeweilige Tumorentität stadiengerechten Eingriff. Die übrigen 49 Frauen (25 %) erhielten keine stadiengerechte Komplettierungs-Operation, 30 davon (61 %) aufgrund eines fertilitätserhaltenden Vorgehens. In Tabelle 6 sind die Daten der Komplettierungs-Operation zusammengefasst.

	n (%)
Zugangsweg Komplettierung	
Laparoskopie	66 (33 %)
Laparotomie	132 (67 %)
Median (min-max)	
Zeit zwischen Operationen (d)	21 (1-483)
Operationszeit (Minuten)	240 (34-552)
Hb-Drop (g/dl)	2,4 (0-6,5)
Postoperative Verweildauer	8 (0-27)
n (%)	
Stadiengerechte Komplettierung	
ja	149 (75 %)
nein	49 (25 %)
davon fertilitätserhaltend	30 (61 %)

Tabelle 6: Komplettierungsoperation der Gesamtkohorte (n = 198; d = Tage, Hb = Hämoglobin)

4.1.4.4 Intraoperative Komplikationen

Insgesamt kam es bei 198 Komplettierungs-Operationen in sechs Fällen (3 %) zu intraoperativen Komplikationen. Darunter fielen zwei Darmverletzungen (33 %), drei ungeplante Laparokonversionen (50 %) und eine sonstige Komplikation (17 %). Zusätzlich wurde erfasst, dass zehn Patientinnen (5 %) intraoperativ Blut oder Blutbestandteile transfundiert bekamen (vgl. Tabelle 7).

	n (%)
Intraoperative Transfusionen	10 (5 %)
Intraoperative Komplikationen	
Darmverletzung	2 (1 %)
Blasenverletzung	0
Ureterverletzung	0
Laparokonversion	3 (1,5 %)
sonstige	1 (0,5 %)

Tabelle 7: Intraoperative Komplikationen der Gesamtkohorte (n = 198)

4.1.4.5 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten insgesamt in 33 Fällen (17 %) auf. Dabei waren 14 Patientinnen (7 %) von leichten Komplikationen, entsprechend der Clavien-Dindo Klassen I

und II betroffen. 19 Patientinnen (10 %) erlitten postoperativ eine schwere Komplikation, entsprechend Clavien-Dindo Grad III oder IV (vgl. Tabelle 8).

	n (%)
Postoperative Komplikationen	
Clavien-Dindo Grad I+II	14 (7 %)
Clavien-Dindo Grad III+IV	19 (10 %)
Clavien-Dindo Grad V	0

Tabelle 8: Postoperative Komplikationen der Gesamtkohorte (n = 198)

4.1.5 Upstaging

Ein Upstaging in ein höheres FIGO-Stadium nach der zweiten Operation wurde in 73 (37 %) von 198 Fällen festgestellt. Bei 125 Patientinnen (63 %) stimmte das Tumorstadium nach erster Operation mit dem finalen Tumorstadium nach zweiter Operation überein. Zu einem Upstaging kam es in einem Fall (1 %) durch Infiltrate im kontralateralen Ovar, in jeweils drei Fällen (4 %) durch Befall der ipsilateralen Ovaroberfläche und eine positive Spülzytologie, in 14 Fällen (19 %) durch Infiltrate im Peritoneum, in 24 Fällen (34 %) durch intraoperative Tumorrhuptur und bei 28 Patientinnen (38 %) durch Tumormanifestationen in den LK (vgl. Tabelle 9). Die einzelnen Gründe, die zu einem Upstaging geführt haben, sollen im Nachfolgenden näher betrachtet werden.

	n (%)
Upstaging	
ja	73 (37 %)
nein	125 (63 %)
Grund für Upstaging (n = 73)	
Infiltrate kontralaterales Ovar	1 (1 %)
Infiltrate ipsilaterales Ovar	3 (4 %)
Infiltrate Peritoneum	14 (19 %)
Positive Spülzytologie	3 (4 %)
Intraoperative Tumorrhuptur	24 (34 %)
Lymphknoten-Befall	28 (38 %)

Tabelle 9: Upstaging in der Gesamtkohorte (n = 198)

4.1.5.1 Infiltrate

In insgesamt 18 von 73 (24 %) Upstaging-Fällen wurden im Rahmen der Komplettierungs-Operationen weitere Tumormanifestationen festgestellt. Am häufigsten fanden sich weitere Tumoranteile in den PEs aus dem Peritoneum (n = 14, 19 %). Bei drei Frauen (4 %) wurden Infiltrate im bereits initial befallenen Ovar, genauer gesagt auf der Oberfläche des Ovars gefunden, oder eine präoperative Tumorrhuptur festgestellt. In einem Fall (1 %) zeigte sich auch das kontralaterale Ovar befallen.

4.1.5.2 Positive Spülzytologie

In drei Fällen (4 %) des Upstagings waren nach zweiter Operation und erneuter Entnahme von Spülflüssigkeit Tumorzellen in der Douglas-Spülzytologie nachweisbar.

4.1.5.3 Intraoperative Tumorrhuptur

Zu einer intraoperativen Eröffnung des Tumors mit Austritt von Tumorphalt in den Bauchraum kam es in 24 Fällen (34 %). Dies führte zu einem Upstaging der Patientinnen aus dem initialen FIGO-Stadium IA in das finale FIGO-Stadium IC1. Fälle, bei denen der Tumor innerhalb eines Bergebeutels rupturierte oder der Tumorphalt durch direktes Absaugen keinen Kontakt mit dem Bauchraum hatte, wurden nicht erfasst. Eine Untersuchung bezüglich des prognostischen Einflusses einer intraoperativen Tumorrhuptur wird in Kapitel 4.3 beschrieben.

4.1.5.4 Lymphknotenbefall

Bei 28 Patientinnen (38 %) zeigten sich die, bei der zweiten Operation entnommenen, paraaortalen oder pelvinen LK positiv für einen Tumornachweis. Somit wurden in diesem Kollektiv bei 28 von 198 Patientinnen (14 %) mit vermeintlich frühem ovariellen Malignom LK-Metastasen identifiziert.

4.1.5.5 Änderung des FIGO-Stadiums

Durch ein Upstaging wurde bei 73 von 198 Patientinnen (37 %) das FIGO-Stadium geändert. 39 (54 %) Patientinnen mit vermeintlichem FIGO-Stadium IA, drei (4%) mit vermeintlichem FIGO-Stadium IB, drei (4 %) mit vermeintlichem FIGO-Stadium IC1, 13 (18 %) mit vermeintlichem FIGO-Stadium IC2, sechs (8 %) mit vermeintlichem FIGO-Stadium IC3 und neun (12 %) mit vermeintlichem FIGO-Stadium II wurden nach Komplettierung des Stagings in ein höheres Tumorstadium eingestuft. 41 von 73 Frauen (56 %) wurden aus den frühen Tumorstadien IA beziehungsweise IB in das Tumorstadium IC1 oder höher „upgestaged“. Dadurch änderte sich ihr postoperatives Therapieregime. Am häufigsten wurde ein Upstaging aus dem FIGO-Stadium IA in das FIGO-Stadium IC1 durch eine intraoperative Zystenruptur festgestellt (n = 22, 31 %). In 15 % der Fälle (n = 11) kam es zu einem Upstaging aus dem primären FIGO-Stadium IC2 in das FIGO-Stadium III aufgrund von positiven LK. Neun Frauen (12 %) die nach erster Operation die Diagnose einer ovariellen Neoplasie im FIGO-Stadium II erhielten, mussten ebenfalls aufgrund von positiven LK in das FIGO-Stadium III „upstaged“ werden. In Tabelle 10 findet sich eine Übersicht der Änderungen des FIGO-Stadiums nach erster und zweiter Operation.

Änderung des FIGO-Stadiums	n (%)
FIGO 1A	
-FIGO 1B	1 (1 %)
-FIGO 1C1	22 (31 %)
-FIGO 1C2	3 (4 %)
-FIGO 1C3	3 (4 %)
-FIGO 2	7 (10 %)
-FIGO 3	3 (4 %)
FIGO 1B	
-FIGO 1C1	2 (3 %)
-FIGO 1C2	0
-FIGO 1C3	0
-FIGO 2	0
-FIGO 3	1 (1 %)
FIGO 1C1	
-FIGO 1C2	0
-FIGO 1C3	0
-FIGO 2	3 (4 %)
-FIGO 3	0
FIGO 1C2	
-FIGO 1C3	0
-FIGO 2	2 (3 %)
-FIGO 3	11 (15 %)
FIGO 1C3	
-FIGO 2	2 (3 %)
-FIGO 3	4 (5 %)
FIGO 2	
-FIGO 3	9 (12 %)

Tabelle 10: Änderung des FIGO-Stadiums nach Upstaging (n = 73; Dickgedruckt: primäres FIGO-Stadium nach erster Operation, darunter eingerückt: finales FIGO-Stadium nach Komplettierungs-Operation; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)

4.1.6 Follow-Up und onkologisches Outcome

Das Follow-Up, definiert als Zeitraum zwischen Komplettierungs-Operation und letztem Patientenkontakt, betrug im Median 41 Monate (1-227 Monate). Insgesamt konnten Nachbeobachtungsdaten zu 191 Patientinnen (96 %) erhoben werden, von sieben Patientinnen (4 %) fehlten diese Daten (lost to follow up).

35 Frauen (18 %) zeigten im Beobachtungszeitraum ein Erkrankungsrezidiv. Das Rezidiv-freie Überleben betrug im Median 36 Monate (1-226 Monate) und 82 %, das Gesamt-Überleben 42 Monate (1-227 Monate) und 89 %. Die Daten bezüglich des Follow-Ups sind in Tabelle 11 dargestellt. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die verschiedenen Überlebenszeiten für OS (vgl. Abbildung 7) und DFS (vgl. Abbildung 8) für das Gesamtkollektiv.

	Median (min-max)
Follow-Up-Periode (Monate)	41 (1-227)
OS (Monate) und %	42 (1-227) 89 %
3-Jahres-OS in %	92 %
5-Jahres-OS in %	91 %
DFS (Monate) und %	36 (1-226) 82 %
3-Jahres-DFS in %	78 %
5-Jahres-DFS in %	75 %
Rezidiv	35 (18 %)

Tabelle 11: Follow-Up und onkologisches Outcome der Gesamtkohorte (n = 191; OS = overall-survival (Gesamtüberleben), 3-y-OS = 3-Jahres-Gesamtüberleben, 5-y-OS = 5-Jahres-Gesamtüberleben, DFS = disease-free-survival (Rezidiv-freies Überleben), 3-y-DFS = 3-Jahres-Rezidiv-freies Überleben, 5-y-DFS = 5-Jahres-Rezidiv-freies Überleben)

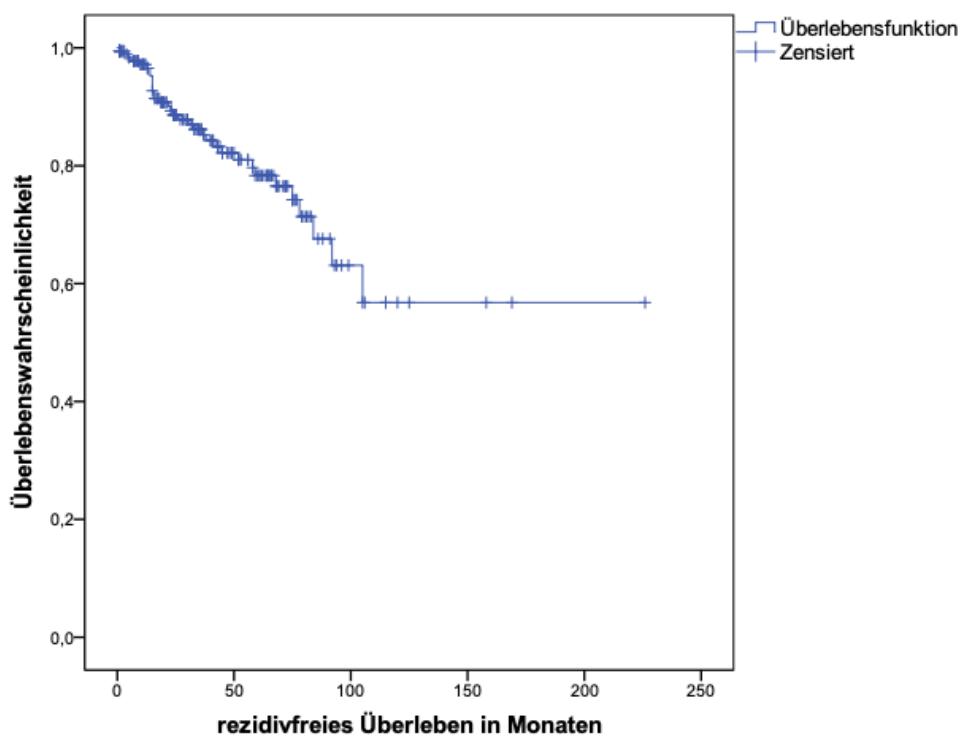


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve Rezidiv-freies Überleben Gesamtkohorte (n = 191)

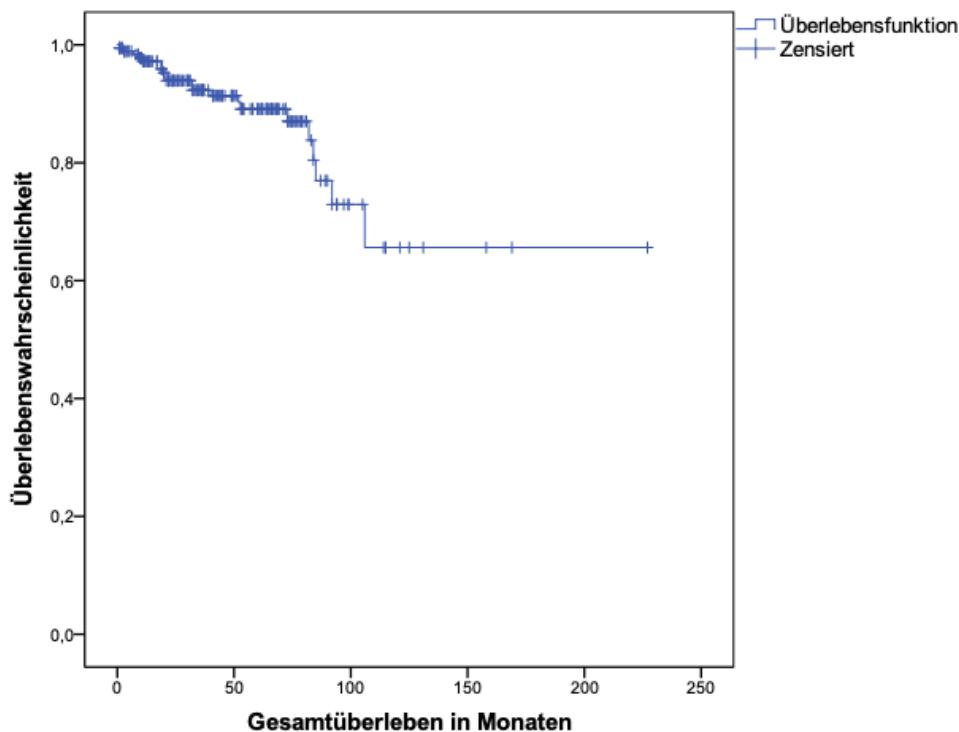


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Gesamtkohorte (n = 191)

4.2 Statistischer Vergleich Kein Upstaging vs. Upstaging

Nach der deskriptiven Darstellung des Gesamtkollektivs wurde das Patientenkollektiv aufgeteilt in die Kein-Upstaging-Gruppe (KUS-Gruppe) ($n = 125$) und die Upstaging-Gruppe (US-Gruppe) ($n = 73$). Es erfolgte eine Gegenüberstellung und ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen um mögliche Unterschiede und Parameter, die gehäuft zum Upstaging führen beziehungsweise die beiden Gruppen unterscheiden, zu identifizieren.

