

Aus der
Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Die Rolle des Faktor XIII-Mangels bei der Operation
von Patientinnen mit fortgeschrittenem
Ovarialkarzinom und andere Risikofaktoren der
Primäroperation**

Kumulative Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin
(Dr. med.)

dem Fachbereich der Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Mahtab Yazdian
aus Mainz

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-
Universität Marburg am: 18.04.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Philipp Harter

Korreferent: Prof. Dr. med. Gregor Bein

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern und meinem Verlobten.

Bei der vorliegenden kumulativen Dissertation handelt es sich um eine verkürzte Darstellung der Forschungsergebnisse. Die ausführlichen Ergebnisse wurden bereits bzw. werden demnächst in folgenden Fachzeitschriften veröffentlicht:

1. Yazdian M, Groeben H, Ataseven B, Schneider S, Baert T, Bommert M, Traut A, Elfers-Wassenhoven A, Brüß U, Schwameis R, du Bois A, Wagner U, Harter P. The role of factor XIII in surgery for advanced stage of epithelial ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet. 2021 Nov 1.
2. Yazdian M, Ataseven B, Hilpert F, Heitz F, Sehouli J, Schwameis R, Mahner S, Wagner U, Harter P. Ovarialkarzinom: Risikofaktoren für postoperative Komplikationen beim epithelialen Ovarialkarzinom. Veröffentlichung 01/2023 in der Fachzeitschrift Frauenarzt

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Zusammenfassung und Zielsetzung	2
3. Theoretischer Hintergrund und aktueller Forschungsstand	
3.1. Ovarialkarzinom: Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren, Pathologie und Klassifikation, Symptomatik, Diagnostik, Screening, Therapie	3
3.2. Operative Therapie bei fortgeschrittenen Tumorstadien: die Debulking-Operation	9
3.3. Die Intervall-Operation.....	12
4. Zusammenfassung der Publikationen	
4.1. Die Rolle des Faktor XIII im Rahmen der Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom	12
4.2. Ovarialkarzinom: Risikofaktoren für postoperative Komplikationen beim epithelialen Ovarialkarzinom.....	16
5. Diskussion.....	21
6. Literaturverzeichnis	26
7. Verzeichnis der akademischen Lehrer-/innen	35
8. Danksagung.....	36

Anhang

Publikation: Die Rolle des Faktor XIII im Rahmen der Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom	37
Publikation: Ovarialkarzinom: Risikofaktoren für postoperative Komplikationen beim epithelialen Ovarialkarzinom	45

1. Abkürzungsverzeichnis

EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom
FXIII	Faktor XIII (Gerinnung)
ACCI	Age-adjusted-Charleson-Comorbidity-Score
CA-125	Cancer-Antigen 125
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
STIC	Serös tubuläre intraepitheliale Karzinome
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CDC	Clavien-Dindo-Classification
SMI	Skelettmuskel-Index
ERAS	Enhanced recovery after surgery

2. Zusammenfassung und Zielsetzung

Diese kumulative Dissertation umfasst zwei Veröffentlichungen zum Thema Risikofaktoren der primären Debulking-Operation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Der Schwerpunkt der ersten retrospektiven Originalarbeit (**Die Rolle des Faktor XIII im Rahmen der Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom**) liegt bei dem Gerinnungsfaktor XIII und dessen Auswirkungen bei präoperativ vorliegendem Mangel dieses Faktors im Serum auf den perioperativen Verlauf, insbesondere auf die postoperativen Komplikationen. Patientinnen mit größeren Aszitesmengen, fortgeschrittenen Krankheitsstadien und mehreren Begleiterkrankungen benötigen ein sehr ausgefeiltes Gerinnungsmanagement. In den Kliniken Essen-Mitte fiel eine Häufung des FXIII-Mangels bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf, sodass die Bestimmung des Faktors nun zur Routine gehört und in unserer ersten Studie (The role of factor XIII in surgery for advanced stage of epithelial ovarian cancer) hinsichtlich dessen Rolle bei perioperativen Komplikationen sowie des Überlebens untersucht wird.

Unsere Ergebnisse zeigen auf, dass ein FXIII-Mangel ein häufiges Phänomen dieser Patientenpopulation darstellt. Es korreliert auf der Basis unserer Ergebnisse sehr wahrscheinlich mit einer fortgeschrittenen Erkrankung. Patientinnen mit einem moderaten oder schweren FXIII-Mangel leiden deutlich häufiger unter höheren Aszitesmengen, zeigen häufiger höhere CA-125-Werte sowie eine Hypalbuminämie. Die Operationen in der FXIII-Mangelgruppe dauerten länger und verliefen komplikationsträchtiger (höherer Blutverlust, häufiger inkomplette Resektionen). Ein FXIII-Mangel erhöht unabhängig und signifikant die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerwiegender postoperativer Komplikationen. Beispielsweise traten thromboembolische Ereignisse und kardiovaskuläre Komplikationen fast doppelt so häufig bei Patientinnen mit moderatem sowie schwerem FXIII-Mangel auf, als bei jenen mit normwertigem FXIII. Ein unabhängiger Einfluss des FXIII-Mangels auf das Gesamtüberleben zeigt sich nicht.

Die zweite Publikation (**Ovarialkarzinom: Risikofaktoren für postoperative Komplikationen beim epithelialen Ovarialkarzinom**) stellt eine Literaturrecherche mit der Zielsetzung einer umfassenden Betrachtung etwaiger Risikofaktoren für die Primäroperation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar und soll somit zur optimalen Therapiestrategie beitragen. Die Faktoren Alter >75 Jahre, Adipositas, Frailty, ein hoher ACCI-Score, hohe Aszitesmengen, FXIII-Mangel, Hypalbuminämie und eine präoperative Thrombo- und Leukozytose sind mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert.

Der Einfluss der hier ebenfalls analysierten Variablen (Sarkopenie, Tumorhistologie, Nikotinabusus, andere spezifische Komorbiditäten, FIGO-Stadium und Quality of Life) wird erst durch weitere Forschungsdaten hinreichend sichtbar werden.

Beide Arbeiten verfolgen das Ziel, durch Kenntnis von operativen Risikofaktoren die Therapiestrategie zu optimieren.

3. Theoretischer Hintergrund und aktueller Forschungsstand

3.2. Ovarialkarzinom: Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren, Pathologie und Klassifikation, Symptomatik, Diagnostik, Screening, Therapie
Epidemiologie

Nach dem Mammakarzinom gilt das Ovarialkarzinom als häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Es ist für 5,2% aller Krebstodesfälle bei Frauen ursächlich bei nach wie vor niedriger 5-Jahres-Überlebensrate von circa 43 Prozent über alle Stadien (Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2018). Eine von 72 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an dieser Tumorart, wovon etwa zwei Drittel erst in fortgeschrittenen Stadien mit peritonealer oder Fernmetastasierung und malignem Aszites detektiert werden. Die Inzidenz steigt altersabhängig von 15,7/100.000 bei 40-jährigen Frauen auf 54/100.000 bei 79-jährigen Frauen an. Der Altersgipfel epithelialer

Ovarialkarzinome liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen wird mit über 65 Jahren diagnostiziert (S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren 2021).

Bisher gibt es kein Screeningverfahren, das die Mortalität des Ovarialkarzinoms senkt. Zusätzlich lässt sich die hohe Mortalität auf die unspezifische und späte Symptomatik der Erkrankung sowie die rapide intraperitoneale Ausbreitung zurückführen. Das Screening ist bis zum jetzigen Zeitpunkt ohne einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit geblieben.

Ätiologie und Risikofaktoren

Über 75 Prozent der Ovarialkarzinome treten sporadisch in Folge von erworbenen klonalen Neoplasien bei somatischen Mutationen auf und es bleibt weitgehend ungeklärt, welche molekularen Mechanismen im Einzelnen für die Entstehung ursächlich sind. Ungefähr ein Viertel der Ovarialkarzinome sind hereditären Ursprungs, davon sind am häufigsten Mutationen des Tumorsuppressorgens BRCA1/BRCA2 verantwortlich (Harter et al 2017). Eine BRCA1-Mutation erhöht das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom auf ca. 15-45 Prozent, die BRCA2-Mutation auf 10-20 Prozent. Das HNPCC-Syndrom und das Lynch-Syndrom als Ursache machen circa 12 Prozent der hereditären Ovarialkarzinome aus (Yawn et al 2004). Darüber hinaus gibt es noch viele weitere Risikogene, wie z.B. RAD51C oder BRIP1, die aber deutlich seltener sind.