4.2.1 Patientencharakteristika

Hinsichtlich der Patientencharakteristika zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Alter, BMI, BRCA-Mutationsstatus oder Parität. Der Tumormarker CA-125 lag bei Patientinnen ohne Upstaging mit im Median 23,5 U/ml (1-12588 U/ml) niedriger als bei Patientinnen mit Upstaging mit 30,5 U/ml (2-3598 U/ml). Es zeigte sich hier jedoch ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,09$) (vgl. Tabelle 12).

	Kein Upstaging	Upstaging	p
	Median (min-max)		
Alter (Jahre)	51 (16-77)	52 (15-82)	0,29
BMI (kg/m ²)	23,5 (16,5-46,8)	24 (17,6-45,1)	0,42
CA-125 (U/ml)	23,5 (1-12588)	30,5 (2-3598)	0,09
	n (%)		
BRCA-Mutationsstatus			0,70
positiv	3 (2 %)	1 (1 %)	
negativ	10 (8 %)	4 (6 %)	
nicht bekannt	112 (90 %)	68 (93 %)	
Parität			0,82
0	50 (40 %)	26 (35 %)	
1	21 (17 %)	11 (15 %)	
2	25 (20 %)	15 (21 %)	
>2	15 (12 %)	5 (7 %)	
Angabe fehlend	14 (11 %)	16 (22 %)	

Tabelle 12: Patientencharakteristika Kein Upstaging vs. Upstaging ($n = 125$ vs. $n = 73$; BMI = body-mass-index, CA-125 = cancer antigen 125, BRCA = breast cancer)

4.2.2 Tumorcharakteristika

Nachfolgend werden die jeweiligen Tumorcharakteristika zwischen beiden Gruppen verglichen.

4.2.2.1 Tumorentität

In der KUS-Gruppe fanden sich 101 Patientinnen (81 %) mit EOC und 24 Patientinnen (19 %) mit einem KST. In der US-Gruppe gab es mit 68 Patientinnen (93 %) prozentual mehr EOC und weniger KST (n = 5 (7 %)). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,02$; vgl. Tabelle 13).

	Kein Upstaging	Upstaging	<i>p</i>
	Median (min-max)		
Tumorentität			0,02
EOC	101 (81 %)	68 (93 %)	
KST	24 (19 %)	5 (7 %)	

Tabelle 13: Tumorentität Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73; EOC = epitheliales Ovarialkarzinom, KST = Keimstrang-Stroma-Tumor)

4.2.2.2 Tumorlokalisation

In Hinblick auf die Tumorlokalisation zeigte sich folgende Verteilung (vgl. Abbildung 9): In der Gruppe ohne Upstaging hatten insgesamt 89 % der Patientinnen ein einseitiges ovarielles Malignom, davon 34 % rechts und 55 % links. In der Gruppe mit Upstaging war die Rate an einseitigen Malignomen mit 77 % niedriger (rechts 33 %, links 34 %). Respektive fand sich mit 33 % häufiger ein beidseitiges ovarielles Malignom. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,01$).

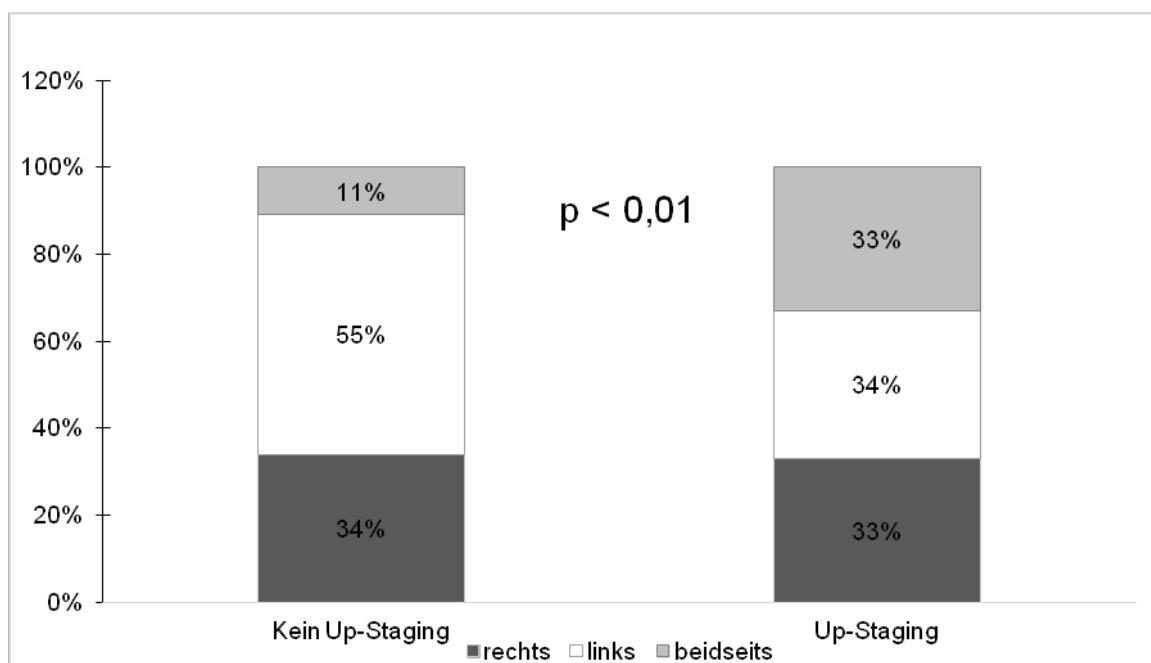


Abbildung 9: Tumorlokalisation Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73)

4.2.2.3 Histologie

Häufigster histologischer Subtyp war in beiden Gruppen, analog zum Gesamtkollektiv, das seröse Ovarialkarzinom. In der KUS-Gruppe war es 56 (45 %) mal vertreten in der US-Gruppe 41 (56 %) mal. In der KUS-Gruppe folgten in absteigender Reihenfolge der KST (n = 24, 19 %), das endometrioide Karzinom (CA) (n = 19, 15 %), das klarzellige CA (n = 13, 10 %), das muzinöse CA (n = 11, 9%) sowie das seromuzinöse CA und „andere“ mit jeweils einem Fall (1 %). In der US-Gruppe folgten das endometrioide CA (n = 9, 12 %), das muzinöse CA (n = 8, 11 %), der KST sowie „andere“ mit jeweils n = 5 (7 %) und ein seromuzinöses CA (2 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Verteilungsunterschied ($p = 0,04$; vgl. Tabelle 14).

	Kein Upstaging	Upstaging	p
	Median (min-max)		
Histologie			0,04
serös	56 (45 %)	41 (56 %)	
muzinös	11 (9 %)	8 (11 %)	
klarzellig	13 (10 %)	4 (5 %)	
endometrioid	19 (15 %)	9 (12 %)	
seromuzinös	1 (1 %)	1 (2 %)	
Granulosa	24 (19 %)	5 (7 %)	
andere	1 (1 %)	5 (7 %)	

Tabelle 14: Tumorphistologie Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73)

4.2.2.4 Verteilung FIGO-Stadien

Nach der ersten Operation wurden in der KUS-Gruppe 72 Patientinnen (58 %) in das FIGO-Stadium IA, je drei Patientinnen (2 %) in die FIGO-Stadien IB und IC1, elf Patientinnen (9 %) in FIGO IC2, 15 Patientinnen (12 %) in FIGO IC3 sowie 21 Patientinnen in das FIGO-Stadium II eingestuft. In der US-Gruppe befanden sich nach der ersten Operation 39 Patientinnen (54 %) im FIGO-Stadium IA, je drei Patientinnen (4 %) in FIGO IB und IC1, 13 Patientinnen (18 %) in FIGO IC2, sechs in FIGO IC3 sowie neun Patientinnen (12 %) im FIGO-Stadium II. In keiner der beiden Gruppen befanden sich nach erster Operation Patientinnen in den fortgeschrittenen FIGO-Stadien III oder IV. In Hinblick auf diese primäre Stadieneinteilung der Patientinnen nach FIGO zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,38$). (vgl. Tabelle 15).

Hinsichtlich des finalen FIGO-Stadiums zeigte sich die Stadienverteilung innerhalb der Gruppen dagegen unterschiedlich. Während sich in der US-Gruppe keine Patientin mehr im FIGO-Stadium IA befand, stellte dieses Stadium in der KUS-Gruppe den Großteil der Patientinnen dar (n = 72, 58 %). Das häufigste Stadium nach Upstaging stellte das FIGO-Stadium III dar (n = 28, 38 %), welches wiederum in der Gruppe ohne Upstaging nicht vertreten war. Überproportional zeigte sich auch der Anteil an Patientinnen im FIGO-Stadium IC1 in der US-Gruppe (n = 23, 32 %) im Vergleich zur KUS-Gruppe (n = 3, 2 %). Diese Gruppenunterschiede bezüglich des finalen FIGO-Stadiums waren statistisch signifikant ($p \leq 0,01$).

	Kein Upstaging	Upstaging	<i>p</i>
	Median (min-max)		
FIGO-Stadium Primär nach OP 1			0,38
FIGO I			
FIGO IA	72 (58 %)	39 (54 %)	
FIGO IB	3 (2 %)	3 (4 %)	
FIGO IC1	3 (2 %)	3 (4 %)	
FIGO IC2	11 (9 %)	13 (18 %)	
FIGO IC3	15 (12 %)	6 (8 %)	
FIGO II	21 (17 %)	9 (12 %)	
FIGO III	0	0	
FIGO IV	0	0	
FIGO-Stadium Final nach OP 2			< 0,01
FIGO I			
FIGO IA	72 (58 %)	0	
FIGO IB	3 (2 %)	1 (2 %)	
FIGO IC1	3 (2 %)	23 (32 %)	
FIGO IC2	11 (9 %)	3 (4 %)	
FIGO IC3	15 (12 %)	4 (5 %)	
FIGO II	21 (17 %)	14 (19 %)	
FIGO III	0	28 (38 %)	
FIGO IV	0	0	

Tabelle 15: Primäre und finale Einteilung nach FIGO Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73; OP = Operation, FIGO = Fédération Internationale Gynécologie et d'Obstétrique)

—

4.2.2.5 Grading

In der KUS-Gruppe zeigten sich 25 (20 %) gut (G1), 28 (23 %) mäßig (G2) und 45 (36 %) schlecht differenzierte (G3) Malignome. Bei drei (2 %) Patientinnen wurde keine Angabe zum Grading gemacht, bei 24 Patientinnen (19 %) mit Granulosazell-Tumor wurde analog der geltenden WHO-Kriterien kein Grading angegeben. In der US-Gruppe befanden sich 17

(23 %) Patientinnen mit G1, 14 (19 %) mit G2 und 34 (47 %) mit G3 Malignomen. Bei einem Granulosazell-Tumor erfolgte keine Grading-Angabe, bei sieben (9 %) Patientinnen fehlte die Angabe. Es zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,63$) (siehe Tabelle 16).

	Kein Upstaging	Upstaging	p
	Median (min-max)		
Grading			0,63
G1	25 (20 %)	17 (23 %)	
G2	28 (23 %)	14 (19 %)	
G3	45 (36 %)	34 (47 %)	
KST	24 (19%)	5 (7 %)	
Angabe fehlend	3 (2 %)	3 (4 %)	

Tabelle 16: Tumorgrading Kein Upstaging vs. Upstaging ($n = 125$ vs. $n = 73$; G = Grading, G1 = gut differenziert, G2 = mäßig differenziert, G3 = schlecht differenziert, KST = Keimstrang-Stroma-Tumor)

4.2.2.6 Nodal-Status

In der KUS-Gruppe befanden sich 108 Patientinnen (86 %) ohne LK-Metastasen und 17 Patientinnen (14 %) mit unbekanntem LK-Status. Keine der Patientinnen der KUS-Gruppe hatte LK-Metastasen. In der US-Gruppe befanden sich 41 Patientinnen (56 %) ohne LK-Metastasen, 28 Patientinnen (38 %) mit LK-Metastasen und vier Patientinnen (6 %) mit unbekanntem LK-Status (vgl. Tabelle 17). Hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p \leq 0,01$).

	Kein Upstaging	Upstaging	p
	Median (min-max)		
Nodal-Status			< 0,01
N0	108 (86 %)	41 (56 %)	
N1	0	28 (38 %)	
NX	17 (14 %)	4 (6 %)	

Tabelle 17: Nodal-Status Kein Upstaging vs. Upstaging ($n = 125$ vs. $n = 73$; N = Nodal-Status, N0 = keine Lymphknotenmetastasen, N1 = Lymphknotenmetastasen, NX = Nodal-Status unbekannt)

4.2.3 Staging-Parameter und adjuvante Therapie

Die Douglas-Spülzytologie war bei „upgestageten“ Patientinnen ($n = 23$, 32 %) häufiger positiv als bei „nicht upgestageten“ ($n = 27$, 22 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Eine adjuvante Chemotherapie erfolgte bei der Hälfte ($n = 62$, 50 %) der Patientinnen in der KUS-Gruppe. In der US-Gruppe bekamen 52 Patientinnen (71 %) eine adjuvante Chemotherapie. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p \leq 0,01$; vgl. Tabelle 18).

	Kein Upstaging	Upstaging	<i>p</i>
	Median (min-max)		
Douglas- Spülzytologie			0,05
positiv	27 (22 %)	23 (32 %)	
negativ	88 (70 %)	39 (53 %)	
unbekannt	10 (8 %)	11 (15 %)	
Adjuvante Chemotherapie	62 (50 %)	52 (71 %)	≤ 0,01

Tabelle 18: Staging-Parameter und adjuvante Therapie Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73)

4.2.4 Perioperative Parameter

4.2.4.1 ASA-Status und Voroperations-Score

Wie in Tabelle 19 zu sehen ist, ließen sich hinsichtlich der Verteilung des ASA-Status und des Vor-OP-Scores keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen finden.

	Kein Upstaging	Upstaging	<i>p</i>
	Median (min-max)		
ASA-Klassifikation			0,62
1	25 (20 %)	10 (14 %)	
2	73 (59 %)	46 (63 %)	
3	19 (15 %)	10 (14 %)	
4	1 (1 %)	0	
Angabe fehlend	7 (5 %)	7 (9 %)	
Vor-OP-Score			0,72
0-1	74 (59 %)	44 (60 %)	
2-3	34 (27 %)	16 (22 %)	
>= 4	13 (11 %)	9 (12 %)	
Angabe fehlend	4 (3 %)	4 (6 %)	

Tabelle 19: ASA-Klassifikation und Vor-OP-Score Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73; ASA = American Society of Anesthesiologists, Vor-OP-Score = Vor-Operations-Score)

4.2.4.2 Primäre Staging-Operation per Laparoskopie

Der Vergleich beider Gruppen bezüglich des primären Stagings per LSK ist in Tabelle 20 dargestellt. Die Operationszeit in Minuten war mit im Median 73,5 Minuten (20-300 Minuten) in der KUS-Gruppe höher als in der US-Gruppe mit 60 Minuten (20-373 Minuten). Dieser

Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,20$). Hinsichtlich der durchgeföhrten Operationsschritte wurde in der US-Gruppe häufiger ein weniger radikales Vorgehen im Sinne einer ausschließlichen PE des Ovars beziehungsweise einer Ovarialzystenextirpation registriert als in der KUS-Gruppe ($n = 10$ (14 %) zu $n = 10$ (6 %) und $n = 16$ (22 %) zu $n = 20$ (16 %)).

Ein definitives Vorgehen im Sinne einer vollständigen Organentnahme erfolgte dahingegen öfter in der KUS-Gruppe. Die unilaterale SOE erfolgte bei 24 (33 %) der Patientinnen in der US- und bei 51 (41 %) der Patientinnen in der KUS-Gruppe. Die bilaterale SOE erhielten 22 (30 %) Patientinnen der US- und 43 Patientinnen (34 %) der KUS-Gruppe. Diese Unterschiede erwiesen sich statistisch jedoch als nicht signifikant. Die Durchführung einer HE erfolgte in der KUS-Gruppe häufiger als in der US-Gruppe ($n = 12$ (8 %) zu $n = 2$ (3 %)). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,02$). Ausschließliche PEs des Uterus erfolgten hingegen seltener in der KUS- als in der US-Gruppe ($n = 2$ (2 %) zu $n = 6$ (8 %)). Mit $p = 0,05$ zeigte sich hier jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die übrigen Operationsschritte wie Omentektomie, Entnahme peritonealer PEs oder LNE fanden sich keine statistisch signifikanten Gruppenverteilungs-Unterschiede. Diese Operationsschritte, die Teil einer stadiengerechten Operation der ovariellen Neoplasie sind, wurden in beiden Gruppen während der ersten Operation selten durchgeführt.

Die Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation erfolgte in der KUS-Gruppe bei 82 Patientinnen (66 %) und damit häufiger als bei Patientinnen der US-Gruppe ($n = 37$ (51 %)). Für diese Beobachtung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,02$).

	Kein Upstaging	Upstaging	<i>p</i>
Median (min-max)			
Operationszeit (Minuten)	73,5 (20-300)	60 (20-373)	0,20
n (%)			
Staging-Prozeduren			
Ovarial-PE	8 (6 %)	10 (14 %)	0,09
Ovarialzystenextirpation	20 (16 %)	16 (22 %)	0,30
unilaterale SOE	51 (41 %)	24 (33 %)	0,29
bilaterale SOE	43 (34 %)	22 (30 %)	0,64
Hysterektomie	12 (8 %)	2 (3 %)	0,02
Omentektomie	2 (2 %)	1 (1 %)	0,89
Peritoneal-PE	15 (12 %)	8 (11 %)	0,83
Appendektomie	2 (2 %)	0	0,53
Uterus-PE	2 (2 %)	6 (8 %)	0,05
PE Ovar Gegenseite	13 (10 %)	7 (10 %)	0,86
pelvine LNE	2 (2 %)	2 (3 %)	0,63
paraaortale LNE	1 (1 %)	1 (1 %)	0,70
Lymphknoten-Sampling	2 (2 %)	0	0,55
Douglas-Spülzytologie	115 (92 %)	62 (85 %)	0,15
Bergebeutel			0,02
ja	82 (66 %)	37 (51 %)	
nein	35 (28 %)	33 (45 %)	
nicht bekannt	8 (6 %)	3 (4 %)	

Tabelle 20: Primäre Staging-Operation per Laparoskopie Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73; PE = Probeexzision, SOE = Salpingoophorektomie, LNE = Lymphonodektomie)

4.2.4.3 Komplettierungs-Operation

Alle Patientinnen dieser Kohorte erhielten in einem zweizeitigen Vorgehen eine Komplettierungs-Operation. Die Zeit zwischen beiden Operationen betrug in der KUS-Gruppe im Median 21 Tage (2 – 483 Tage) und in der US-Gruppe 20 Tage (1 – 89 Tage). Es zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied (*p* = 0,5).

Hinsichtlich des operativen Zugangswegs erfolgte als zweite Operation in der US-Gruppe in 55 Fällen (75 %) eine LAP und in 18 Fällen (25 %) eine LSK. In der KUS-Gruppe erfolgte die Komplettierungs-Operation in 61 % der Fälle (n = 76) per LAP und in 39 % der Fälle (n = 49) per LSK. Diese Beobachtung war statistisch nicht signifikant (*p* = 0,06).

Die Komplettierungs-Operation entsprach bei 95 Patientinnen (75 %) der KUS-Gruppe beziehungsweise 54 Patientinnen (74 %) der US-Gruppe einem stadiengerechten Vorgang. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (*p* = 0,87). Unter den nicht stadiengerecht operierten Frauen befanden sich in der KUS-Gruppe 21 (70 %) und in der US-

Gruppe neun (47 %) fertilitätserhaltend operierte Patientinnen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,42$).

Die Operationszeit betrug in der KUS-Gruppe im Median 238 Minuten (34 – 552 Minuten) und in der US-Gruppe 246 Minuten (65 – 500 Minuten). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p \leq 0,01$). In Hinblick auf intraoperativen Blutverlust sowie postoperative Verweildauer ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,08$ bzw. $p = 0,06$). Tabelle 21 fasst die Daten zur Komplettierungs-Operation zusammen.

	Kein Upstaging	Upstaging	<i>p</i>
	n (%)		
Zugangsweg Komplettierung			0,06
Laparoskopie	49 (39 %)	18 (25 %)	
Laparotomie	76 (61 %)	55 (75 %)	
	Median (min-max)		
Zeit zwischen Operationen (d)	21 (2-483)	20 (1-89)	0,5
Operationszeit in Minuten	238 (34-552)	246 (65-500)	< 0,01
Hb-Drop (g/dl)	2,1 (0,1-6,5)	2,7 (0-4,9)	0,08
postoperative Verweildauer (d)	7 (0-27)	9 (2-23)	0,06
	n (%)		
Stadiengerechte Komplettierung			0,87
ja	95 (75 %)	54 (74 %)	
nein	30 (25 %)	19 (26 %)	
davon fertilitätserhaltend	21 (70 %)	9 (47 %)	0,42

Tabelle 21: Komplettierungs-Operation Kein Upstaging vs. Upstaging ($n = 125$ vs. $n = 73$; d = Tage, Hb = Hämoglobin)

4.2.4.4 Intraoperative Komplikationen

Ein Vergleich der beiden Gruppen bezogen auf intraoperative Komplikationen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,77$). Auch die Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen unterschied sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,50$). In der KUS-Gruppe benötigten sieben Frauen (6 %) eine intraoperative Transfusion, in der US-Gruppe drei Frauen (4 %) (vgl. Tabelle 22).

	Kein Upstaging	Upstaging	p
	n (%)		
Intraoperative Transfusionen	7 (6 %)	3 (4 %)	0,50
Intraoperative Komplikationen	5 (4 %)	1 (1 %)	0,77
Darmverletzung	1 (20 %)	1 (100 %)	0,51
Blasenverletzung	0	0	
Ureterverletzung	0	0	
Laparokonversion	3 (60 %)	0	0,51
sonstige	1 (20 %)	0	0,99

Tabelle 22: Intraoperative Komplikationen Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73)

4.2.4.5 Postoperative Komplikationen

In der KUS-Gruppe kam es zu sechs (5 %) Komplikationen der Clavien-Dindo Klassen I und II, elf (9 %) Komplikationen der Clavien-Dindo Klassen III und IV und keiner Clavien-Dindo Klasse V Komplikation. In der US-Gruppe konnten sieben (10 %) Komplikationen der Clavien-Dindo Klassen I und II, acht (11 %) Komplikationen der Clavien-Dindo Klassen III und IV und eine (1 %) Komplikation Clavien-Dindo Klasse V festgestellt werden. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle 23).

	Kein Upstaging (n = 125)	Upstaging (n = 73)	p
	n (%)		
Clavien-Dindo I und II	6 (5 %)	7 (10 %)	0,36
Clavien-Dindo III und IV	11 (9 %)	8 (11 %)	0,99
Clavien-Dindo V	0	1 (1 %)	0,37

Tabelle 23: Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 125 vs. n = 73)

4.2.5 Follow-Up und onkologisches Outcome

Follow-Up Daten waren für 120 Patientinnen (96 %) der KUS-Gruppe und 71 Patientinnen (95 %) der US-Gruppe vorhanden. Die mediane Follow-Up-Periode betrug in der KUS-Gruppe 41,5 Monate (1-158 Monate) und in der US-Gruppe 41 Monate (1-227 Monate). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,69).

Das mediane DFS betrug in der KUS-Gruppe 31 Monate (1-158 Monate). In der US-Gruppe lag es bei 26 Monaten (1-226 Monaten). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,43). Das OS betrug in der US-Gruppe im Median 42 Monate (1-158 Monate). In der US-

Gruppe betrug das OS im Median 41 Monate (1-227 Monate). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,89$).

Zu einem Erkrankungsrezidiv kam es in der KUS-Gruppe mit 14 Fällen (12 %) seltener als in der US-Gruppe mit 21 Fällen (29 %). Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,01$; vgl. Tabelle 24).

	Kein Upstaging	Upstaging	<i>p</i>
	Median (min-max)		
Follow-Up (Monate)	41,5 (1-158)	41 (1-227)	0,69
DFS (Monate)	31 (1-158)	26 (1-226)	0,43
OS (Monate)	42 (1-158)	40 (1-227)	0,89
	n (%)		
Rezidiv	14 (12 %)	21 (29 %)	$\leq 0,01$

Tabelle 24: Follow-Up und onkologisches Outcome Kein Upstaging vs. Upstaging ($n = 120$ vs. $n = 71$; DFS = Rezidiv-freies Überleben (disease-free survival), OS = Gesamtüberleben (overall survival))

4.3 Überleben

4.3.1 Rezidiv-freies Überleben

Das DFS belief sich in der KUS-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum auf 88 %, nach drei Jahren ebenfalls auf 88 % und nach fünf Jahren auf 85 %. In der US-Gruppe lag es über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 70 %, nach drei Jahren bei 61 % und nach fünf Jahren bei 59 %. Diese Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant ($p \leq 0,01$ bzw. $p \leq 0,01$ bzw. $p = 0,04$). Nachfolgend findet sich eine tabellarische Übersicht der Überlebensdaten (vgl. Tabelle 25) sowie eine graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven (vgl. Abbildung 10, 11 und 12).

	Kein Upstaging n = 120	Upstaging n = 71	p
DFS (in %)	88 %	70 %	≤ 0,01
3-y-DFS (in %)	88 %	61 %	≤ 0,01
5-y-DFS (in %)	85 %	59 %	0,04

Tabelle 25: Rezidiv-freies Überleben Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 120 vs. n = 71; DFS = Rezidiv-freies Überleben, 3-y-DFS = 3-Jahres Rezidiv-freies Überleben, 5-y-DFS = 5-Jahres Rezidiv-freies Überleben)

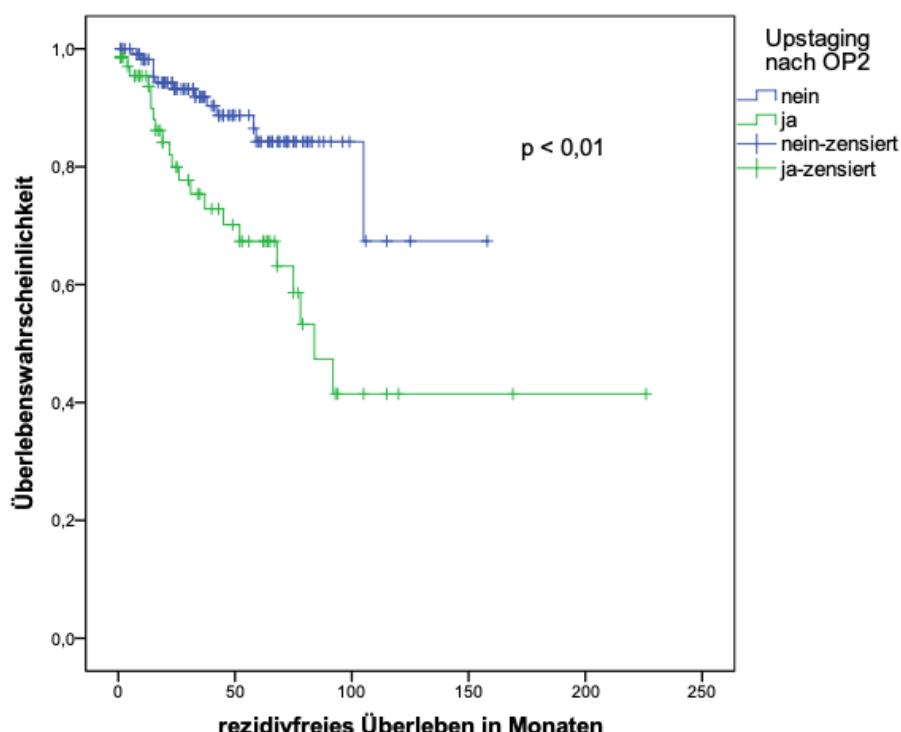


Abbildung 10: Rezidiv-freies Überleben über den gesamten Beobachtungszeitraum Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 120 vs. n = 71)

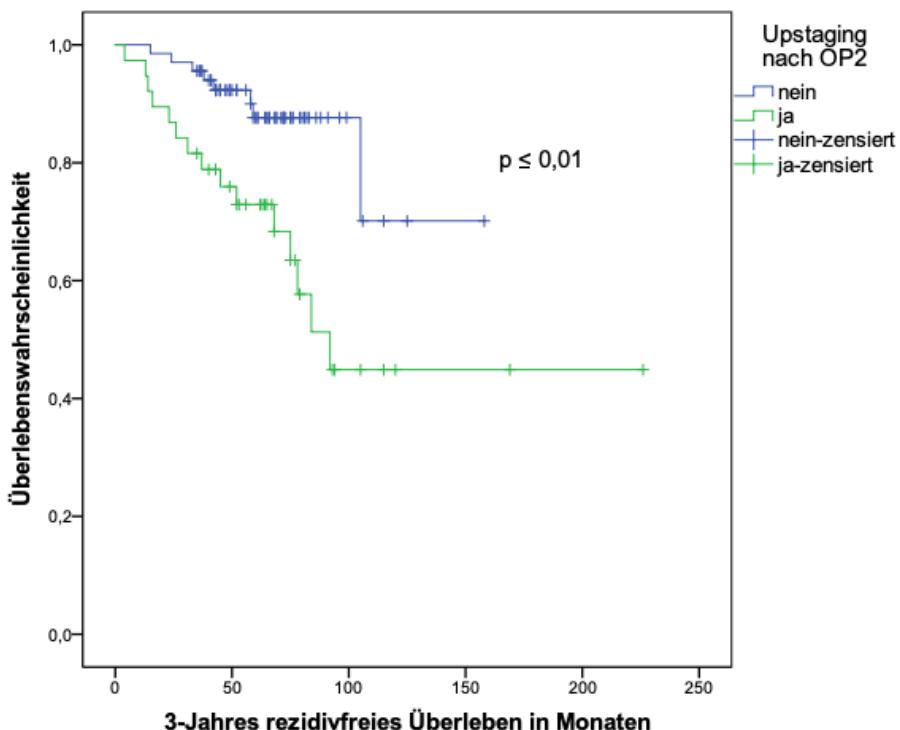


Abbildung 11: 3-Jahres Rezidiv-freies Überleben Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 120 vs. n = 71)

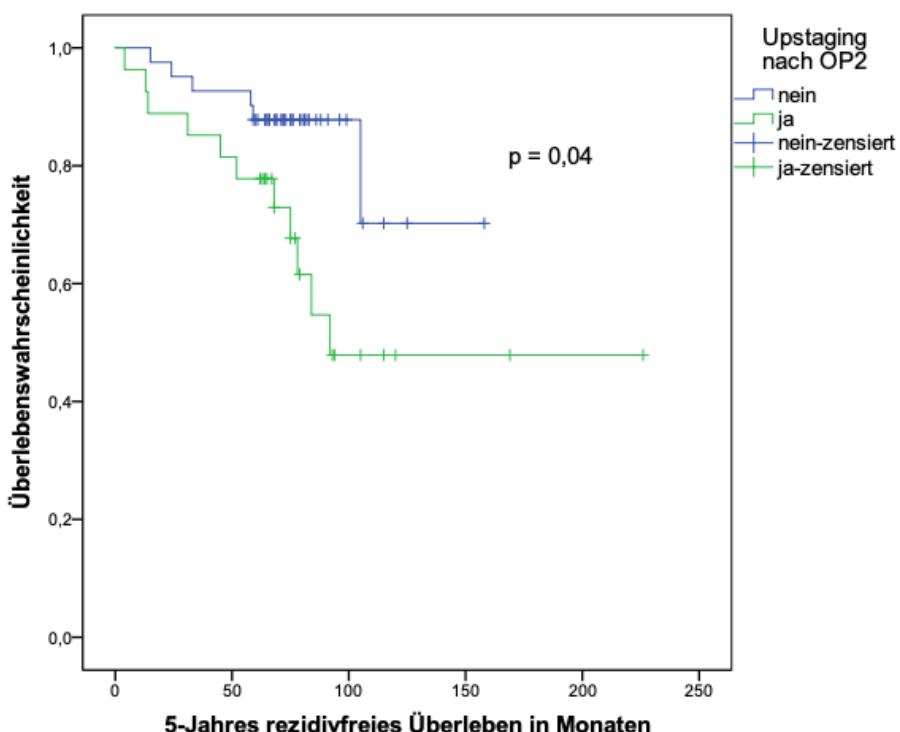


Abbildung 12: 5-Jahres Rezidiv-freies Überleben Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 120 vs. n = 71)

4.3.2 Gesamtüberleben

Das OS lag in der Gruppe ohne Upstaging über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 91 %, nach drei Jahren bei 96 % und nach fünf Jahren bei 95 %. In der US-Gruppe lag das OS respektive bei 86 %, 84 % und 85 %. Es zeigten sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,45$, $p = 0,23$, $p = 0,44$, vgl. Tabelle 26). Nachfolgend sind die Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier für das OS dargestellt (vgl. Abbildung 13, 14 und 15).