Risikofaktoren, die bislang mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit des Ovarialkarzinoms in Verbindung gebracht werden konnten, sind im Wesentlichen Faktoren, die auf Reproduktion und Ovulation Einfluss haben. Zu diesen zählen zum einen eine hohe Anzahl an Ovulationen durch frühe Menarche und / oder eine späte Menopause, welche durch ständige Reparatur der ovariellen Epitheldefekte eine höhere Wahrscheinlichkeit für Mutationen bedingen können (Smith et al 2008). Es gibt Hinweise auf einen protektiven Effekt von Kontrazeptiva; Multiparität und eine lange Stillphase bestätigen

diese Hypothese (Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2018) wengleich der Zusammenhang bisher nicht eindeutig signifikant nachgewiesen werden konnte.

Ein hoher Östrogenspiegel durch eine gesteigerte Gonadotropinausschüttung stimuliert das ovarielle Stroma und kann aufgrund einer Steigerung der epithelialen Proliferation die maligne Zelltransformation begünstigen (Cramer et al 1983).

Eine gesteigerte Gonadotropinausschüttung kann zum Beispiel durch einen aktivierten Feedbackmechanismus bei Schädigung der Eierstöcke durch Bestrahlung oder Entzündung bei Östrogenmangel entstehen. Metaanalysen konnten eine signifikante Risikosteigerung für die Anwendung von Hormontherapien nachweisen (Östrogen-Therapie sowie Östrogen-Gestagen-Therapie) (Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian, Beral et al 2015; Morch et al 2009).

Weitere nicht bis kaum beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung des Ovarialkarzinoms können fortgeschrittenes Alter, ein PCO-Syndrom sowie eine Endometriose sein. Auch die Ernährung scheint eine Rolle zu spielen, es gibt Hinweise darauf, dass eine fett- und fleischreiche Ernährung eher zur Entstehung der Erkrankung beitragen kann (Runnebaum et al 2001; Edmondson et al 2001).

Pathologie und Klassifikation

Es werden fünf häufige histologische Typen des epithelialen Ovarialkarzinoms unterschieden: das high-grade seröse, das klarzellige, das endometrioide, das low-grade seröse Karzinom und das muzinöse Karzinom (S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren 2021).

Neben der histologischen Einteilung werden die Ovarialkarzinomzellen mit gesundem Ovarialgewebe verglichen und in Grade eingeteilt. Bei größerer Ähnlichkeit zum gesunden Gewebe wird der Tumor als low-grade eingestuft, während wenig bis kaum differenzierte Tumoren als high-grade Tumor gelten. So wird bei den serösen Karzinomen zwischen dem häufigen high-grade serös sowie dem selteneren low-grade serösen Tumor unterschieden. Das häufigste

ist das high grade-seröse Karzinom mit einem Anteil von mehr als 50 Prozent an allen epithelialen Ovarialkarzinomen. Die high- grade serösen Tumoren mit hoher Proliferationsrate und hoher chromosomaler Instabilität sind durch Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 charakterisiert und verglichen mit anderen Ovarialkarzinomen auch am häufigsten mit BRCA 1/2 -Mutationen assoziiert. Inzwischen konnte durch Untersuchungen bei Patientinnen, die eine prophylaktische Salpingo-Oophorektomie bei BRCA-Mutation erhalten haben nachgewiesen werden, dass bei 68,4% dieser Frauen eine Assoziation zu serös tubulären intraepithelialen Karzinomen (STIC) besteht. Low-grade seröse Karzinome entstehen häufiger bei jüngeren Frauen und entwickeln sich deutlich langsamer und über eine schrittweise Progression von serösen Borderlinetumoren bis hin zu invasiven low-grade serösen Karzinomen.

Weiterhin wichtig für das klinische Vorgehen ist die Klassifikation der Ovarialkarzinome durch die FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), welche je nach Ausbreitungsgrad und Metastasierung (neben der klassischen TNM-Einteilung) eine Unterteilung in FIGO Stadien I-IV ermöglicht. Somit gilt für die FIGO Stadien I und II als frühe Karzinome eine vergleichsweise bessere Prognose, während die Stadien III und IV mit höherem Ausbreitungsgrad als fortgeschrittene Karzinome zu werten sind.

Symptomatik

Das Ovarialkarzinom weist keine charakteristischen Frühsymptome auf, sondern fällt häufig erst mit fortschreitender Erkrankung durch eher unspezifische Beschwerden auf. Dies erklärt die häufige Diagnosestellung erst in fortgeschrittenen Stadien und die entsprechend schlechte Prognose. Benigne wie auch maligne Ovarialtumoren können zu Blähungen, einem Völlegefühl, Abdominalschmerzen, Harnblasenbeschwerden wie zum Beispiel einer Zunahme der Miktionsfrequenz, Diarrhoen oder Obstipation, Meteorismus sowie einer Bauchumfangszunahme führen (Ledermann et al 2013).

Die krampfartigen Abdominalschmerzen sind unter den genannten Symptomen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf häufigsten. Harnblasenbeschwerden sind in den Stadien I und II häufig, während die Erkrankung in den Stadien III und IV am häufigsten durch bereits genannten Abdominalschmerz und eine Bauchumfangszunahme sowie Aszites und ein schnelles Sättigungsgefühl auffallen kann (Yawn et al 2004). Auch Blutungsanomalien oder postmenopausale Blutungen können auftreten.

Laut aktueller S3-Leitlinien sollen bei Vorliegen von Völlegefühl, unklaren Blähungen und Abdominalbeschwerden sowie bei einer Erhöhung der Miktionsfrequenz weitergehende Untersuchungen eingeleitet werden (S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren 2021).

Eine Studie von Goff und Kollegen zeigte, dass rückblickend nur drei Prozent der Patientinnen im Stadium III und IV vor Diagnosestellung keinerlei Symptome aufwiesen, in den Stadien I und II seien es noch elf Prozent. Dies verdeutlicht, dass die späte Entdeckung der Erkrankung weniger an der Asymptomatik der Tumorart liegt, sondern wahrscheinlich eher an dem diffusen, breit gefächerten Symptomenspektrum (Goff et al 2000). Das Auftreten dieser Symptome sollte bei Patientinnen >50 Jahre und insbesondere bei einem familiär gehäuften Auftreten des Ovarialkarzinoms besonders beachtet werden.

Diagnostik

Wie bereits geschildert, erscheinen die Symptome eines Ovarialkarzinoms zu diffus und allgemein, auch die späten Symptome der Erkrankung präsentieren sich als unspezifisch, weshalb die klinische Diagnose einen noch immer schwierigen und oft verspäteten Prozess darstellt.

Die diagnostischen Schritte umfassen zunächst eine ausführliche Anamnese mit Erfragung der oben genannten Symptome, der Menarche und Menopause sowie etwaiger Zyklusunregelmäßigkeiten. Des Weiteren erfolgt eine körperliche gynäkologische Untersuchung mit Spekulumuntersuchung und rektovaginaler

Palpation. Des Weiteren erfolgt eine Palpation der Lymphknoten von Leiste, Axilla und Supraklavikularregion.

Eine große Bedeutung kommt der transvaginalen und auch der abdominellen Sonografie zu. Hier können zum Beispiel Aszites oder eine Raumforderung der Ovarien gesichtet werden. Wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für Malignität im Raume steht, sollte eine Computertomografie oder Kernspintomographie des Abdomens durchgeführt werden, da hiermit nicht nur eine retroperitoneale Lymphadenopathie beurteilt werden kann, sondern auch im Vergleich zur Sonografie eine bessere Darstellung der Lokalisation und Größe der Raumforderungen möglich ist. Zum Staging gehören daneben auch eine Computertomographie des Thorax sowie bei Vorliegen eines malignen Pleuraergusses eine diagnostische Pleurapunktion mit zytologischer Diagnostik.