	Kein Upstaging	Upstaging	p
	%		
OS (in %)	91 %	86 %	0,45
3-y-OS (in %)	96 %	84 %	0,23
5-y-OS (in %)	95 %	85 %	0,44

Tabelle 26: Gesamtüberleben Kein Upstaging vs. Upstaging ($n = 120$ vs. $n = 71$; OS = Gesamtüberleben, 3-y-OS = 3-Jahres Gesamtüberleben, 5-y-OS = 5-Jahres Gesamtüberleben)

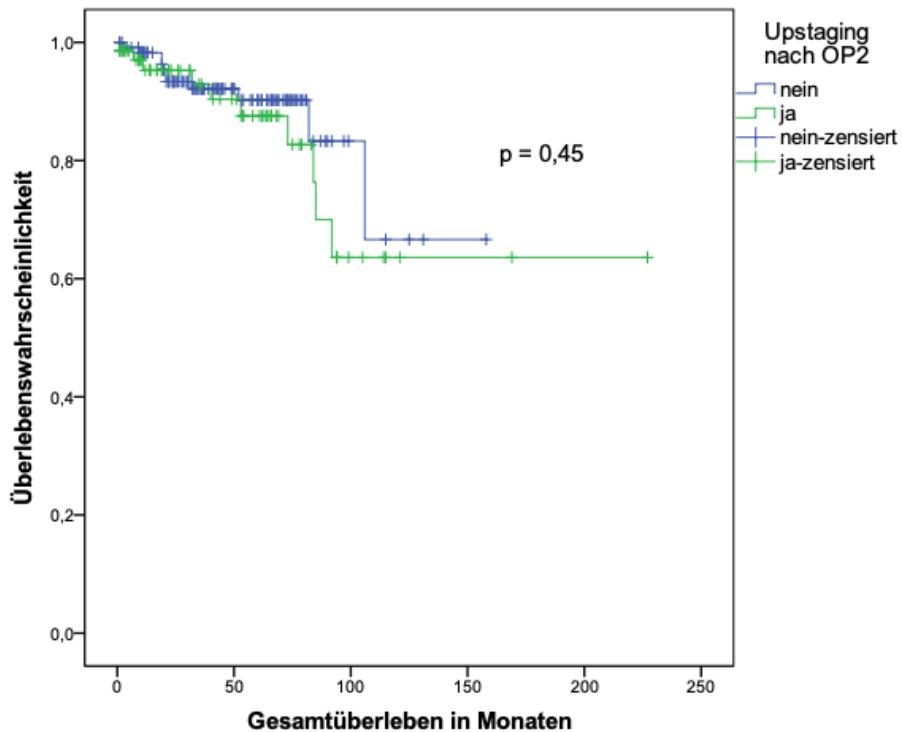


Abbildung 13: Gesamtüberleben über den gesamten Beobachtungszeitraum Kein Upstaging vs. Upstaging ($n = 120$ vs. $n = 71$)

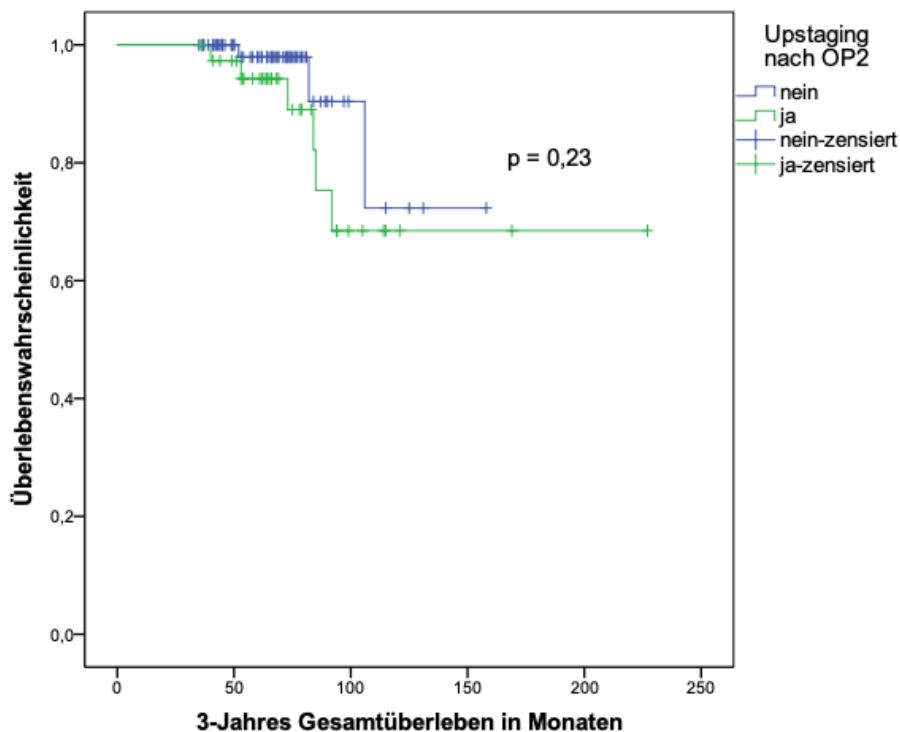


Abbildung 14: 3-Jahres Gesamtüberleben Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 120 vs. n = 71)

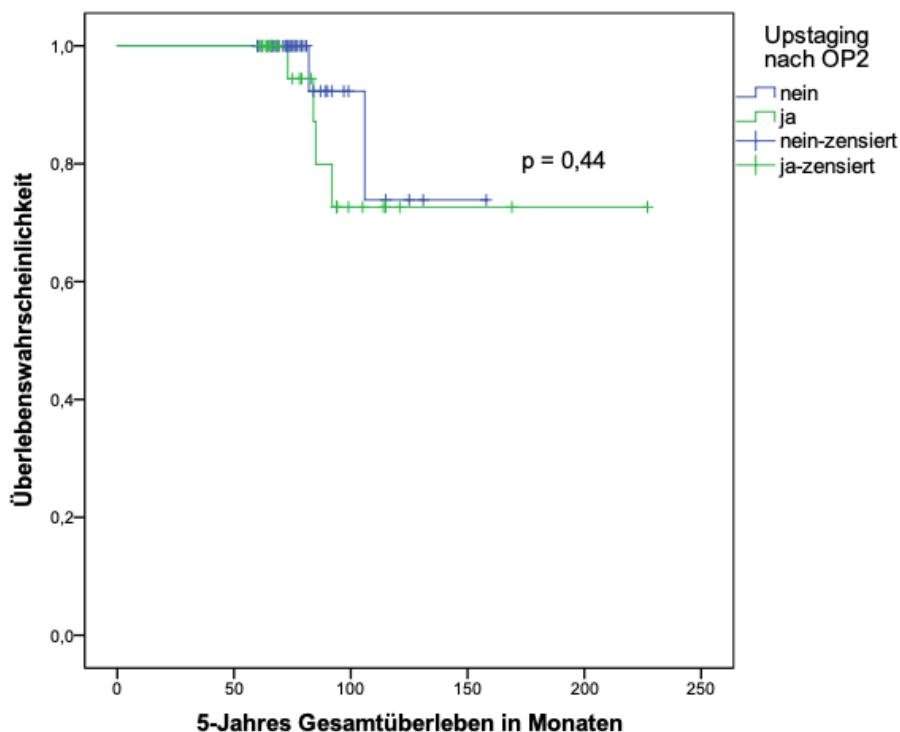


Abbildung 15: 5-Jahres Gesamtüberleben Kein Upstaging vs. Upstaging (n = 120 vs. n = 71)

4.3.3 Rezidiv-freies Überleben FIGO-Stadium IA vs. IC1

In einer Subanalyse wurde das Rezidiv-freie Überleben zwischen Patientinnen mit frühem einseitigen Eierstockkrebs (FIGO-Stadium IA) und Patientinnen, die durch intraoperative Tumorrhuptur in das FIGO-Stadium IC1 „upgestaged“ wurden, verglichen. Hiermit sollte geprüft werden, ob die intraoperative Tumorrhuptur sich in unserem Kollektiv negativ auf das DFS ausgewirkt hat. Untenstehende Abbildung zeigt dabei die prozentualen Angaben für das DFS bezogen auf die verschiedenen FIGO-Stadien. Im FIGO-Stadium IA betrug das DFS während des gesamten Beobachtungszeitraums 93 %, im FIGO-Stadium IC1 85 %. Eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Log-Rank Test zum Vergleich dieser beiden Stadien zeigte jedoch keine statistisch signifikanten Werte bezogen auf das DFS ($p = 0,22$, vgl. Abbildung 16 und Abbildung 17).

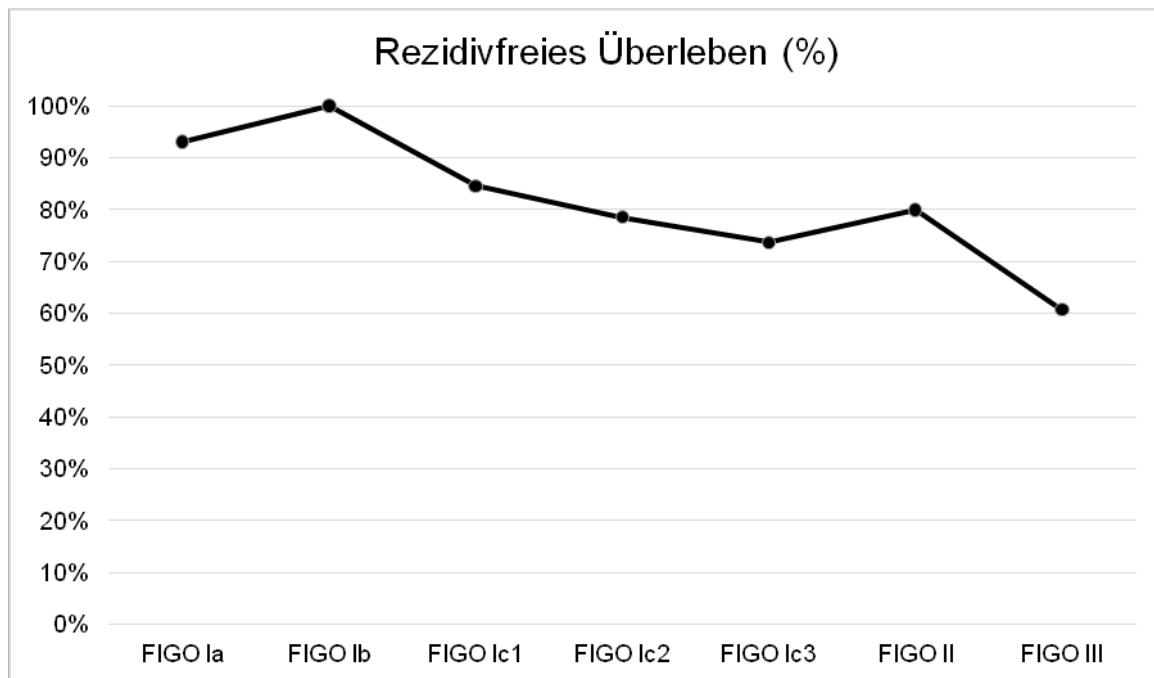


Abbildung 16: Rezidiv-freies Überleben nach FIGO-Stadien

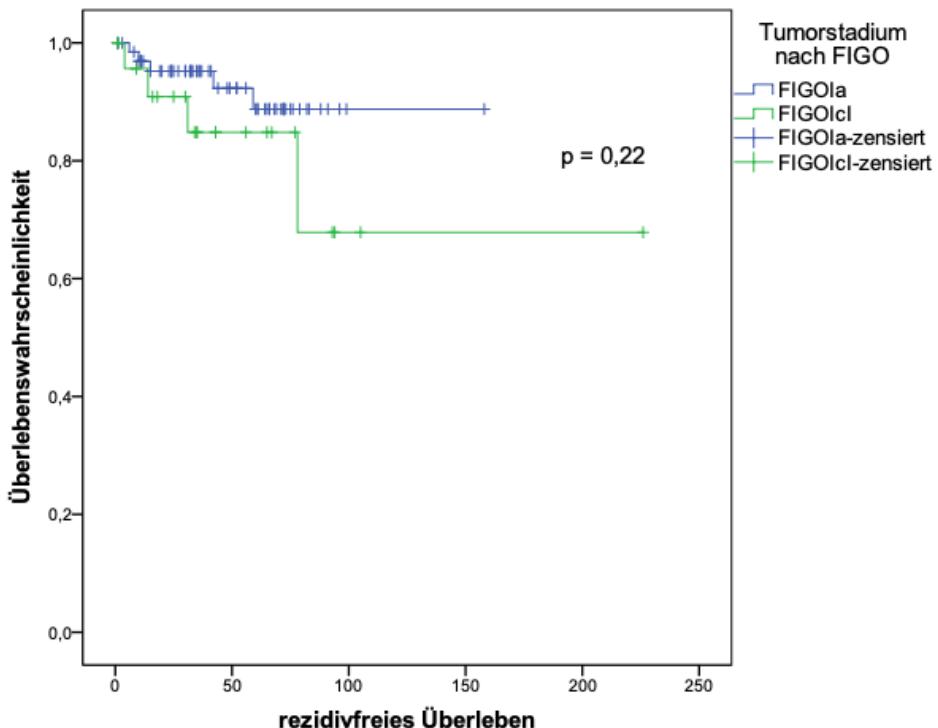


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse FIGO-Stadium IA vs. IC1

4.4 Binär logistische Regression

4.4.1 Univariate Analyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging

Im binär logistischen Regressionsmodell wurden folgende Faktoren als mögliche Einflussgrößen für die Wahrscheinlichkeit eines Upstagings in Betracht gezogen und zunächst univariat untersucht: Alter, BMI, CA125, Tumorentität (EOS vs. KST), FIGO-Stadium (I vs. II und I vs. III) Tumorlokalisierung, Grading (G1 vs. G2 und G1 vs. G3) sowie Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation (ja vs. nein) und Zugangsweg bei zweiter Operation (LSK vs. LAP). Signifikante Werte zeigten sich für folgende Faktoren: die Tumorentität ($p = 0,02$), dabei waren die KST mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für Upstaging assoziiert (OR 0,31, 95%-KI 0,11-0,85); das FIGO-Stadium I vs. II ($p = 0,04$), dabei war das höhere FIGO-Stadium mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Upstaging assoziiert (OR 2,24, 95%-KI 1,02-4,91); die Tumorlokalisierung rechts vs. beidseits ($p \leq 0,01$), dabei war der beidseitige Befund mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Upstaging assoziiert (OR 3,31, 95%-KI 1,43-7,66); die Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation ($p = 0,02$), dabei war die Verwendung eines Bergebeutels mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für Upstaging assoziiert (OR 0,48, 95%-KI 0,26-0,88) sowie der Zugangsweg bei zweiter Operation ($p = 0,04$), dabei war die LSK mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für Upstaging assoziiert (OR 0,53, 95%-KI 0,28-0,99). Nachfolgend sind in Tabelle 27 die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression dargestellt.

	Upstaging		
Faktor	OR	95%-KI	p
Alter (in Jahren)	1,01	0,99-1,03	0,29
BMI (in kg/m ²)	0,98	0,92-1,04	0,42
CA125 (<35 U/ml vs. >35 U/ml)	1,32	0,7-2,51	0,40
Tumorentität (EOC vs. KST)	0,31	0,11-0,85	0,02
FIGO-Stadium			
I vs. II	2,24	1,02-4,91	0,04
I vs. III	-	-	0,99
Tumorlokalisation			
Rechts vs. Links	0,65	0,33-1,28	0,21
Rechts vs. Beidseits	3,31	1,43-7,66	≤ 0,01
Grading			
G1 vs. G3	1,11	0,52-2,37	0,78
G1 vs. G2	0,74	0,3-1,79	0,49
Bergebeutel bei OP1 (ja vs. nein)	0,48	0,26-0,88	0,02
Zugangsweg bei OP2 (LSK vs. LAP)	0,53	0,28-0,99	0,04

Tabelle 27: Univariate Regressionsanalyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging (OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, BMI = Body-Mass-Index, CA125 = Cancer Antigen 125, EOC = epitheliales Ovarialkarzinom, KST = Keimstrang-Stroma-Tumor, FIGO = Fédération Internationale Gynécologie et d'Obstétrique, OP = Operation)

4.4.2 Multiple Analyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging

Um zu untersuchen, welche der in der univariaten Analyse identifizierten, signifikanten Faktoren tatsächlich unabhängige Einflussparameter auf Upstaging darstellen, wurde im nächsten Schritt eine multiple Analyse durchgeführt. In das Modell aufgenommen wurden Tumorentität, FIGO-Stadium (I vs. II), Tumorlokalisation (rechts vs. beidseits), Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation sowie der Zugangsweg bei zweiter Operation. Als unabhängige Einflussfaktoren für das Auftreten von Upstaging stellten sich der beidseitige Adnexbefund ($p \leq 0,01$) und die Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation ($p = 0,04$) heraus. Bei beidseitigem Tumorbefall steigt dabei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Upstagings (OR 3,13, 95%-KI 1,32-7,45). Bei Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation hingegen sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Upstagings (OR 0,53, 95%-KI 0,28-1,0). Für die restlichen Faktoren wie Tumorentität, FIGO-Stadium und Zugangsweg bei zweiter Operation ergaben sich im multivariaten Modell keine statistisch signifikanten Werte (vgl. Tabelle 28).

Faktor	Upstaging		
	OR	95%-KI	p
Tumorentität (EOC vs. KST)			0,18
FIGO-Stadium			
I vs. II			0,32
Tumorlokalisation			
Rechts vs. Beidseits	3,13	1,32-7,45	< 0,01
Bergebeutel bei OP1 (ja vs. nein)	0,53	0,28-1,0	0,04
Zugangsweg bei OP2 (LSK vs. LAP)			0,23

Tabelle 28: Multiple Regressionsanalyse von Faktoren assoziiert mit einem Upstaging (OR = Odds ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, EOC = epitheliales Ovarialkarzinom, KST = Keimstrang-Stroma-Tumor, FIGO = Fédération Internationale Gynécologie et d'Obstétrique, OP = Operation)

5 Diskussion

Die LSK als minimal-invasives Operationsverfahren ist heutzutage elementarer Bestandteil der operativen Gynäkologie [61]. Durch positive Aspekte wie geringeres Trauma, weniger postoperative Schmerzen, eine schnellere Rekonvaleszenzzeit und somit kürzere Hospitalisierungsphase profitieren Patientinnen von dieser Entwicklung [1,33,40]. Technisch können mittlerweile die meisten gynäkologischen Operationen, die ehemals per LAP erfolgten, minimal-invasiv durchgeführt werden [22,61]. Ein Beispiel stellt die Ovarialchirurgie bei benignen zystischen Befunden dar. Sie zählt heute zu den häufigsten laparoskopisch durchgeführten, gynäkologischen Eingriffen. [37].

Trotz gründlicher präoperativer Evaluation der Patientinnen mit Ovarialtumoren mittels transvaginalen Ultraschalles und Bestimmung der Tumormarker, kann sich intra- oder postoperativ wider Erwarten ein maligner Ovarialtumor zeigen. In der Literatur beläuft sich die Inzidenz auf 0 – 3,4 % [60]. Nezhat *et al.* berichteten von vier Patientinnen mit ovarieller Neoplasie bei insgesamt 1011 laparoskopisch operierten Patientinnen (0,4 %) [62]. Canis *et al.* registrierten bei 757 laparoskopisch operierten Patientinnen mit Ovarialtumor zwölf Borderline-Tumore und sieben ovarielle Malignome (2,5 %) [15]. Bei präoperativ suspekt erscheinenden Zysten, die laparoskopisch exzidiert werden, steigt die Rate maligner Befunde auf 10,9 – 18,9 Prozent [60]. Generelle Bedenken bestehen hierbei hinsichtlich der Erfahrung des Operateurs die richtige Diagnose zu stellen und das weitere Management zu planen, ohne die Prognose der Patientinnen zu verschlechtern. Befürchtet wird die Prognose-Verschlechterung vor allem durch inadäquate Staging-Operation, intraoperative Tumorrupitur und Verschleppung von Tumorzellen [55,60]. Hinsichtlich des laparoskopischen Stagings gelten die fehlende taktile Haptik sowie die eingeschränkte Einsehbarkeit des Dünndarms, der Zwerchfellkuppeln und der parakolischen Rinnen als limitierende Faktoren, die zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der Abdominalhöhle führen [38,64].

Ein adäquates, leitliniengerechtes Staging von Patientinnen mit ovarieller Neoplasie sowie die maximale Reduktion der Tumorlast sind jedoch, insbesondere beim frühen Ovarialtumor, essentiell für die weitere Therapieplanung und Prognoseabschätzung [46,49,92]. So hängt die Prognose der Patientinnen zum einen vom intraoperativ verbleibenden Tumorrest ab [27].

Zum anderen entscheidet das vergebene Tumorstadium, welches adjuvante Prozedere gewählt wird und ob die Patientin eine Systemtherapie erhält [52].

Vor dem Hintergrund, dass die LSK in vielen Bereichen der Gynäkologie und Chirurgie konventionell offen-chirurgische Verfahren abgelöst hat [74], während der maligne Ovarialtumor gemäß Leitlinie weiter per LAP behandelt wird [52], existieren bereits mehrere retrospektive Vergleichsstudien beider Operationsverfahren. Das Upstaging wird dabei meistens nur als Teilaspekt behandelt [25,33,58]. Die Datenlage hinsichtlich des Upstagings nach primär laparoskopischem Staging früher ovarieller Neoplasien ist demnach limitiert.

Primäres Ziel der vorliegenden Dissertation war es deshalb, zunächst zu evaluieren, inwieweit das erste FIGO-Stadium nach laparoskopischem Staging früher ovarieller Neoplasien (FIGO I-II) mit dem final vergebenen FIGO-Stadium übereinstimmt. Darauf aufbauend sollten die Ursachen, die zu einem Upstaging führen, beschrieben werden.

Sekundäre Ziele waren die Analyse von unabhängigen Faktoren, die mit einem Upstaging assoziiert sind, sowie die Untersuchung des Einflusses von Upstaging auf das postoperative Therapiekonzept sowie das onkologische Outcome der Patientinnen. In der Mehrzahl der Fälle (125/198, 63 %) stimmte das initiale mit dem finalen FIGO-Stadium überein. In 73 (37 %) Fällen musste in der vorliegenden Analyse das FIGO-Stadium nach Komplettierung des chirurgischen Stagings angepasst werden und ein Upstaging lag vor. Ursachen hierfür waren mikroskopische Tumormanifestationen, die bei erster Operation nicht erfasst wurden (66 %) sowie die intraoperative Tumorrhuptur (34 %). Als unabhängige Faktoren, welche mit einem Upstaging assoziiert sind, konnten in der multivariaten Analyse der beidseitige Adnexbefund sowie die Verwendung eines Bergebeutels gezeigt werden

Patientinnen, deren Tumorstadium im Diagnoseprozess angehoben wurde, erhielten signifikant häufiger eine Chemotherapie. Patientinnen mit Upstaging zeigten häufiger Rezidive ($n = 21$, 29 %) als Patientinnen ohne Upstaging ($n = 14$, 12 %) ($p \leq 0,01$). Sie hatten darüber hinaus ein kürzeres DFS ($p \leq 0,01$). Auf das OS hatte das Upstaging keinen Einfluss ($p = 0,45$).

5.1 Upstaging

5.1.1 Häufigkeit

In der vorliegenden Arbeit wurde in 73 von 198 Fällen (37 %) ein Upstaging eines ovariellen Malignoms in ein höheres Tumorstadium nach primär laparoskopischem Staging festgestellt. Diese Rate liegt im Vergleich zu Studien mit ähnlichen Fragestellungen im mittleren Durchschnitt. Prozentual variieren Angaben zum Upstaging zwischen 0 % [71] und 57 % [20]. 1994 berichteten Querleu und Leblanc von neun Patientinnen ohne Fälle von Upstaging nach laparoskopischer Re-Staging Operation [71], während 1995 Childers *et al.* in acht von 14 Fällen (57 %) ein Upstaging beschrieben. Sie beschäftigten sich ebenfalls mit laparoskopischem Staging von mutmaßlichen Ovarialkarzinomen des FIGO-Stadium I und betrachteten 14 Patientinnen, von denen neun ein primär laparoskopisches Staging erhielten und fünf ein Re-Staging per LSK [20]. Beiden Studien gemein ist die auffallend kleine Fallzahl im Vergleich zu dieser Arbeit, die die Upstaging-Rate in beide Extreme verzerren kann.

Stier *et al.* untersuchten 1996 45 Patientinnen mit frühem ovariellen Malignom die primär ein inadäquates Staging erhalten haben und erneut per LAP gestaged wurden. Bei sieben von 45 (16 %) musste das Tumorstadium angepasst werden. Die Arbeitsgruppe um Stier untersuchte dabei im Gegensatz zu dieser Analyse jedoch nicht nur ovarielle Neoplasien, sondern mit 16

von 45 Patientinnen (36 %) auch einen erheblichen Anteil an Borderline-Tumoren [84]. Dies könnte die Upstaging Rate falsch-niedrig erscheinen lassen.

Auch gegenwärtige Untersuchungen beschäftigen sich mit ähnlichen Fragestellungen. Grabowski *et al.* beispielsweise evaluieren 40 Patientinnen, die sich mit ovarieller Neoplasie im Stadium FIGO I-IIIA, nach erfolgter erster Operation außerhalb ihrer Klinik, zur Zweitmeinung vorstellten. Ein stadiengerechtes Staging bei Primäroperation erfolgte lediglich in fünf Fällen (12,5 %). 35 Patientinnen mit inkompletter primärer Staging Operation erhielten eine Re-Staging Operation. In neun Fällen (26 %) erfolgte die inkomplette primäre Operation per LSK, in zwölf Fällen (34 %) per Pfannenstiel-Inzision, in vier Fällen (11 %) per LSK gefolgt von Pfannenstiel-Inzision und in zehn Fällen (29 %) per Median-LAP. 20 der 40 Patientinnen (50 %) wurden nach Re-Evaluation „upstaged“ [34].

Bae *et al.* analysierten 14 Patientinnen mit unerwarteten ovariellen Neoplasien, die per LSK „re-operiert“ wurden. In vier Fällen (29 %) musste das Tumorstadium angehoben werden [5]. Trotz geringerer Fallzahl ist dies vergleichbar mit den vorliegenden Angaben. Die LSK wurde bei Bae *et al.* jedoch als Komplettierungsoperation und nicht als primäre Operation untersucht [5].

Betrachtet man die beiden Arbeiten von Grabowski *et al.* und Bae *et al.* Liegt die Vermutung nahe, dass die Art der zweiten Operation keinen Einfluss auf das Upstaging habe. Dies würde sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit decken, da sich der Zugangsweg der zweiten Operation in der multivariaten Analyse nicht als Einflussfaktor für Upstaging erwies. In einer Metaanalyse zur Staging-LSK bei ovariellen Neoplasien von 2013 beschrieben Park *et al.* eine durchschnittliche Rate an postoperativem Upstaging von 22,6 %. Eine Untersuchung dreier Vergleichsstudien zwischen LSK und LAP ergab darüber hinaus keinen signifikanten Unterschied zwischen den Upstaging Raten beider Operationstechniken. Die elf in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien waren wie die vorliegende Arbeit retrospektiv. Es handelte sich dabei jedoch meist um Studien mit geringen Patientenzahlen. Die kleinste Beobachtungsstudie umfasste 17, die größte 82 Patientinnen [63].

Mit 198 eingeschlossenen Patientinnen repräsentiert diese Analyse eine für die Fragestellung große Gruppe. Dies könnte die Aussagekraft der Ergebnisse im Vergleich zu Arbeiten mit kleineren Fallzahlen erhöhen. Auch der Ausschluss von Patientinnen mit Borderline-Tumoren hebt die vorliegende Arbeit von anderen Studien ab. Berücksichtigt werden muss während des Vergleichs jedoch die Tatsache, dass die Fragestellungen der einzelnen vorgestellten Studien nicht umfassend übereinstimmen. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Dissertation wurde nach ausführlicher Literaturrecherche keine Studie mit exakt übereinstimmender Fragestellung gefunden.

5.1.2 Ursachen

Als Ursachen für ein Upstaging konnten in der vorliegenden Arbeit im Wesentlichen sechs Gründe gefunden werden: Tumorausbreitungen im kontralateralen Ovar (1 %), Tumorausbreitungen auf der ipsilateralen Ovarkapsel (4 %), eine positive Spülzytologie (4 %), Tumorausbreitungen im Peritoneum (19 %), die intraoperative Tumorruptur (34 %) oder ein positiver LK-Status (38 %). Ähnliche Ursachen konnten in drei ähnlichen Arbeiten gefunden werden [5,34,84].

Das Nicht-Erfassen extraovarieller Tumormanifestationen ist dabei auf die chirurgische Radikalität der ersten Operation zurückzuführen. In den Fällen, in denen die histopathologische Diagnose einer ovariellen Neoplasie erst postoperativ gestellt wurde und der Eingriff bei benigner Indikation erfolgte, entsprach die erste Operation folglich nicht der kompletten Ovarialtumor-typischen Operation [52]. Auf die einzelnen Ursachen soll im Folgenden nach aufsteigender Häufigkeit genauer eingegangen werden.

5.1.3 Infiltrate kontralaterales Ovar

Tumormanifestationen im kontralateralen Ovar führten in der vorliegenden Arbeit bei einer von 73 Patientinnen (1 %) zum Upstaging nach finaler Operation. Die Patientin wurde also vom FIGO-Stadium IA in das FIGO-Stadium IB „upgestaged“.

In der Arbeit von Bae *et al.* wurde ebenfalls eine Patientin (25 %) aufgrund von Tumormanifestationen im kontralateralen Ovar „upgestaged“. Jedoch untersuchten die Autoren nur 14 Patientinnen, von denen vier ein Upstaging erfuhren. Der hohe prozentuale Anteil von 25 % ist folglich der geringen Fallzahl geschuldet und nur schwer mit den vorliegenden Daten zu vergleichen.