Neben den apparativen Diagnostikmethoden zählen ein vollständiges Blutbild sowie die laborchemische Bestimmung von Leber- und Nierenfunktion und von Tumormarkern - zum Standardvorgehen. Somit gilt der Tumormarker CA-125 zwar nicht als spezifisch für ein Ovarialkarzinom, denn es gibt viele andere benigne und maligne Erkrankungen, welche eine Erhöhung dessen bewirken können. Weitere Tumormarker wie zum Beispiel CEA, CA19-9 oder CA-72-4 können zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Tumorentitäten hilfreich sein.

Screening

In der Theorie wäre ein Screeningverfahren insbesondere für das initial typischerweise oft asymptomatische Ovarialkarzinom von größter Relevanz, denn ungefähr 15 Prozent der Ovarialkarzinome werden im Rahmen von Routineuntersuchungen oder im Rahmen einer Untersuchung bei anderen Beschwerden als Zufallsbefund entdeckt (Goff et al 2000).

Eine große Studie aus Großbritannien (n = 70,000) untersuchte im Jahre 2011 die übliche Kombination aus jährlicher transvaginaler Ultraschalluntersuchung

und regelmäßiger CA-125-Bestimmungen und zeigte enttäuschende Ergebnisse - beide Maßnahmen konnten nicht zur Erkennung der Tumoren in früheren Stadien führen, sodass eine Minderung der Mortalität nach Behandlung zu verzeichnen gewesen wäre (Buyss et al 2011).

Aktuell zeigte auch ein systematisches Review von vier Studien, dass Frauen mit oder ohne Screening ähnlich häufig an Ovarialkarzinomen versterben, sodass ein Screening der asymptomatischen Frauen in der Allgemeinbevölkerung für unangebracht und durch unnötige Operation auf Verdacht sogar als schädlich erachtet werden muss (Henderson et al 2018).

Therapie

Die beiden entscheidenden Säulen der Therapie fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (Stadien III-IV) bestehen in einer vollständigen Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumoranteile und –manifestationen sowie der anschließenden adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus einer Kombinationschemotherapie mit sechs Zyklen Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen. Die Sensitivität zur platinhaltigen Chemotherapie wird mit circa achtzig Prozent als überaus erfolgreich angegeben (Henderson et al 2018). Eine zusätzliche Erhaltungstherapie ist bei fortgeschrittenen Stadien (III-IV) sinnvoll (Bevacizumab/PARP-Inhibitor) (S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren 2021).

3.2. Operative Therapie bei fortgeschrittenen Tumorstadien: Die Debulking-Operation

Eine optimale operative Therapiestrategie für Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom (EOC) mit kurativem Therapieansatz bedeutet ein maximales Tumordebulking mit minimalen perioperativen Risiken zu ermöglichen. Das maximale Debulking ist laut aktueller Definition dann erreicht, wenn makroskopisch kein Tumorrest mehr vorhanden ist (S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren 2021; Stuart et al 2011).

Das primäre Debulking beginnt mit einem medianen Längsschnitt von der Symphyse bis zum Xiphoid und setzt sich im Regelfall zusammen aus einer Hysterektomie, bilateraler Adnexektomie, Omentektomie und der Resektion von befallenen Organen. In der LION-Studie wurde 2019 der Stellenwert der Lymphonodektomie an 647 Patientinnen im Stadium IIB-VI prospektiv untersucht und es konnte sowohl im Gesamtüberleben als auch im progressfreien Überleben zwischen den lymphonodekomierten Patientinnen und jenen ohne diesen Zusatzeingriff kein signifikanter Unterschied konstatiert werden (Harter et al 2019). So soll bei klinisch unauffälligen Lymphknoten keine Lymphonodektomie erfolgen.

Je nach makroskopischem Befall kann eine Appendektomie, eine Darmresektion (ca. 50 Prozent der Patientinnen mit fortgeschrittenen Karzinomen), eine Resektion etwaiger Metastasen der Leber und Milz oder der Bursa omentalis, eine Cholezystektomie, eine Pankreasresektion, sowie in seltenen Fällen auch eine Splenektomie oder Operationen am Harntrakt notwendig werden. Insbesondere im Bereich des Pankreas und der Leberpforte erhöhen diese Eingriffe die Morbidität deutlich und sollten nur durchgeführt werden, wenn hierdurch Tumorfreiheit erzielt werden kann. Im kleinen Becken werden die inneren Genitalorgane en-bloc mit oder ohne das Rektosigmoid entfernt.

Weiterhin erforderlich ist eine Probeentnahme aus dem Peritoneum und eine Entfernung aller makroskopischen Tumorabsiedlungen auf diesem, sodass zumeist eine Entfernung des Peritoneums des kleinen Beckens über das Blasendach bis hin zum Zwerchfell notwendig wird.

Dieses Prozedere ermöglicht eine Stadieneinteilung des Karzinoms, welche die anschließende adjuvante Therapie sowie die Prognose der Patientinnen beeinflusst.

Die meisten Studien zum Überleben zeigten bisher, dass der stärkste prognostisch relevante Faktor die maximale Größe des Resttumors ist (Du Bois et al 2009; Bristow et al 2002). Eine Metaanalyse von Du Bois und Kollegen innerhalb von drei Phase-III-Studien mit mehr als 3000 Patientinnen

mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zeigte eine eindeutige Reduktion der mittleren Überlebensrate bei Verbleiben eines makroskopisch sichtbaren Resttumors jeglicher Größe (Du Bois et al 2009). Ab einem sichtbaren Tumorrest (>1mm) bis zu einer Größe von einem Zentimeter reduzierte sich das Überleben von 99,1 auf 36,2 Monate, bei einer Tumorgöße von über einem Zentimeter auf nur 29,5 Monate.

Unter anderem aufgrund der Relevanz des verbleibenden Tumors werden die Debulking-Operationen ausgedehnter und erfordern neben einer hohen operativen Expertise in vielen Fällen ein komplexes perioperatives Management und eine intensivmedizinische Betreuung der Patientinnen. Dadurch wird deutlich, dass die Planung im Vorfeld einen ganz besonderen Stellenwert besitzt.

Eine Komplettresektion entfaltet dann ihren vollen Nutzen, wenn die Operation so komplikationsarm wie möglich verlaufen ist und anschließend der Gesamtzustand der Patientinnen eine Chemotherapie ermöglicht (Harter et al 2019).

Erfahrene Zentren mit entsprechender Expertise verbuchen Raten an postoperativer 60-Tage-Mortalität von < 1%. Hier zeigen sich Relaparotomieraten von 6,5% aufgrund von Komplikationen (Aletti et al 2011). Studien berichten von einem Gesamtüberleben von 69,2 Monaten nach Komplettresektion bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Dem gegenüber wurden aber z.B. in der CHORUS-Studie in einem weniger selektionierten Setting eine Mortalitätsrate von 6% bei Primär-Operationen berichtet (Kehoe et al 2015). Sofern eine primäre Operation nicht vertretbar erscheint, wird alternativ eine Intervall-OP durchgeführt (s. unten), obwohl hier auch bei Komplettresektion nicht die Ergebnisse einer primären erfolgreichen Debulkingoperation erreicht werden können (Vergote et al 2010).

3.3 Die Intervall-Operation

Die Intervall-Operation bezeichnet eine seit 2010 viel diskutierte Therapiealternative. Hier wird eine neoadjuvante Chemotherapie der zytoreduktiven Operation vorangestellt. Auf Basis der bisherigen Studien zu diesem Thema wird zum aktuellen Zeitpunkt in den Leitlinien die klare Empfehlung ausgesprochen, weiter am Standardvorgehen (Primärdebulking und adjuvante Chemotherapie) festzuhalten. Eine neoadjuvante Therapie mit Intervalloperation sollte nur dann erwogen werden, wenn eine Kontraindikation gegen die Primäroperation besteht.

Zwei groß angelegte, randomisierte kontrollierte Studien (Vergote et al 2010, Greimel et al 2013) untersuchten die Fragestellung, wie sich eine Intervall-Operation bei fortgeschrittenen Stadien im Vergleich zum Therapiestandard auf das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben auswirkt. Es wurden bisher mehrere Studienmängel der beiden Arbeiten kritisiert, beispielsweise eine Positivselektion der Patientinnen im Intervall-Op-Arm, aber auch die in beiden Studien äußerst niedrigen Komplettresektionsraten (jeweils ca. 20 Prozent versus 50-70% in spezialisierten Zentren) verglichen an Zentraldaten, außerdem die im Durchschnitt sehr kurzen Operationszeiten (120 bis 160 min. median) und die höheren operativen Morbiditäts- und Todesraten.