5.1.4 Infiltrate ipsilaterale Ovarkapsel

Bei drei Patientinnen (4 %) zeigten sich nach finaler Operation und Aufarbeitung Tumormanifestationen auf der ipsilateralen Ovarkapsel. Alle drei Patientinnen wurden vom FIGO-Stadium IA in das FIGO-Stadium IC2 „upstaged“.

5.1.5 Positive Spülzytologie

Eine positive Spülzytologie nach zweiter Operation führte in der vorliegenden Arbeit zum Upstaging von drei Patientinnen (4 %). In allen drei Fällen erfolgte eine Re-Klassifizierung vom Tumorstadium FIGO IA zu FIGO IC3. Von insgesamt 19 Patientinnen (10 %) mit FIGO-Stadium IC3, respektive mit positiver Spülzytologie, wurde die Mehrheit ($n = 15$, 79 %) bereits nach erster Operation korrekt eingestuft. Bakkum-Gamez *et al.* analysierten 161 Patientinnen von denen 33 (20 %) eine positive Spülzytologie hatten. Die positive Spülzytologie zeigte sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger prädiktiver Faktor für schlechteres Überleben [6]. Dies impliziert die Wichtigkeit der Spülzytologie im Staging-Prozess von Patientinnen mit ovariellen Neoplasien. Sie sollte leitliniengerecht stets durchgeführt werden.

5.1.6 Infiltrate Peritoneum

In der vorliegenden Arbeit stellten Tumorinfiltrate des Peritoneums mit 19 % die dritthäufigste Ursache für ein Upstaging nach Komplettierungs-Operation dar. Bae *et al.* beschrieben in ihrer Arbeit zur laparoskopischen Re-Staging Operation in zwei von vier Upstaging-Fällen (50 %) als Ursache das Auffinden von Tumormanifestationen im Peritoneum beziehungsweise im Omentum [5]. Die geringe Zahl von 14 Patientinnen und respektive nur vier Fälle von Upstaging sind erneut als mögliche Ursache für den besonders hohen Prozentsatz zu nennen. Auch bei Patientinnen, die primär ein inkomplettes Staging per laparotomiam erhalten haben, stellen Tumormanifestationen im Peritoneum eine der häufigsten Ursachen für Upstaging dar. Soper *et al.* berichteten von 30 Frauen mit inkomplett operiertem EOC und nachfolgender Re-Staging-Laparotomie. Peritoneale Biopsien erfolgten während der ersten Operation nur bei zwei Patientinnen (7 %). Nach komplettierender LAP zeigten fünf Patientinnen (17 %) Tumorresiduen im Peritoneum und mussten konsekutiv „upgestaged“ werden [83]. Hierzu sei gesagt, dass gerade bei primär benigner Operationsindikation am Ovar die Befunde oft erst postoperativ suspekt erscheinen, weshalb initial zwar eine Exploration der Bauchhöhle erfolgt. Jedoch werden keine zufälligen Proben von makroskopisch unauffälligem Peritoneum entnommen. Dies spiegelt sich auch in der geringen Zahl an Peritoneal-Biopsien (23/198, 12 %) während des primär laparoskopischen Stagings in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wider. Kommt es postoperativ unerwartet zu einer malignen Diagnose, folgt erst während der stadiengerechten Komplettierungs-Operation eine Entnahme von Peritoneal-Biopsien aus bestimmten unauffälligen und, falls vorhanden, aus auffälligen Bereichen [52]. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, warum Tumormanifestationen im Peritoneum meist erst nach finaler Operation festgestellt werden und gehäuft zu einem Upstaging führen können, unabhängig des operativen Zugangswegs.

Powless *et al.* untersuchten die Wertigkeit zufälliger Peritoneal-Biopsien im Rahmen des Stagings bei ovariellen Neoplasien. Anhand eines Kollektivs von 211 Patientinnen werteten sie die Rate an Upstaging durch zufällige, nicht maligne imponierende Proben des Peritoneums aus. Lediglich in neun Fällen (4,6 %) erfolgte ein Upstaging auf Grund von zufälligen Biopsien. Zumeist war das Peritoneum intraoperativ auffällig und es wurden gezielte Biopsien entnommen. Die Autoren stellten aufgrund dieser Ergebnisse die Wertigkeit zufälliger Biopsien im Vergleich zur gründlichen Exploration der Abdominalhöhle nach suspekten Läsionen in Frage [69]. In Anbetracht dessen liegt die Empfehlung nahe, bei Operationen am Ovar stets eine gründliche Exploration der Abdominalhöhle durchzuführen und insbesondere das Peritoneum zu inspizieren. Dabei scheint die optische Vergrößerung durch das Laparoskop möglicherweise sogar vorteilhaft zu sein [16,85].

5.1.7 Intraoperative Tumorrhuptur

In der vorliegenden Arbeit stellte die intraoperative Tumorrhuptur mit 34 % den zweithäufigsten Grund für Upstaging dar. Eine Metaanalyse zur LSK bei frühen Ovarialtumoren von Tantitamit und Lee zeigte eine Rate an intraoperativen Tumorrhupturen bei LSK zwischen 1,3 % - 37,5 % [85]. In der vorliegenden Arbeit wurde jeder Operationsbericht retrospektiv systematisch nach dem Auftreten intraoperativer Tumorrhupturen gescreent. Bei eindeutigem Vorliegen einer intraoperativen Tumorrhuptur wurden die Patientinnen nachträglich in das FIGO-Stadium IC1 eingestuft, soweit dies nicht der Fall war. In einigen Fällen kam es so zu nachträglicher Korrektur des Tumorstadions. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die hohe Zahl an registrierten intraoperativen Tumorrhupturen.

Mit 37,5 % beschreiben Lee *et al.* ähnliche Daten und damit die höchste Rate intraoperativer Tumorrhupturen, jedoch bei einer Studienpopulation von nur 24 eingeschlossenen Patientinnen. Besonderheit war in dieser Arbeit die mediane Größe der Ovarialtumoren von 12,1 Zentimetern (6,5 – 17,1 cm). Sie könnte eine mögliche Erklärung für die hohe Rate an intraoperativen Rupturen sein [48]. In der eigenen Analyse wurde die Tumorgröße nicht erfasst.

Die niedrigste Rate beträgt in der oben beschriebenen Metaanalyse 1,3 % [85]. Bei Sichtung der Primärquelle von Gallotta *et al.* finden sich mit insgesamt sieben Prozent (21/300) intraoperativen Rupturen zwar immer noch niedrige Daten, jedoch höhere als in der Metaanalyse angenommen. Nicht ersichtlich wird außerdem, wie genau die Kollegen die intraoperative Tumorrhuptur definierten [32]. Dies mindert die Aussagekraft der Daten und erschwert den Vergleich mit den eigenen.

Der prognostische Einfluss der intraoperativen Tumorrhuptur ist Gegenstand einer Vielzahl von Forschungsarbeiten. Die Studienlage ist dabei uneindeutig. Einige Arbeiten konnten die intraoperative Tumorrhuptur als unabhängigen, ungünstigen Einflussfaktor auf das Rezidiv-freie Überleben zeigen, während in anderen Studien kein Einfluss auf das DFS gezeigt wurde [6,35,41,76,81,87]. Seit die LSK in der Therapie ovarieller Neoplasien an Stellenwert gewinnt, bestehen Bedenken hinsichtlich einer gehäuften intraoperativen Tumorrhuptur unter laparoskopischen Bedingungen zu Ungunsten der onkologischen Sicherheit [60]. Dies spiegelt auch der Bericht von Radosa *et al.* über die Befragung der Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur laparoskopischen Therapie maligner Ovarialtumoren wider [73]. Die jüngste Cochrane Analyse zum Vergleich der LSK und der LAP zur Therapie früher ovarieller Neoplasien legte jedoch vergleichbare Werte bezüglich der intraoperativen Tumorrhuptur dar. In einer untersuchten Studie waren intraoperative Tumorrhupturen im LAP-Arm sogar häufiger [28].

Diese Daten verdeutlichen, dass eine intraoperative Tumorrhuptur mit nachfolgender Tumorzellverschleppung unabhängig vom operativen Zugangsweg auftreten kann und durch den Operateur mit größter Sorgfalt vermieden werden sollte. Da der Einfluss auf das

Überleben der Patientinnen noch nicht abschließend geklärt ist, ist darüber hinaus eine genaue klinische Dokumentation wichtig, sollte es doch zu akzidentellen Rupturen kommen. Für den Pathologen ist die intraoperative Tumorruptur nur bedingt sichtbar, falls eine positive Spülzytologie vorliegt. Damit es nicht zur Unterversorgung der Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie durch Einstufung in zu niedrige Tumorstadien kommt, ist eine gute klinische Dokumentation von großer Bedeutung [36].

5.1.8 Positiver Lymphknotenstatus

In der vorliegenden Studie stellte der positive Nodal-Status mit 38 % die häufigste Ursache für ein Upstaging der Patientinnen in ein höheres Tumorstadium nach Komplettierungs-Operation dar. Dies deckt sich mit dem Review von Tantitamit und Lee zum laparoskopischen Management früher ovarieller Neoplasien, in dem Tumormanifestationen in den LK als eine der häufigsten Ursachen für Upstaging beschrieben werden [85].

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine LNE bei initialer laparoskopischer Operation lediglich in sechs Fällen (3 %) und ein LK-Sampling in zwei Fällen (1 %). Ähnliche Daten präsentierte auch Grabowski *et al.*, die 40 Patientinnen mit initial inadäquater Staging-Operation (davon neun per LSK) bei Ovarialneoplasie re-operierten und die Daten retrospektiv analysierten: eine LNE erfolgte bei erster Operation in nur zwei Fällen (5 %) und nach Komplettierungs-Operation zeigten sich in 43 % der „upgestageten“ Patientinnen die paraaortalen oder pelvinen LK positiv für Tumorbefall [34]. Auch Gallotta *et al.* berichteten ähnliche Ergebnisse bei 300 laparoskopisch „gestageten“ Patientinnen. Bei 48 der Patientinnen (16 %) wurde ein Upstaging festgestellt. 22 von 48 (46 %) wurden aufgrund von Tumorinfiltrationen in pelvinen oder paraaortalen LK „upstaged“. Upstaging wurde von Gallotta *et al.* jedoch abweichend von dieser Studie definiert als definitives Tumorstadium höher als FIGO IIA. Da als Ursachen nur peritoneale Implantate und LK-Metastasen gewertet wurden, ist der Vergleich mit den vorliegenden Daten nur eingeschränkt möglich [32]. Nichtsdestotrotz zeigen alle vorgestellten Arbeiten, ähnlich wie die hier vorliegende, hohe Raten an Upstaging aufgrund von positiven LK. Die komplette pelvine und paraaortale Lymphadenektomie (LNE) als Teilschritt der stadiengerechten, Ovarialtumor-typischen Operation bei frühen ovariellen Neoplasien [52] ist Gegenstand internationaler Studien [9,17,77]. Die Übersichtsarbeit von Kleppe *et al.* untersuchte das Auftreten von LK-Metastasen bei ovariellen Neoplasien der mutmaßlichen Stadien FIGO I und II. Ihre Durchsicht von 14 Studien ergab ein durchschnittliches Auftreten von LK-Metastasen in 14,2 % (6,1-29,6 %) [43]. Das entspricht exakt der Beobachtung im vorliegenden Kollektiv mit 14 % Nodal-positiven Patientinnen bei zunächst makroskopisch auf das Becken beschränktem ovariellen Malignom (FIGO I und II). Die Ergebnisse von Kleppe *et al.* und auch die der eigenen Arbeit implizieren die Wichtigkeit der LNE bei frühen ovariellen Neoplasien. Bekräftigt wird diese Annahme ebenfalls durch die Arbeit von Leblanc *et al.*, die betonen, dass ein LK-Sampling auffällig vergrößerter LK allein nicht ausreichend ist. Im

Vergleich zur vollständigen Lymphadenektomie, die auch hier in bis zu 14 % Tumor-positive LK zeigt, finden sich beim weniger invasiven Sampling nur in 3,4 % positive LK [47].

Zusammenfassend scheint die LNE beim frühen ovariellen Malignom einen wichtigen Therapiebestandteil darzustellen. Das Upstaging der Patientinnen in entsprechend höhere Tumorstadien verhindert eine Unterversorgung mit Chemotherapeutika und kann so das Überleben verlängern [17].

Bis auf die intraoperative Tumorrhuptur handelt es sich bei den vorgestellten Ursachen für Upstaging um durch den Operateur wenig beeinflussbare Punkte. Mikroskopische Tumormanifestationen können – unabhängig des chirurgischen Zugangsweges – nur durch ein komplettes chirurgisches Staging erfasst werden. Dies setzt voraus, dass die Diagnose der ovariellen Neoplasie bekannt ist. Da sich die vorliegende Arbeit insbesondere mit frühen ovariellen Neoplasien beschäftigt, sollten im nächsten Schritt unabhängige Faktoren, die mit Upstaging assoziiert sind, analysiert werden.

5.2 Unabhängige Faktoren assoziiert mit Upstaging

In der vorliegenden Arbeit waren in der multivariaten Analyse der beidseitige Ovarialtumor sowie die Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation als unabhängige Faktoren assoziiert mit einem Upstaging. Die Verwendung eines Bergebeutels bei erster Operation reduzierte die Upstaging Rate, während der beidseitige Ovarialtumor sie erhöhte.

Keine Assoziation mit dem Upstaging bestand in der vorliegenden Analyse hingegen für Alter, BMI, CA125, und Grading. Während univariat noch ein statistisch signifikanter Zusammenhang für die Tumorentität (EOC vs. KST), primäres FIGO-Stadium (I vs. II) sowie den operativen Zugangsweg der zweiten OP (LSK vs. LAP) bestand, zeigte sich auch für diese Parameter in der multivariaten Analyse keine Assoziation mit einem Upstaging.

Ein Vergleich mit der Literatur gestaltete sich schwierig, da keine Arbeit mit multivariater Analyse in Hinblick auf Upstaging gefunden wurde.

Lehner *et al.* untersuchten den Einfluss einer zeitlich verzögerten LAP nach laparoskopischer Entfernung von Ovarialtumoren, die sich postoperativ maligne erwiesen. Endpunkt ihrer multivariaten Analyse war der Einfluss der verzögerten LAP auf das Tumorstadium. Für Borderline-Tumore zeigte sich eine länger als 17 Tage verzögerte LAP im Vergleich zu einer sofortigen LAP häufiger assoziiert mit den Stadien FIGO IIIB-IV (OR 5,3 % 95%-KI 0,40, ∞ , $p < 0,001$). Für invasive Malignome zeigten sich hingegen in der multivariaten Analyse keine statistisch signifikanten Werte. Neben dem Zeitpunkt der zweiten Operation wurde hier auch der Einfluss des Gradings untersucht [50]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Zeit zwischen erster und zweiter Operation nicht als Faktor der multivariaten Analyse berücksichtigt. Das Grading hatte in beiden Arbeiten keine Assoziation mit höheren Tumorstadien nach zweiter Operation.

5.2.1 Verwendung eines Bergebeutels

In der vorliegenden multivariaten Analyse stellte die Verwendung eines Bergebeutels einen unabhängigen Faktor für eine geringere Wahrscheinlichkeit eines Upstagings dar. Auf die Verwendung von Bergebeuteln bei laparoskopischen Operationen soll deshalb im Folgenden genauer eingegangen werden.

Auffällig war in den vorliegenden Daten, dass in der US-Gruppe signifikant seltener ein Bergebeutel verwendet wurde als in der Gruppe ohne Upstaging ($p=0,02$). Diese Tatsache hängt höchstwahrscheinlich mit dem Zusammenhang zwischen Verwendung eines Bergebeutels und intraoperativen Zystenrupturen zusammen. So zählten wir Rupturen innerhalb eines Bergebeutels – ohne Kontamination der Bauchhöhle mit Tumorzellen – nicht zu intraoperativen Tumorrhupturen. Folglich registrierten wir bei diesen Patientinnen auch kein Upstaging zum Tumorstadium FIGO IC1.