Die TRUST-Studie, welche 2019 begonnen wurde und dessen Ergebnisse 2024 zu erwarten sind, befasst sich mit ebendieser Fragestellung und wird sicherlich zu einer weiteren Klärung der Frage des optimalen Zeitpunkts einer Operation beitragen können (Reuss et al 2019).

3. Zusammenfassung der Publikationen

4.1. Die Rolle des Faktor XIII im Rahmen der Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (The role of factor XIII in surgery for advanced stage of epithelial ovarian cancer)

Einleitung und Zielsetzung

Der Gerinnungsfaktor XIII (FXIII) aktiviert den letzten Schritt der Gerinnungskaskade durch ein cross-linking von Fibrin, wodurch ein stabiles Fibrin-Gerinnsel entstehen kann. Es gibt einige Studien, die auf vielseitigere Funktionen dieses noch relativ wenig bekannten Faktors hinweisen; es gibt Hinweise darauf, dass der FXIII durch Steigerung der Aszitesproduktion und Neoangiogenese das Tumorwachstum und die Metastasierung fördern könnte (Wang et al 2005; Shi et al 2017; Dufner et al 2002, Andersson et al 2015; Inbal et al 2005). Bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom zeigten sich innerhalb der Tumoren - und um diese herum in der Aszitesflüssigkeit - hohe Mengen an mit FXIII verknüpften Fibrinmolekülen (Feldheiser et al 2014).

Ursächlich könnte eine erhöhte Permeabilität der Tumorgefäße sein, welche zu einem Austritt von Plasmaproteinen führt.

Eine Studie von Wang und Kollegen gibt erste Hinweise darauf, dass die erwähnte fibrinhaltige Matrix um den Tumor herum einen Boden für die Bildung des malignen Aszites bilde und somit eine Tumormetastasierung begünstigt werde (Wang et al 2005). Auch die Angiogenese des Tumors könnte den FXIII benötigen und somit wäre dieser essentiell für die Tumorzellproliferation, Antiapoptose und Metastasierung.

Die angeborene Form eines FXIII-Mangels ist bereits als seltener operativer Risikofaktor bekannt. Mit einer Prävalenz von 1:2 Millionen kann dieser zum Beispiel zu erhöhter Blutungsneigung, zerebralen Blutungen und Unfruchtbarkeit führen und wird bei homo- und heterozygoter Erscheinungsform präoperativ substituiert. Die erworbene Form des FXIII-Mangels kann bekanntlich bei verschiedenen Erkrankungen auftreten (Leberzirrhose, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, verschiedene Tumoren) (Higaki et al 2006; Nagy et al 2006; Muzbek et al 2017; Dorgalaleh et al 2019).

In unserer Klinik (Ev. Kliniken Essen-Mitte) fiel präoperativ ein FXIII-Mangel auf und wurde ab dem Jahr 2014 immer häufiger regelhaft präoperativ

gemessen. Aktuell gehört die Messung des FXIII zum Standardprozedere unserer Klinik. Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Rolle eines FXIII-Mangels bei der Debulking-Operation retrospektiv bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht werden.

Insbesondere fokussierten wir uns auf die Fragestellung, welchen Stellenwert dessen Mangel für das perioperative Komplikationsrisiko sowie für das Überleben der Patientinnen haben könnte.

Datensätze und Methoden

Zwischen Januar 2011 und Dezember 2018 wurden 813 Patientinnen retrospektiv untersucht, davon war bei 347 Patientinnen der FXIII-Level präoperativ gemessen worden, sodass Letztere in die Studie eingeschlossen wurden. Als Quelle der Daten nutzten wir unsere internen präoperativen Patientencharakteristika, intraoperativen Daten, postoperativen Komplikationen, die Outcome- und Langzeit-Follow-Up Daten unserer Patientinnen der Abteilung für gynäkologische Onkologie der Ev. Kliniken-Essen-Mitte. Wir nutzten zur Datenerhebung zum einen elektronisch archivierte Akten, als auch archivierte Papierakten der Klinik für Anästhesiologie. Unsere Datensätze beinhalteten die präoperative Information mit den Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Komorbiditäten, außerdem intraoperative Daten mit Inhalten zum anästhesiologischen Management und perioperativen Parametern, Medikamente und Daten zur Flüssigkeits- und Transfusionstherapie. Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf und natürlich postoperative Komplikationen wurden betrachtet, sowie das Outcome, Tumorrezidiv- und Überlebensdaten.

Der Schwellenwert unserer Klinik, ab welchen der FXIII als normal gilt, liegt bei 75%. Wir kategorisierten die Patientinnen in drei Gruppen; Gruppe A: FXIII >75% (normal), Gruppe B: FXIII 75-55% (leicht reduziert) und eine Gruppe mit stark reduziertem Serumlevel (Gruppe C: FXIII <55%). Wir analysierten diese Gruppen hinsichtlich präoperativer Parameter (z.B.

Leukozytenzahl, Hämoglobin, Aszitesmenge, FXIII im Serum, siehe Tabelle 1), intra- und postoperativer Parameter (z.B. Blutverlust, OP-Dauer, siehe Tabelle 1) und intra- sowie postoperativer Komplikationen. Letztere wurden mithilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) eingeordnet, die initial 1992 publiziert und 2014 aktualisiert wurde. Hier werden die Komplikationen entsprechend der verwendeten Therapie von Grad I bis Grad V klassifiziert (Clavien et al 1992). Wir bezeichneten die Kategorien III bis V als schwerwiegend ein. Zu den schwerwiegenden Komplikationen zählten Infektionen, Wundheilungsstörungen, respiratorische Störungen, thromboembolische Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse und Anastomoseninsuffizienzen.

Die Erfassung der Datensätze erfolgte mittels SPSS (Version 20.0, IBM Corporation, New York, USA). Überlebensanalysen erstellten wir mithilfe von Kaplan-Meier –Kurven und multivariaten Cox'-Regressionsmodellen. In unseren univariaten Analysen nutzten wir Log Rank Tests um Unterschiede der einzelnen Gruppen herauszustellen. Der Chi-square-test und der Anova-test wurden für multivariate Analysen verwendet.

Ein P-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

Ergebnisse

Ein FXIII-Mangel erwies sich in unserer Kohorte als häufiges Phänomen (Gruppe B + C: 48,13%). Schwere Komplikationen (CDC 3-5), beispielsweise thromboembolische Ereignisse oder kardiovaskuläre Komplikationen, traten bei normwertigem FXIII deutlich seltener auf (12,2%) als bei den Gruppen mit einem FXIII-Mangel (Gruppe B: 24,4%, Gruppe C: 31,8%). In der multivariaten Analyse bestand ein inverser, signifikanter Zusammenhang zwischen einem sehr niedrigen FXIII-Level (Gruppe C) und dem Risiko für schwere Komplikationen (OR: 2,88, CI: 1,37-6,02; $p=0,005$). Hier erwiesen sich vor allem ein Wert im Age-Adjusted-Charlson-Comorbidity-Score (ACCI) von >4 , mehr als ein Darmeingriff sowie eine längere OP-Dauer (>285

min) als unabhängige Risikofaktoren für schwere Komplikationen (s. Tabelle 2). Revisionsoperationen mussten in Gruppe A deutlich seltener erfolgen (3,3%), als in Gruppe B (6,1%) oder C (5,9%).

Hinsichtlich der Überlebensraten konnte in der univariaten Analyse ein niedriger FXIII-Level mit reduzierten mittleren- sowie 3-Jahres-Überlebensraten assoziiert werden (Tabelle 3), dies bestätigte sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht. Für das Überleben signifikant erschienen in der multivariaten Analyse ein ACCI >4 (HR3.2; $p < 0.001$), mehr als ein Darmeingriff sowie – wie dies auch in einigen anderen Studien nachgewiesen wurde (Du Bois et al 2009; Bristow et al 2002) – der Verbleib eines Resttumors (HR=2.94; $p < 0.001$).