Campo und Garcea führten 1998 eine prospektive Analyse bei 55 Patientinnen mit Dermoidzysten des Ovars durch. Diese wurden zufällig entweder der Gruppe Entfernung mit oder ohne Bergebeutel zugeordnet. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls statistisch signifikant seltener das Austreten von Zysteninhalt in die Bauchhöhle in der Gruppe mit Bergebeutel, dies bestärkt die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit [13].

Die Verwendung eines Beutels zur sicheren Bergung eines Ovarialtumors wurde in der deutschen Literatur erstmals 1993 von Volz *et al.* vorgestellt. Man versprach sich von dieser neuen Methode mehr Sicherheit für den Operateur und eine Erweiterung der Indikationsstellung für pelviskopische Operationen bei Ovarialtumoren, insbesondere mit präoperativ nicht eindeutiger Dignität [88]. Dies stellte einen wichtigen Schritt in der klinischen Implikation der LSK zum Management ovarieller Neoplasien dar. In der Realität zeigte sich die Etablierung des Endobags als Standard jedoch nur graduell. So berichteten 1995 Kindermann *et al.* über Erfahrungswerte von 127 deutschen Kliniken zum „laparoskopische[n] Anoperieren von ovariellen Malignomen“. Sie beschrieben bei 81 Fällen von laparoskopisch anoperierten ovariellen Neoplasien im Stadium FIGO IA lediglich in sechs Fällen (7,4 %) die Anwendung der Bergebeutel-Technik. Dann jedoch mit einem wesentlich besseren onkologischen Outcome der Patientinnen [42]. Ursächlich für die geringe Zahl an verwendeten Bergebeuteln scheint hier der Zeitpunkt der Umfrage. Die Bergebeutel-Technik wurde erst 1993 vorgestellt [88] und die Umfrage von Kindermann *et. al* von April 1994 bis Februar 1995 durchgeführt [42]. In einer ähnlichen, österreichischen Umfrage von 1998 wurden 70 primär per LSK operierte ovarielle Neoplasien beschrieben. Zur Verwendung eines Bergebeutels kam es in acht Fällen (11,4 %) [50]. Es zeigte sich noch kein wesentlicher Anstieg. In der vorliegenden Analyse circa 20 Jahre später konnten wir die Verwendung eines Bergebeutels in 119/198 Fällen (60 %) registrieren. Es zeigt sich ein Anstieg, wenngleich man immer noch nicht von einer routinemäßigen Anwendung des Bergebeutels während laparoskopischen Operationen am Ovar sprechen kann. Anders als in den zuvor vorgestellten Arbeiten handelt es sich in der

vorliegenden Arbeit nicht um einen Fragebogen, sondern eine systematische Sichtung von Operationsberichten. Diese ist aussagekräftiger als Auswertungen von Fragebögen und kann den Ist-Status realistischer darstellen.

5.3 Einfluss des Upstagings auf das Therapieregime und onkologische Outcome

Bei einem medianen Follow-Up von 41 Monaten (1-227 Monate) zeigten in der vorliegenden Analyse Patientinnen mit Upstaging ein kürzeres DFS ($p \leq 0,01$) und mit 21 (29 %) zu 14 (12 %) mehr Rezidive. Auf das OS hatte das Upstaging dahingehen keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p = 0,45$). Dabei befanden sich in der US-Gruppe 28 Patientinnen (38 %) mit FIGO-Stadium III, während in der KUS-Gruppe ausschließlich Patientinnen der FIGO-Stadien I und II vertreten waren. Diese Tatsache könnte eine mögliche Erklärung für das kürzere Rezidiv-freie Überleben der US-Gruppe sein, denn das Überleben von Patientinnen mit ovarieller Neoplasie ist unter anderem abhängig vom Tumorstadium bei Diagnosestellung [45].

Patientinnen in der US-Gruppe (52, 71 %) erhielten häufiger eine adjuvante Chemotherapie als Patientinnen ohne Upstaging (62, 50 %) ($p \leq 0,01$). Auch diese Beobachtung scheint mit der unterschiedlichen Gruppenverteilung hinsichtlich der Tumorstadien zusammen zu hängen. Zur Änderung der Therapieempfehlung kam es im vorliegenden Kollektiv in 39 Fällen (19 %) durch Upstaging aus dem primär vermuteten FIGO-Stadium IA in ein höheres FIGO-Stadium. Damit liegen die vorliegenden Daten im Einklang mit ähnlichen Arbeiten. Babayeva *et al.* berichteten über das Outcome von 164 Ovarialtumor-Patientinnen nach Komplettierungsoperation. Für 10 Patientinnen (19 %) musste das Therapieregime aufgrund von Upstaging aus dem FIGO-Stadium IA angepasst werden [4]. Diese Daten verdeutlichen die Wichtigkeit der richtigen Stadien-Einteilung. Zum einen zur korrekten weiteren Therapieplanung und zum anderen um die Patientinnen adäquat über ihre Prognose aufzuklären zu können.

5.3.1 Einfluss der intraoperativen Tumorrhaptur auf das Überleben

Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit der prognostischen Einfluss der intraoperativen Tumorrhaptur auf das Rezidiv-freie Überleben im Vergleich zu Patientinnen ohne intraoperative Tumorrhaptur im Stadium FIGO IA analysiert. Nach einem medianen Follow-Up von 41 Monaten betrug das DFS im Stadium IA 93 %, im Stadium IC1 85 %. Trotz dieser Diskrepanz zeigte sich in der Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Verfahren kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,22$) hinsichtlich des DFS. Eine multivariate Analyse in Hinblick auf prognostisch bedeutsame Faktoren wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt. Die Studienlage bezüglich der intraoperativen Tumorrhaptur ist kontrovers. Kodama *et al.* zeigten in ihrer multivariaten Analyse anhand eines Kollektivs von 183 Patientinnen mit FIGO

I und II Ovarialtumoren keinen signifikanten Einfluss der intraoperativen Tumorrhuptur auf das Überleben [44]. Vergote *et al.* hingegen wiesen anhand eines mit 1545 Patientinnen größeren Kollektivs einen negativen prognostischen Einfluss der intraoperativen Tumorrhuptur nach [87]. In einer jüngeren Metaanalyse berichteten Kim *et al.* die intraoperative Tumorrhuptur habe, zumindest bei optimaler chirurgischer Therapie sowie adjuvanter Chemotherapie, keinen Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben. Die präoperative Tumorrhuptur dahingegen sei mit einem schlechteren Rezidiv-freien Überleben assoziiert [41]. Eine konkrete Aussage lässt sich auf Grundlage der uneindeutigen Studienlage nur schwer formulieren. Primäres Ziel sollte es weiterhin sein, eine intraoperative Tumorrhuptur mit größter Sorgfalt zu verhindern.

5.4 Klinische Implikation

Die vorliegende Analyse zeigt anhand eines für diese Fragestellung großen Studienkollektives, dass das primäre laparoskopische Staging eines frühen, teilweise akzidentell entdeckten ovariellen Malignoms in der Mehrheit der Fälle (63 %) mit dem finalen FIGO-Stadium übereinstimmt. Die Kenntnis der häufigsten Gründe für ein unzureichendes Staging im Rahmen der primären laparoskopischen Operation kann zu einer weiteren Verbesserung derselben genutzt werden. Große Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang auch der Vermeidung eines iatrogenen Upstagings durch eine intraoperative Tumorrhuptur zu.

Während operativer Eingriffe ovarialer Läsionen muss die Möglichkeit einer ovariellen Neoplasie differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Das laparoskopische Vorgehen sollte dabei nie die onkologische Sicherheit gefährden. Der Operateur sollte vor Beginn des tatsächlichen operativen Vorgehens die Abdominalhöhle stets nach suspekten Läsionen sichten und eine Spülzytologie entnehmen.

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass ein laparoskopisch operierter, beidseitige Ovarialtumor eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Upstaging der Patientinnen in ein höheres Tumorstadium nach finaler Ovarialtumor-typischer Operation barg. Bei sich intraoperativ präsentierender, beidseitiger zystischer Ovarialläsion sollte deshalb auch bei benignen imponierenden Läsionen eine gründliche Exploration der Abdominalhöhle erfolgen. Dabei sollte eine eingehende Inspektion aller einsehbaren Organe des kleinen Beckens, der peritonealen Oberflächen, der Abdominalorgane und der Zwerchfellkuppeln erfolgen. Aus suspekt erscheinenden Arealen sollten Probebiopsien entnommen werden. Darüber hinaus sollte zur Wahrung der onkologischen Sicherheit bei jeder, aber insbesondere bei beidseitiger zystischer Ovarialläsion eine intraoperative Tumorrhuptur durch den Operateur vermieden werden. Diese zeigte sich im vorliegenden Kollektiv als zweithäufigste Ursache für Upstaging. Es wurde außerdem gezeigt, dass das Risiko für ein Upstaging durch die Verwendung eines Bergebeutels minimiert werden kann, da es bei Tumorrhuptur innerhalb des Bergebeutels nicht zu Kontakt des Tumorinhalts mit der Bauchhöhle und folglich auch nicht zu einem Upstaging

in das FIGO-Stadium IC1 kommt. Die Verwendung von Bergebeuteln während Zystenexzisionen am Ovar sollte deshalb, insbesondere bei Ruptur-gefährdeten Befunden, großzügig erfolgen.

5.5 Limitationen

Eine wichtige Limitation der vorliegenden Studie ist ihr retrospektives Studiendesign, da nur mit bereits vorhandenen Daten gearbeitet werden konnte. Außerdem konnte das, für die untersuchte Fragestellung, große Patientenkollektiv nur durch einen multizentrischen Ansatz erreicht werden. Um Unterschiede in der Datenerhebung und Datenverarbeitung zu vermeiden, wurde in jedes Zentrum die gleiche Dokumentarin entsandt. Diese erhob die Daten in jedem Zentrum gleichermaßen nach einem vorher festgelegten Schema. Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist die fehlende Generalisierbarkeit. In die multizentrische Analyse wurden nur Zentren eingeschlossen, die eine hohe Expertise auf dem Gebiet der laparoskopischen Chirurgie einerseits und der gynäkologischen Onkologie andererseits aufweisen. Die Übertragbarkeit der Daten auf Kliniken mit geringerer Expertise in laparoskopischer Chirurgie und gynäkologischer Onkologie ist nicht uneingeschränkt durchführbar.

5.6 Ausblick

Die LSK ist elementarer Bestandteil der operativen Gynäkologie. Ihr Einsatz im Management ovarieller Neoplasien ist auf Grundlage aktueller Studien noch nicht etabliert. Akzidentell laparoskopisch entdeckte ovarielle Neoplasien gehören, wie die vorliegende Arbeit gezeigt hat, jedoch zur Realität des klinischen Alltags. Weitere, insbesondere prospektive Studien sind nötig, um den Stellenwert der LSK in der Therapie ovarieller Neoplasien analysieren zu können. Insbesondere akzidentell laparoskopisch „an-operierte“ Malignome sollten hinsichtlich ihres Langzeit-Outcomes beobachtet werden.

Da unizentrische Beobachtungen meist nur geringe Fallzahlen beinhalten, wäre beispielsweise eine gesammelte Erfassung der wenigen, per LSK „an“- oder vollständig operierten Patientinnen mit ovarieller Neoplasie in Deutschland, sowie eine Erhebung des Langzeit-Follow-Up erstrebenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Adamyan L (2003) Minimally invasive surgery in gynecologic practice. *Int J Gynecol Obstet* 82:347–355
2. Alkatout I, Mettler L, Maass N, Ackermann J (2016) Robotic surgery in gynecology. *J Turkish Ger Gynecol Assoc* 17:224–232
3. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heikaus S, Heitz F, Traut A, Prader S, Kahl A, Schneider S, Kurzeder C, du Bois A (2016) Prognostic Impact of Port-Site Metastasis After Diagnostic Laparoscopy for Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 23:834–840
4. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, Gasimli K, Richter R, Muallem MZ, Sehouli J (2018) Clinical Outcome after Completion Surgery in Patients with Ovarian Cancer: The Charite Experience. *Int J Gynecol Cancer* 28:1491–1497
5. Bae J, Choi JS, Lee WM, Koh AR, Jung US, Ko JH, Lee JH (2015) Feasibility and efficacy of laparoscopic restaging surgery for women with unexpected ovarian malignancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 193:46–50
6. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, O'Malley DM, Cliby WA (2009) Influence of Intraoperative Capsule Rupture on Outcomes in Stage I Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 113:11–7
7. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J (2005) Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 112:857–865
8. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M (2018) FIGO CANCER REPORT 2018: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 143:59–78
9. Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Casarin J, Chiappa V, Dondi G, Leone Roberti Maggiore U, Scaffa C, Borghi C, Montanelli L, Lorusso D, Raspagliesi F (2017) Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses. *Gynecol Oncol* 147:61–65
10. Boosz A, Lermann J, Mehlhorn G, Loehberg C, Renner SP, Thiel FC, Schrauder M, Beckmann MW, Mueller A (2011) Comparison of re-operation rates and complication rates after total laparoscopic hysterectomy (TLH) and laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy (LASH). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158:269–273
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424
12. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge

- P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD (2011) Effect of screening on ovarian cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 305:2295–2302
13. Campo S, Garcea N (1998) Laparoscopic Conservative Excision of Ovarian Dermoid Cysts with and without an Endobag. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 5:165–170
14. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Glowaczover E, Raiga J, Bruhat M (1994) The role of laparoscopic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 6:210–214
15. Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Bruhat MA (1994) Laparoscopic Diagnosis of Adnexal Cystic Masses- A 12-Year Experience With Long-Term Follow-Up. *Obstet Gynecol* 83:707–12
16. Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, Wattiez A, Mage G, Pouly J, Bruhat M (2000) Management of Adnexal Masses: Role and Risk of Laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 19:28–35
17. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K (2007) Association of Lymphadenectomy and Survival in Stage I Ovarian Cancer Patients. *Obs Gynecol* 109:12–19
18. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, Young RC (2008) Prognostic factors for High-Risk Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 112:2202–2210
19. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA (2015) Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 26:336–342
20. Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD (1995) Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 59:25–33
21. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 250:187–96
22. Cravello L, De Montgolfier R, D'Ercole C, Roger V, Blanc B (1997) Endoscopic surgery The end of classic surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 75:103–106
23. Cress RD, Bauer K, O'Malley CD, Kahn AR, Schymura MJ, Wike JM, Stewart SL, Leiserowitz GS (2011) Surgical staging of early stage epithelial ovarian cancer: Results from the CDC-NPCR ovarian patterns of care study. *Gynecol Oncol* 121:94–99
24. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213
25. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, Scaffa C, Indini A, Leone Roberti

- Maggiore U, Lorusso D, Raspagliesi F (2017) Minimally Invasive Surgical Staging for Ovarian Carcinoma: A Propensity-Matched Comparison With Traditional Open Surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 24:98–102
26. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J (2009) Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzino. *Cancer* 115:1234–1244
27. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R (2011) Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: 28. Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, Zelmanowicz A, Moraes AB, Zanini RR, Rosa DD (2016) Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*
29. Favero G, Macerox N, Pfiffer T, Köhler C, Da Costa Miranda V, Estevez Diz MDP, Fukushima JT, Baracat EC, Carvalho JP (2015) Oncologic Concerns regarding Laparoscopic Cytoreductive Surgery in Patients with Advanced Ovarian Cancer Submitted to Neoadjuvant Chemotherapy. *Oncology* 89:159–166
30. Gal D, Lind L, Lovecchio J, Kohn N (1995) Comparative Study of Laparoscopy vs. Laparotomy for Adnexal Surgery: Efficacy, Safety, and Cyst Rupture. *J Gynecol Surg* 11:153–158
31. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD (2018) Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2018:Art. No.: CD006655
32. Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, Chiantera V, Ceccaroni M, Franchi M, Fagotti A, Ercoli A, Fanfani F, Parrino C, Uccella S, Corrado G, Scambia G, Ferrandina G (2014) Laparoscopic staging of apparent early stage ovarian cancer: Results of a large, retrospective, multi-institutional series. *Gynecol Oncol* 135:428–434
33. Gallotta V, Petrillo M, Conte C, Vizzielli G, Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Costantini B, Carbone V, Scambia G (2016) Laparoscopic Versus Laparatomic Surgical Staging for Early-Stage Ovarian Cancer: A Case-Control Study. *J Minim Invasive Gynecol* 23:769–774
34. Grabowski JP, Harter P, Buhrmann C, Lorenz D, Hils R, Kommoß S, Traut A, Du Bois A (2012) Re-operation outcome in patients referred to a gynecologic oncology center with presumed ovarian cancer FIGO I-IIIA after sub-standard initial surgery. *Surg Oncol* 21:31–35
35. Higashi M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Mizuno K, Hosono S, Kawai M, Nakanishi T, Nagasaka T, Kikkawa F (2011) Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecol Oncol*

123:474–478

36. Höhn AK, Einenkel J, Wittekind C, Horn LC (2014) Neue FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Tuben und primären Peritonealkarzinoms. *Pathologe* 35:322–326
37. Hücke J, Füllers U (2007) Grenzen des endoskopischen Operierens. *Gynäkologe* 40:99–105
38. Iglesias DA, Ramirez PT (2011) Role of Minimally Invasive Surgery in Staging of Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 12:217–229
39. Irlbeck T, Zwölfer B, Bauer A (2017) ASA-Klassifikation. *Anaesthesist* 66:5–10
40. Jernigan AM, Auer M, Fader AN, Escobar PF (2012) Minimally invasive surgery in gynecologic oncology: A review of modalities and the literature. *Women's Heal* 8:239–250
41. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP, Kim YB (2013) Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 39:279–289
42. Kindermann G, Maaßen V, Kuhn W (1995) Laparoskopisches "Anoperieren" von ovariellen Malignomen Erfahrungen aus 127 deutschen Frauenkliniken. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 55:687–694
43. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Kruitwagen RPPM (2011) Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 123:610–614
44. Kodama S, Tanaka K, Tokunaga A, Sudo N, Takahashi T, Matsui K (1997) Multivariate analysis of prognostic factors in patients with ovarian cancer stage I and II. *Int J Gynecol Obstet* 56:147–153
45. Lan A, Yang G (2019) Clinicopathological parameters and survival of invasive epithelial ovarian cancer by histotype and disease stage. *Futur Oncol* 15:2029–2039
46. Le T, Adolph A, Krepert G V, Lotocki R, Heywood MS (2002) The Benefits of Comprehensive Surgical Staging in the Management of Early-Stage Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol* 85:351–355
47. Leblanc E, Querleu D, Narducci F, Chauvet M-P, Chevalier A, Lesoin A, Vennin P, Taieb S (2000) Surgical Staging of Early Invasive Epithelial Ovarian Tumors. *Semin Surg Oncol* 19:36–41
48. Lee CL, Kusunoki S, Huang CY, Wu KY, Lee PS, Huang KG (2018) Surgical and survival outcomes of laparoscopic staging surgery for patients with stage I ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 57:7–12
49. Lee J-Y, Kim TH, Suh DH, Kim JW, Kim HS, Chung HH, Park NH, Song Y-S, Kang SB (2015) Impact of guideline adherence on patient outcomes in early-stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 41:585–591
50. Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelda P (1998) Influence of delayed staging

laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 92:967–971

51. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL H leitlinienprogramm-onkologie. de/leitlinie. (2018) Leitlinienprogramme Onkologie. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_3_2018_/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_3.01.pdf
52. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL H leitlinienprogramm-onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie.
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe A Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen am: 21.07.2020)).
54. Lu Y, Yao D sheng, Xu JH (2015) Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 54:29–38
55. Maiman M, Seltzer V, Boyce J (1991) Laparoscopic Excision of Ovarian Neoplasms Subsequently Found to Be Malignant. *Obstet Gynecol* 77:563–565
56. Maringe C, Walters S, Butler J, Coleman MP, Hacker N, Hanna L, Mosgaard BJ, Nordin A, Rosen B, Engholm G, Gjerstorff ML, Hatcher J, Johannessen TB, McGahan CE, Meechan D, Middleton R, Tracey E, Turner D, Richards MA, Rachet B (2012) Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: Evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol* 127:75–82
57. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann S, Sehouli J (2015) Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75:1021–1027
58. Minig L, Saadi J, Patrono MG, Giavedoni ME, Cárdenas-Rebollo JM, Perrotta M (2016) Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 201:94–100
59. Müller A, Thiel FC, Renner SP, Winkler M, Häberle L, Beckmann MW (2010) Hysterectomy-A Comparison of Approaches. *Dtsch Arztebl* 107:353–359
60. Muzii L, Angioli R, Zullo M, Panici PB (2005) The unexpected ovarian malignancy found

- during operative laparoscopy: incidence, management, and implications for prognosis. *J Minim Invasive Gynecol* 12:81–90
61. Neis KJ, Brandner P, Wagner S (2006) Laparoskopische Operationsverfahren in der Gynäkologie. *Gynakologe* 39:87–104
 62. Nezhat F, Nezhat C, Welander CE, Benigno B (1992) Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 167:790–796
 63. Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT (2013) Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 209:58e.1-58e.8
 64. PARK J-Y, BAE J, LIM MC, LIM SY, SEO S-S, KANG S, PARK S-Y (2008) Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer* 18:1202–1209
 65. Paulsen T, Kærn J, Tropé C (2011) Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecol Oncol* 122:83–88
 66. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH (1999) FIGO staging of gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 65:243–249
 67. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, Du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MKB, Oza AM (2011) A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 365:2484–2496
 68. Possover M, Krause N, Plaul K, Kühne-Heid R, Schneider A (1998) Laparoscopic Para-aortic and Pelvic Lymphadenectomy: Experience with 150 Patients and Review of the Literature. *Gynecol Oncol* 71:19–28
 69. Powless CA, Bakkum-Gamez JN, Aletti GD, Cliby WA (2009) Random peritoneal biopsies have limited value in staging of apparent early stage epithelial ovarian cancer after thorough exploration. *Gynecol Oncol* 115:86–89
 70. Prat J, Belhadj H, Berek J, Bermudez A, Bhatla N, Cain J, Denny L, Fujiwara K, Hacker N, Åvall-Lundqvist E, Mutch D, Odicino F, Pecorelli S, Prat J, Quinn M, Seoud MAF, Shrivastava SK (2015) Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines From the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 126:171–174
 71. Querleu D, Leblanc E (1994) Laparoscopic infrarenal paraaortic lymph node dissection for restaging of carcinoma of the ovary or fallopian tube. *Cancer* 73:1467–1471
 72. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, Aletti G, Carinelli S, Creutzberg C, Davidson B, Harter P, Lundvall L, Marth C, Morice P, Rafii A, Ray-

- Coquard I, Rockall A, Sessa C, Van Der Zee A, Vergote I, DuBois A (2017) European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 27:1534–1542
73. Radosa JC, Radosa MP, Schweitzer PA, Juhasz-Boess I, Rimbach S, Solomayer EF (2018) Report of the survey on current opinions and practice of German Society for Gynecologic Endoscopy (AGE) members regarding the laparoscopic treatment of ovarian malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 297:1255–1264
74. Rimbach S, Neis K, Solomayer E, Ulrich U, Wallwiener D (2014) Current and future status of laparoscopy in gynecologic oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74:852–859
75. Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2016) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12th edition. Berlin
76. Rosendahl M, Mosgaard BJ, Høgdall C (2016) The Influence of Cyst Emptying, Lymph Node Resection and Chemotherapy on Survival in Stage IA and IC1 Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 36:5373–5379
77. Rouzier R, Bergzoll C, Brun JL, Dubernard G, Selle F, Uzan S, Pomel C, Daraï E (2010) The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *BJOG* 117:1451–1458
78. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF, Nukrui N, Eichhorn JH, Rice LW (1994) Prognostic Importance of Intraoperative Rupture of Malignant Ovarian Epithelial Neoplasms. *Obstet Gynecol* 84:1–7
79. Schlaerth AC, Abu-Rustum NR (2006) Role of Minimally Invasive Surgery in Gynecologic Cancers. *Oncologist* 11:895–901
80. Seidman JD, Yemelyanova A V., Khedmati F, Bidus MA, Dainty L, Boice CR, Cosin JA (2010) Prognostic Factors for Stage I Ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 29:1–7
81. Sevelda P, Dittrich C, Salzer H (1989) Prognostic Value of the Rupture of the Capsule in Stage I Epithelial Ovarian Carcinoma.
82. Sjovall K, Nilsson B, Einhorn N (1994) Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 4:333–336
83. Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchuck A, Clarke-Pearson DL (1992) Comprehensive Restaging Laparotomy in Women With Apparent Early Ovarian Carcinoma. *Obstet Gynecol* 80:949–953
84. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, Brown CL, Jones WB, Hoskins WJ (1996) Laparotomy to Complete Staging of Presumed Early Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 87:737–40
85. Tantitamit T, Lee C-L (2018) Is It The Time for Laparoscopic Management of Early-stage Ovarian Malignancies? *Gynecol Minim Invasive Ther* 7:93–103
86. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre (2004) Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. Camperdown, NSW

87. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P, Gore ME, Kærn J, Verrelst H, Sjövall K, Timmermann D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG (2001) Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 357:176–82
88. Volz J, Köster S, Potempa D, Volz E, Wischnik A, Melchert F (1993) Pelviskopische Ovarchirurgie: Eine neue Methode zur gefahrlosen Organbergung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 53:132–134
89. Webb MJ, Decker DG, Mussey E, Williams TJ (1973) Factors influencing survival in Stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 116:222–226
90. Williams TJ, Symmonds RE, Litwak O (1973) Management of Unilateral and Encapsulated Ovarian Cancer in Young Women. *Gynecol Oncol* 1:143–148
91. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver SM, Sindelar WF, Edwards BK, Smith JP (1984) Staging Laparotomy in Early Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Surv* 39:402–403
92. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, Mangioni C (1998) The accuracy of staging: An important prognostic determinator in stage I ovarian carcinoma A multivariate analysis. *Ann Oncol* 9:1097–1101
93. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithéial de l'ovaire / Thésaurus, novembre 2018.

7 Publikationen und Kongressbeiträge

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden als wissenschaftliche Publikation veröffentlicht und im Rahmen nationaler und internationaler Kongresse und Tagungen vorgestellt.

Poster Präsentation

62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Berlin 2018

Fertilitätserhalt bei Borderline-Tumoren des Ovars und frühem Ovarialkarzinom: eine retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie

Radosa J, Mertke P, Gerlinger C, Brucker SY, Taran FA, Kommoß S, Ulrich U, Hackethal A, Deeken M, Solomayer EF

DOI: 10.1055/s-0038-1671318, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2018; 78(10): 187 - 187

Poster Präsentation

62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Berlin 2018

Upstaging nach primär laparoskopischem Staging bei akzidentell entdeckten frühen Ovarialkarzinomen und Borderline Tumoren des Ovars: Eine retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie

Radosa JC, Mertke P, Gerlinger C, Brucker SY, Taran FA, Kommoß S, Ulrich U, Hackethal A, Deeken M, Radosa MP, Solomayer EF

DOI: 10.1055/s-0038-1671319, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2018; 78(10): 187 - 187

Online Abstract Session

2019 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual meeting in Chicago

Accuracy of primary laparoscopic staging in patients with early ovarian malignancies: A retrospective multicenter study.

Julia Caroline Radosa, Pauline Mertke, Christoph Georg Radosa, Sara Brucker, Florin Andrei Taran, Stefan Kommoß, Uwe Ulrich, Andreas Hackethal, Martin Deeken, Marc Philip Radosa, Ingolf Juhasz-Böss, Erich-Franz Solomayer,

Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, e17052-e17052

Poster Präsentation

2020 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual meeting in Chicago

Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of early ovarian cancer: Results of a retrospective multicenter case-control study.

Julia Caroline Radosa, Marc P Radosa, Pauline Mertke, Marie-Luise Hugo, Christoph Georg Radosa, Sara Brucker, Florin Andrei Taran, Stefan Kommoß, Uwe Andreas Ulrich, Andreas Hackethal, Benjamin Tuschy, Marc Suetterlin, Martin Deeken, and Erich-Franz Solomayer

Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 6067-6067

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die auf unterschiedlichste Art und Weise zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben. Ohne Ihre und Eure Unterstützung wäre diese Arbeit nicht geschrieben worden.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer für die Ermöglichung dieser Arbeit in seiner Abteilung

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Julia Caroline Radosa gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des interessanten Themas und darüber hinaus für ihr großes Engagement, die stets konstruktive Kritik sowie die intensive Betreuung. Ihre ausdauernde Unterstützung und Motivation sowie die wertvollen Anregungen haben wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen. Liebe Julia, vielen Dank für die anregenden Gespräche, psychotherapeutischen Interventionen und Matcha Lattes, die wir bei diesem Projekt konsumiert haben.

Ausdrücklich danken möchte ich auch der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) für die Mitfinanzierung dieser Studie, die die Forschungsarbeit an allen Studienzentren ermöglichte. Auch bei den einzelnen Studienzentren möchte ich hier nochmals für die stets freundliche Aufnahme und kooperative Zusammenarbeit Danke sagen. Da die namentliche Nennung aller Beteiligten den Rahmen sprengen würde, möchte ich mich stellvertretend für die einzelnen Teams bei Frau Prof. Dr. Sara Brucker (Tübingen), Herrn Dr. med. Martin Deeken (Püttlingen), Herrn Prof. Dr. med. Uwe Andreas Ulrich (Berlin), Herrn PD Dr. med. Andreas Hackethal (Hamburg), Herrn PD Dr. med. Marc Philipp Radosa (ehemals Kassel) sowie Herrn Prof. Dr. med. Marc Sütterlin (Mannheim) herzlichst bedanken.

Großer Dank gebührt Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes für die stets wertvolle und geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Dissertation.

Danksagung

Auch im Hintergrund haben viele Akteure zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Hervorheben möchte ich meine Doktorschwester Frau Askin Kaya, mit der ich mir die ein oder andere Nacht auf der FR-03 um die Ohren geschlagen habe. Danke, dass du immer da warst, wenn ich aufgeben wollte. Meinem Inner Circle, den Rumpfologen Johanna Classen, Sarah Wirth und Lukas Uleer danke ich für die gemeinsamen Jahre im Saarland, die Freundschaft und die motivierenden Worte in allen Lebenslagen. Niemals fertig geworden wäre diese Arbeit ohne die Hilfe zweier weiterer überaus wertvoller Weggefährten: Lieber Martin, ich danke dir für deine scharfsinnige Analyse und die Motivation, fertig zu werden. Liebe Franzi, vielen Dank für das akribische Lektorat und deinen wertschätzenden Support.

Zu guter Letzt gilt mein aller größter Dank meiner kleinen und meiner großen Familie, die mich in allen Belangen stets unterstützt und deren Liebe und aufbauenden Worte mir immer wieder Kraft gegeben haben. Meinem Ehemann Tizian-Luca Ramisch, meinen Eltern Inna und Alexander Mertke und meinem Bruder Maxim danke ich für ihre unerschöpfliche Liebe und dafür, dass sie dafür sorgen, dass ich nicht verhungere und immer eine Rückendeckung habe.

Tausend Dank, dafür, dass es Euch gibt.

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 07. Februar 2023

Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Julia Radosa

Univ.-Prof. Dr. Michael Stöckle