4.2. Ovarialkarzinom: Risikofaktoren für postoperative Komplikationen beim epithelialen Ovarialkarzinom

Einleitung und Zielsetzung

Die bereits geschilderte Komplexität der Debulking-Operation zur möglichst tumorfreien Resektion erfordert eine präzise perioperative Planung und somit auch eine eindeutige präoperative Identifikation etwaiger Risikofaktoren. Diese können tumorbedingt vorliegen, zum Beispiel durch das Vorliegen eines fortgeschrittenen Stadiums mit dann auch oftmals hoher Aszitesproduktion, oder durch eine tumorbedingte Sarkopenie; es können aber auch andere patientenbezogene Risiken wie zum Beispiel ein fortgeschrittenes Alter oder andere Komorbiditäten vorliegen. Daneben gibt es noch die krankenhausesbezogenen Faktoren, wie zum Beispiel Fallzahlen sowie der Expertenstatus der Operateure, und darüber hinaus existieren postoperative Risiken mit anderen Einflussfaktoren. Diese vorliegende zweite Arbeit ist eine Literaturrecherche, die sich vor allem mit den beiden ersten Faktoren befasst, nämlich mit den tumorbedingten und mit den patientenbezogenen Risikofaktoren, denen präoperativ die größte Bedeutung beigemessen wird.

Diese werden hinsichtlich deren Auswirkungen auf postoperative Komplikationen untersucht.

Ergebnisse

Es erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche (Pubmed) und es konnten mehrere, hinsichtlich postoperativer Komplikationen relevante Risikofaktoren gefunden werden:

Fortgeschrittenes Lebensalter (>75 Jahre)

Bezüglich des fortgeschrittenen Lebensalters (>75 Jahre) zeigte sich in einigen Studien eine höhere Komplikationsrate, im Vergleich zu jüngeren Patientinnen; offen bleibt hier, ob es sich um die Kombination von mehreren Risikofaktoren bei älteren Patientinnen handelt, oder ob das Alter allein für die Risikoabwägung genügt (Stashwick et al 2011; Szender et al 2017; Egger et al 2020; Nieuwenhuyzen de Boer et al 2016). In einer Studie zeigte sich eine besonders ungünstige Kombination für postoperative Komplikationen (hohes Tumorstadium (FIGO IV), eine hohe Tumordissemination, ein fortgeschrittenes Alter (> 75J.) sowie ein schlechter WHO-performance-Status) (Kehoe et al 2015).

Nikotinabusus

Zum Nikotinabusus als Risikofaktor hinsichtlich der Primäroperation gibt es nur sehr wenige Studien, sodass der Einfluss dieses Faktors unklar verbleibt. Zwei Studien konnte bei Raucherinnen eine höhere Wahrscheinlichkeit für Wundheilungsstörungen, Infektionen und neurologische Komplikationen aufweisen (Cham et al 2019; Turan et al 2011).

Adipositas

In mehreren Studien wurde Adipositas als Risikofaktor für postoperative Komplikationen bestätigt, jedoch zeigten sich jeweils unterschiedliche riskante Schwellenwerte des BMI. In einer Studie konnte eine Erhöhung der Komplikationsrate ab einem BMI von 39,9 gezeigt werden (Bakkum-Gamez et al 2014), eine andere Arbeit wies einen Zusammenhang von Adipositas zu erhöhter Wahrscheinlichkeit für Wundheilungsstörungen nach, nicht jedoch für andere Komplikationen (Smits et al 2016). Zwei prospektive Studien zeigten bei Patientinnen mit einem BMI ab 25 kg/m² eine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen (Inci et al 2020; Inci et al 2021).

Komorbiditäten

Zu spezifischen Komorbiditäten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom als Risikofaktor für postoperative Komplikationen konnten nur wenige Studien gefunden werden. Häufig werden hier dann Komorbiditätsscores eingesetzt, wie z.B. der (Altersadjustierte)-Charlson-Comorbidity-Index (Charlson et al 1994). Verschiedene Komorbiditäten (z.B. Demenz, arterielle Hypertonie) erhalten jeweils einen Punkt, zwei Punkte werden für eine bestehende Tumorerkrankung vergeben, drei Punkte für eine Lebererkrankung. Dann wird jeweils ein zusätzlicher Punkt für jede Lebensdekade ab dem 50. Lebensjahr vergeben. Anhand der summierten Punkteanzahl werden die Patientinnen in Risikogruppen eingeteilt: ACCI low (0-1), intermediate (2-4) und high (≥ 4). In einer Studie zeigte sich für Patientinnen der ACCI-high Gruppe eine signifikant höhere Rate an schweren Komplikationen (CDC 3-5) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (Kahl et al 2017). Eine andere Studie konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. Jedoch zeigte sich, dass Patientinnen mit einem hohen ACCI Score deutlich seltener eine adjuvante Chemotherapie erhalten, und in diese auch oft nicht komplettieren (Arab et al 2018).

Frailty

Frailty ist ein Syndrom, welches eine stärkere Anfälligkeit insbesondere älterer Menschen für exogene Stressoren bezeichnet. Eine allgemeingültige Definition des Begriffs wurde bislang noch nicht etabliert.

Es gibt inzwischen einige Studien, die Frailty als signifikanten Risikofaktor für postoperative Komplikationen werten. Eine Metaanalyse (n=85,672) zeigte in jeder der eingeschlossenen Studien für besonders fragile Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine deutlich erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen. Die Varianz der Items und der Item-Menge der jeweiligen Testverfahren erschwert jedoch ein wenig die Vergleichbarkeit der Studien (Sia et al 2020; Ferrero et al 2017). Eine prospektive Studie untersuchte den FI (Frailty Index) bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und kam zu dem Ergebnis, dass ab einem FI von $>0,26$ eine signifikante Erhöhung der postoperativen Komplikationen eintritt (Odds ratio: 3.64, 95% CI: 1.34–9.85, $p = 0.01$) (Inci et al Mai 2021). Eine zweite Studie desselben Wissenschaftlers befasste sich mit der Anwendung des FFS als Messinstrument zur Vorhersage von Morbidität und Mortalität bei 225 Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Die Anwendung des FFS erbrachte hier keinen signifikanten Beitrag zur Vorhersage von postoperativen Komplikationen (Inci et al April 2021).

Lebensqualität, FIGO-Stadium und Tumorhistologie

Diese drei untersuchten Faktoren ermöglichen zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund des Mangels an (spezifischen) Untersuchungen keine eindeutige Einordnung als Risikofaktor für eine Primäroperation.

Aszites

Meist ist eine hohe Aszitesmenge mit mehr als 500 ml definiert. Mit diesem Grenzwert stellten mehrere Studien bereits fest, dass eine hohe Aszitesmenge aufgrund von kompliziert bzw. suboptimaler Operationsverläufe mit

Volumenverschiebungen und stärkerem Einsatz von Blutprodukten und kreislaufwirksamen Substanzen zu einer schlechteren Prognose führen kann (Ferrero et al 2017; Szender et al 2017; Cheng et al 2012). Daher ist eine hohe Aszitesmenge als Risikofaktor für die Primäroperation zu betrachten.

FXIII-Mangel

Unsere oben beschriebene Originalarbeit zum Thema erworbener FXIII-Mangel bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist bisher die einzige Arbeit, die sich mit diesem Thema spezifisch befasst hat. Für Einzelheiten verweisen wir auf die angefügte Originalarbeit. Hier gilt es jedoch festzuhalten, dass ein starker FXIII-Mangel (FXIII-Aktivität <55%) signifikant häufiger schwerwiegende Komplikationen bedingte, darunter z.B. respiratorische Störungen, Wundheilungsstörungen oder thromboembolische Ereignisse (OR 3,3; $p < 0,001$).

Hypalbuminämie

Viele Studien zeigten bei Patientinnen mit EOC, dass Hypalbuminämie (Grenzwert jeweils zwischen 3 und <3,5 g/L gewählt) als unabhängiger Risikofaktor für Komplikationen zu werten ist (Ataseven et al 2015; Carmeliet et al 2002; Obermair et al 2001). Eine große retrospektive Analyse konstatierte mithilfe des NSQIP (N=7029) für Patientinnen mit Hypalbuminämie (14,7% der Fälle) beinahe doppelt so häufig CDC 4-Komplikationen (z.B. Myokardinfarkte, Sepsis), als für Patientinnen mit normwertigem Serumalbuminspiegel (>4 g/L) (Cham et al 2019).

Thrombozytose und Leukozytose

Eine präoperativ gemessene Thrombozytose und Leukozytose erwies sich in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen (Canzler et al 2020, Allensworth et al 2013). Eine dieser

Studien zeigte bei Patientinnen mit Thrombozytose ($\geq 400.000/\mu\text{l}$) und zeitgleich vorliegender Leukozytose ($> 10.000/\mu\text{l}$) im Vergleich zu normwertig gemessenen Patientinnen eine deutlich erhöhte Rate an schwerwiegenden Komplikationen nach (22,6% vs. 10,9%, $p < 0,001$) (Barber et al 2015).

Sarkopenie

Der altersassoziierte Verlust von Skelettmuskelmasse und -funktion wird als Sarkopenie bezeichnet, bedingt durch mangelnde Bewegung, chronische Krankheiten und Kachexie, beispielsweise bei Tumorerkrankungen. Für eine Objektivierbarkeit werden oftmals in Studien Skelettmuskel-Index (SMI, cm^2/m^2) und -dichte anhand von CT-Bildern ausgewertet, wenn auch die Literatur bezüglich des Schwellenwerts nicht einheitlich ist.

Eine retrospektive Arbeit stellte bei 374 Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC und Debulking die Sarkopenie (vor allem die Skelettmuskeldichte) als unabhängigen Faktor für höhergradige postoperative Komplikationen heraus (Ataseven et al 2019). Eine andere prospektive Arbeit konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Sehouli et al 2021). Zur genaueren Definition der Rolle der Sarkopenie sind weitere Studien nötig.

5. Diskussion

Das übergeordnete Ziel beider Arbeiten war die Optimierung der Risikostratifizierung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Rahmen der zytoreduktiven Primäroperation. Die Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem Risiko für schwerwiegende postoperative Komplikation stellt sich komplex dar.

Nach unserem Wissen ist unsere Originalarbeit zum Thema erworbener FXIII-Mangel bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom die erste mit diesem speziellen Thema. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Häufung des erworbenen Mangels bei diesem Patientenkollektiv (ca. 48%) und außerdem zeigt sich ein

signifikanter Einfluss eines ausgeprägten FXIII-Mangels (<55%) auf schwere postoperative Komplikationen (CDC 3-5).

Bei Betrachtung der Charakteristika der Gruppe B und C (FXIII-Mangelgruppe, s.o.) fällt auf, dass diese Patientinnen höhere Aszitesmengen, höhere CA-125-Werte und häufiger eine Hypalbuminämie aufweisen. Die Operationen bei diesen beiden Patientinnen dauerten länger und führten zu mehr Blutverlust. Hinzu kam, dass sie häufiger inkomplett blieben, all dies im Vergleich zur Gruppe A (FXIII>75%). Es liegt nahe, zu vermuten, dass ein niedriger FXIII-Spiegel im Serum als Ausdruck einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung gelten könnte. Es ist daher unklar, ob der Faktor XIII ein eigenständiger Risikofaktor ist oder letztlich „nur“ ein Korrelat der Tumormasse darstellt.

Als weitere Risikofaktoren für schwere Komplikationen wiesen wir außerdem ACCI 4, >1 Darmeingriff und eine OP-Dauer von über 285 Minuten nach. Auf das Gesamtüberleben wirkte sich ein FXIII-Mangel hingegen in multivariater Analyse nicht signifikant aus.

Unsere Arbeit legt nahe, dass die FXIII-Messung präoperativ sinnvoll ist, um Patientinnen mit einem erhöhten operativen Risiko zu identifizieren.

Der hereditäre, autosomal-rezessive FXIII-Mangel (1:1-3 Millionen) ist sehr selten und tritt häufiger in Gebieten auf, in denen Ehen mit Blutsverwandten üblicher sind. Die Symptome können bereits in den ersten beiden Lebensjahrzenten auftreten. Diese können verlängerte Blutungszeiten, Wundheilungsstörungen und spontane intrazerebrale Blutungen (30%) sein, letzteres Symptom tritt insbesondere bei der homozygoten Form auf (FXIII-Aktivität <1%) (Drumond et al 2021).

Ob die generelle prophylaktische Substitution von FXIII bei Operation eines Ovarialkarzinoms sinnvoll ist, kann aktuell nicht beantwortet werden. Für dieses Vorgehen spricht unsere Beobachtung, dass ein erniedrigter FXIII stark mit perioperativen Komplikationen korreliert und FXIII einfach substituiert werden kann. Allerdings gibt es bisher keine prospektiven Daten, die diesen Ansatz untersucht haben. Es ist somit nicht bekannt, ab welchen Werten eine

Substitution sinnvoll ist, zu welchem Zeitpunkt diese durchgeführt werden soll, welche Dosis notwendig ist und wie oft diese erfolgen soll. Es erscheint zwar unwahrscheinlich, aber letztlich kann aktuell auch ein negativer Effekt durch die Substitution von FXIII nicht ausgeschlossen werden.

Unsere Arbeit ist durch ihr retrospektives Design limitiert. Hierzu gehört die unvollständige Bestimmung des FXIII bei allen Patientinnen im Beobachtungszeitraum. Letztlich erfolgte die Bestimmung bei ca. 43%, somit kann ein bias nicht ausgeschlossen werden, dass die Bestimmung häufiger bei Risikopatientinnen erfolgte und damit die Inzidenz des FXIII Mangel in unserer Serie überschätzt wird. Des Weiteren war der Zeitpunkt der Blutabnahme nicht genau definiert. Diese erfolgte zumeist ein bis zwei Tage vor der OP, in einzelnen Fällen aber auch direkt am OP-Tag oder auch schon mehrere Tage zuvor. Des Weiteren ist auch die Kinetik unbekannt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die FXIII Werte bei der OP selbst niedriger waren.

Durch den langen Untersuchungszeitraum haben sich auch andere Faktoren im perioperativen Management mit Einfluss auf Komplikationen geändert. Hierzu zählen unter anderem die Einführung pneumatischer Kompressionsstrümpfe und die Etablierung eines ERAS-Programms. Das ERAS bezeichnet ein im Jahre 2001 entwickeltes Programm zur Optimierung der perioperativen Stressoren (Enhanced Recovery After Surgery). Durch Reduktion von Komplikationen, der Liegedauer sowie der Krankenhauskosten kann es zur Verbesserung des Managements in verschiedenen chirurgischen Disziplinen kommen (Bisch et al 2021). Das multidisziplinäre (Anästhesisten, Chirurgen, Pflege etc.) setzt das Programm um, welches aus mehreren Komponenten besteht (zum Beispiel die frühe Extubation oder den frühen Kostenaufbau). Im Bereich der gynäkologischen Onkologie zeigte eine große Metaanalyse von 21 Studien (N=4974) eine Reduktion der Komplikationen von 32 Prozent (OR 0.68, 95% CI 0.55-0.83) und eine 20-prozentige Reduktion der Relaparatomierate (OR 0.80, 95% CI 0.64-0.99) (Schneider et al 2020).

Letztlich ist damit die Wertigkeit der FXIII-Substitution nur in einem prospektiv randomisierten Ansatz definierbar.

Die zweite Übersichtsarbeit fasst bekannte Risikofaktoren für die Primäroperation im Hinblick auf postoperative Komplikationen zusammen. Zu einigen Risikofaktoren ist die Studienlage aktuell eher dünn (z.B. Nikotinabusus, FXIII-Mangel), und kontrovers, andere wurden noch kaum hinreichend untersucht (z.B. ASA, andere Begleiterkrankungen), um handlungsweisend zu sein.

Die meisten Studien sind sich bezüglich des höheren Alters als Risikofaktor einig, wobei hier die Schwellenwerte zwischen 65, 67, und 75 jeweils unterschiedlich angesetzt werden (Stashwick et al 2011; Egger et al 2020; Cham et al 2019; Nieuwenhuyzen-de Boer et al 2016; Aletti et al 2006).

Die unterschiedlichen Schwellenwerte erschweren die Beurteilung der meisten unserer analysierten Risikofaktoren, beispielsweise auch der Aszitesmengen. Hier finden sich in der Literatur Studien, die 500 ml als Schwelle werten, andere bezeichnen erst zwei Liter als eine „hohe Menge“. So sind die Aussagen über einzelne Risikofaktoren eher vorsichtig zu treffen.

Barber und Kollegen zeigten in einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 2015 mit 751 Patientinnen, dass präoperativ gemessener erhöhter Kreatininwert, Hämatokrit, Thrombo- und Leukozytose und eine Hypalbuminämie als Risikofaktoren für schwere Komplikationen gelten. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass das Patientenkollektiv aus vorselektierten Patientinnen älter als 65 Jahre bestand. In dieser Kohorte fiel auf, dass eine zeitgleiche Thrombo- und Leukozytose sogar vierfach das Mortalitätsrisiko erhöhen kann (Barber et al 2015).

Zwar kann aufgrund mehrerer Studien hier vermutet werden, dass beide Phänomene als paraneoplastische Erscheinungen bekannt sind und mit einer fortgeschrittenen Krankheit assoziiert sind (Aletti et al 2006; Elattar et al; Ozols et al 2003), dennoch blieben diese genannten Zusammenhänge auch nach Adjustierung hinsichtlich Komorbiditäten und der operativen Komplexität weiterhin bestehen. Eine andere Arbeit konnte den Zusammenhang zwischen präoperativer Thrombozytose und der höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Rezidivkrankung herausstellen (Barber et al 2015).

Zusammengefasst stellen wir fest, dass die Faktoren höheres Alter (>75 Jahre, in den meisten Studien), Adipositas, Frailty, ein hoher ACCI-Score, hohe Aszitesmengen (mindestens >500ml), FXIII-Mangel, Hypalbuminämie und eine präoperative Thrombo- und Leukozytose mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert sind. Der Einfluss anderer Risikofaktoren verbleibt unklar und erfordert weitere Studien mit möglichst einheitlichen Schwellenwerten zur leichteren Vergleichbarkeit.

Die untersuchten Arbeiten fokussieren sich häufig auf einzelne Variablen. Außerdem sind intraoperative Charakteristika (z.B. OP-Dauer) abhängig von der Expertise und dem Erfahrungsschatz des Teams. Daneben gibt es noch Krankenhaus-bezogene Faktoren mit Einfluss auf die Operationstechniken und das Outcome.

Zusammenfassend ist somit noch kein validierter Algorithmus etabliert, der zuverlässig postoperative Komplikationen bei der Primäroperation eines Ovarialkarzinoms voraussagen könnte.

6. Literaturverzeichnis

Aarne Feldheiser, MD, Elena-Ioana Braicu, MD, Tommaso Bonomo et al., Impact of ascites on the perioperative course of patients with advanced ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:478Y487.

Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):77–85.

Aletti G.D., Eisenhauer E.L., Santillan A., Axtell A., Hohlschneider C. et al., Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment, *Gynecol. Oncol.*, 120 (1), (2011), 23-28.

Allensworth S.K., Langstraat C.L., Martin J.R. et al: Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 2013.

Andersson C, Kvist P, McElhiney K et al. Factor XIII transglutaminase supports the resolution of mucosal damage in experimental colitis. *PLoS One* 2015;10:e0128113.

Arab M, Jamdar F, Sadat Hosseini M, Ghodssi- Ghasemabadi R, Farzaneh F, Ashrafganjoei T. Model for Prediction of Optimal Debulking of Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 May 26;19(5):1319-1324.

Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):560-565.

Ataseven B, González Luengo, Teresa Anna (2019): Sarkopenie als prognostischer Faktor bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät.

Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Kumar Gynecol Oncol.* 2014 Oct; 135(1):19-24.

Barber E.L., Boggess J.F., Van Le MD L. et al, Association of Preoperative Thrombocytosis and Leukocytosis With Postoperative Morbidity and Mortality Among Patients With Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2015;0:1–7.

Bisch SP, Jago CA, Kalogera E, Ganshorn H, Meyer LA, Ramirez PT, Dowdy SC, Nelson G. Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology - A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2021 Apr;161(1):46-55.

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(5), 1248– 1259.

Buyss et al, 2011: Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial, *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2295-303.

C. Stashwick, M.D. Post, J.S. Arruda, M.A. Spillman, K. Behbakht, S.A. Davidson, et al., Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer: Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 21 (8) (2011)1422–1427.

Canzler U., Neuser P. et al: Prognostic role of thrombocytosis in recurrent ovarian cancer: a pooled analysis of the AGO Study Group. Arch Gynecol Obstet. 2020 May.

Carmeliet P. et al. Angiogenesis in health and disease. Nat Med. 2003;9:653Y660.

Cham S, Chen L, St Clair CM, Hou JY, Tergas AI, Melamed A, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Development and validation of a risk-calculator for adverse perioperative outcomes for women with ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2019 Jun;220(6):571.e1-571.e8.

Charlson M, et al. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994;47(11):1245–51.

Cheng D, Liang B, Kong H. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and endostatin levels in the differential diagnosis of malignant and benign ascites. Med Oncol. 2012;29:1397Y1402.

Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. Surgery 1992;111:518 26.

Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. et al., Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet, 2015. 385(9980): p. 1835-42.

Cramer, Welch (1983): Determinants of ovarian cancer risks. II. Inferences regarding pathogenesis, J Natl Cancer Inst. 1983 Oct;71(4):717-21.

Dorgalaleh A, Tabibian S, Shams M, et al. A Unique Factor XIII Mutation in Southeastern Iran with an Unexpectedly High Prevalence: Khash Factor XIII. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019 Feb;45(1):43-49.

Drumond A, Camelo RM. Quality of life of people with hereditary factor XIII deficiency treated at a reference centre. *Haemophilia.* 2021 Sep;27(5):e649-e653.

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 Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115(6), 1234–1244.

Dufner GS, Marbet GA. [Factor XIII in man: a review]. *Hamostaseologie.* 2002 Feb;22(1):11-9.

Egger EK, Kohls N, Stope MB, Condic M, Keyver-Paik MD, Könsgen D, Hilbert T, Klaschik S, Exner D, Vilz T, Mustea A. Risk Factors for Severe Complications in Ovarian Cancer Surgery. *In Vivo.* 2020 Nov-Dec;34(6):3361-3365.

Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD007565.

Ferrero A., Fuso L., Tripodi E., Tana R., Daniele A., Zanfagnin V., Perotto S., Gadducci A., Ovarian cancer in elderly patients: patterns of care and treatment outcomes according to age and modified frailty index, *Int. J. Gynecol. Cancer* 27 (2017) 1863–1871.

Goff BA, Mandel et. al, 2000: „Ovarian carcinoma diagnosis“, *Cancer*. 2000 Nov 15;89(10):2068-75.

Greimel, E., et al., Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(2): p. 437-44.

Harter P, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms (LION), *New Engl. J Med* 2019;380:822-32.

Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marme´ F, et al. (2017) Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS ONE* 12(10): e0186043.

Harter, P. et al, 2015: Stellungnahme der AGO Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/agoonline/downloads/Stellungnahmen/Stellungnahme_der_AGO_Kommission_OVAR_zum_Einsatz_der_HIPEC_Hypertherme_intrapritoneale_Chemotherapie_beim_primaeren_und_rezidierten_Ovarialkarzinom.pdf (Stand 14.09.2022).

Henderson et al, 2018: J T et al. Screening for Ovarian Cancer Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595-606.

Higaki S, Nakano K, Onaka S et al. Clinical significance of measuring blood coagulation factor XIIIa regularly and continuously in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:1407-11.

Inbal A, Lubetsky A, Krapp T et al. Impaired wound healing in factor XIII deficient mice. *Thromb Haemost* 2005; 94: 432-7.

Inci MG, Anders L, Heise K, Richter R, Woopen H, Sehouli J. Can Fried Frailty Score predict postoperative morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery? Results of a prospective study. *Geriatr Oncol*. 2021 Apr;12(3):428-433.

Inci MG, Anders L, Woopen H, Richter R, Guzel D, Armbrust R, Sehouli J. Frailty Index for prediction of surgical outcome in ovarian cancer: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2021 May;161(2):396-401.

Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Sehouli J. ECOG and BMI as preoperative risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients: results of a prospective study (RISC-GYN-trial). *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Nov;304(5):1323-1333.

Inci MG, Richter R, Woopen H, Rasch J, Heise K, Anders L, Mueller K, Nasser S, Siepmann T, Sehouli J. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):1975-1982.

Kahl A, du Bois A, Harter P, et al. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3692-3699.

Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC et al., Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.

Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*:

official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.

Muszbek L, Katona É, Kerényi A. Assessment of Factor XIII. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:277-293.

Nagy JA, Meyers MS, Masse EM, Herzberg KT, Dvorak HF: “Pathogenesis of ascites tumor growth: fibrinogen influx and fibrin accumulation in tissues lining the peritoneal cavity”. *Cancer Res* 1995, 55:369-375.

Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Gerestein CG, Eijkemans MJ, Burger CW, Kooi GS. Nomogram for 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):63-8.

Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, et al. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 2001; 83; 115–120.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194–200.

Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Oct;29(8):1327-1331

Robert-Koch-Institut (2018), Zentrum für Krebsregisterdaten.

Runnebaum I.B. and Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol.*2001; 127:73-79.

S3-Leitlinie: Maligne Ovarialtumoren, Ovarialkarzinom (2021), S. 79

Schneider S, Armbrust R, Spies C, du Bois A, Sehouli J. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Feb;301(2):315-326.

Sehouli J, Mueller K, Richter R, Anker M, Woopen H, Rasch J, Grabowski JP, Prinz-Theissing E, Inci MG. J Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. 2021, Apr;12(2):393-402.

Shi DY, Wang SJ. Advances of Coagulation Factor XIII. *Chin Med J* 2017;130: 219-23.

Sia T.Y., Wen T., Cham S, Friedman A.M., Wright J.D., Effect of frailty on postoperative readmissions and cost of care for ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* (2020).

Smith JA and Wolf JK. "Ovarian cancer" in *Pharmacotherapy, A Pathophysiology Approach* 7th edition. McGraw-Hill; 2008: 2245-2258.

Smits A, Lopes A, Das N, Kumar A, Cliby W, Smits E, Bekkers R, Massuger L, Galaal K. Review: Surgical morbidity and clinical outcomes in ovarian cancer - the role of obesity. *BJOG.* 2016 Jan; 123(2):300-8.

Stuart GC, Kitchener H, et al. (participants of 4th Ovarian Cancer Consensus Conference; Gynecologic Cancer Intergroup): 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(4): 750–5.

Szender B., Emmons T., Belotti S. et al., Impact of Ascites Volume on Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: a Cohort Study, *Gynecol Oncol.* 2017 September; 146(3): 491–497.

Turan A, Mascha EJ, Roberman D, Turner PL, You J, Kurz A, Sessler DI, Saager L. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology.* 2011;114(4):837–846.

Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53.

Wang X, Wang E, Kavanagh J et al. Ovarian cancer, the coagulation pathway and inflammation, *Journal of Translational Medicine* 2005; 3:25.

Yawn, B. P., B. A. Barrette, et al. (2004). "Ovarian cancer: the neglected diagnosis." *Mayo Clin Proc.*

7. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer an der Universität Düsseldorf waren die Damen / Herren:

Rehkämper, Decking, Döing, Muth, Novotny, Pollok, Brenneisen, Stahl, Pannen, Geerling, Homey, Roden, Balan, Feldt, Schelzig, Scheckenbach, Sellin, Schnitzler, Latz, Mamlins, Dechering, Supprian, Friederich, Goertz, Angerstein, Sander, Filler, von Gall, Wilm, Angerer, Gödecke, Rieder, Dragano, Klöcker, Reifenberger, Hohlfeld, Ritz-Timme, Timm.

Meine akademischen Lehrer an der Universität Marburg waren die Damen / Herren:
Harter, Wagner.

8. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich für die großzügige Unterstützung aller an diesen Forschungsartikeln sowie an dieser Dissertation Kolleginnen und Kollegen. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Harter, der neben der Leitung der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie stets die Zeit gefunden hat, mir mit Rat und Tat beiseite zu stehen.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Verlobten Rashid Kourukmas, der mir eine großartige Hilfe war.



The role of factor XIII in surgery for advanced stage of epithelial ovarian cancer

Mahtab Yazdian^{1,2} · Harald Groeben³ · Beyhan Ataseven^{1,4} · Stephanie Schneider¹ · Thais Baert¹ · Mareike Bommert¹ · Alexander Traut¹ · Alexandra Elfers-Wassenhoven³ · Ulrich Bri. i⁸ · Richard Schwameis¹ · Andreas du Bois¹ · Uwe Wagner² · Philipp Harter^{1,2}

Received: 5 August 2021 / Accepted: 21 October 2021 / Published online: 1 November 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Introduction Hereditary factor (F) XIII-deficiency is a known risk factor for postoperative complications, but data of acquired FXIII-deficiency in malignancies are limited. Therefore, we evaluated the role of acquired FXIII-deficiency in surgery for advanced epithelial ovarian cancer (EOC).

Materials and methods We performed a retrospective analysis of patients with known serum FXIII status and treatment between 2011 and 2018 at our center. We defined cohorts according to FXIII with values > 75% as normal (group A), 55–75% as reduced (group B) and < 55% as low (group C). Complications were classified according to the Clavien-Dindo Classification, class III–V complications were defined as severe.

Results 347 patients with EOC were identified. 180 patients (51.2%) were in group A, 82 patients (23.6%) in group B, and 85 patients (24.4%) in group C. Lower levels of FXIII were associated with higher amount of ascites, FIGO IV, high grade serous histology, low albumin, and higher CA-125 levels. Regarding intraoperative variables, low FXIII was associated with longer duration of surgery, higher blood loss, higher surgical complexity score/number of bowel anastomosis and a higher probability for macroscopic residual disease. The risk of severe complications in group A was 12.2%, 24.4% in group B, and 31.8% in group C. In a multivariate model, low FXIII (OR 2.8), > 1 bowel anastomosis (OR 2.7), age-adjusted Charlson comorbidity index 2–4 (OR 3.6) and a longer duration of surgery (> 285 min.) were significant predictive factors for severe complications.

Conclusion FXIII is associated with tumor and treatment burden. A low level of FXIII is associated with postoperative complications. The knowledge about the presurgical serum FXIII-level might be helpful to plan the treatment strategy.

Keywords Ovarian cancer · Factor XIII · Surgery · Complications

Introduction

The cornerstone of treatment for advanced ovarian cancer (AOC) is optimal surgery with the aim of complete resection, followed by platinum-taxane-based chemotherapy [1].

Patients with greater amounts of ascites prior to surgery and in particular those with severe general physical condition need very refined coagulation management. As the relations between different coagulation factors and the progress of tumors have been the subject of research for many years, it is well-known, that some tumors can induce a procoagulative activity. Recent results have shown, that some coagulation factors may have other functions supporting tumor growth. The coagulation factor XIII (FXIII) is a transglutaminase, which is activated in the last step of the

Philipp Harter
p.harter@grnx.de

Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Ev. Kliniken Essen-Mitte, 45136 Essen, Germany

Department of Gynecology and Obstetrics, Philipps-University, Marburg, Germany

Department of Anesthesiology, Ev. Kliniken-Essen-Mitte, Essen, Germany

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

coagulation pathway, accelerating the cross-linking of fibrin and providing a stable fibrin clot.

A study about patients with epithelial ovarian cancer indicated, that the neoplastic tissue and ascites fluid of these patients show elevated fibrin-linked-FXIII expression levels [2]. This could be caused by tumor implants disrupting vascular permeability and causing leakage and evasion of plasma proteins out of blood vessels [3]. Some studies demonstrated, that the components of ascites such as fibrin and FXIII can promote further production of malignant ascites, tumor growth and metastasis [4]. Furthermore, it is being suspected, that FXIII is able to promote angiogenesis of the tumor, while connecting to fibronectin and vitronectin on endothelial cells and thus activating the VEGF-receptor [5-9]. One study with mice indicated an inhibiting effect of FXIII on NK-cells, which in turn physiologically destroy small tumor metastasis [10].

On the one hand, there is a congenital hereditary FXIII-deficiency, which is an autosomal recessive cause of bleeding (prevalence 1:2 million). Especially the homozygote form (FXIII < L %) can lead to wound healing disorders, bleeding and hematomas, menorrhagia, infertility and a high mortality rate due to cerebral bleeding. Therefore, it is considered an independent perioperative risk factor, being substituted before operation as standard procedure both for heterozygote and homozygote cases [11, 12]. Moreover, there are acquired forms of secondary FXIII-deficiency in the context of malignancies, liver diseases such as liver cirrhosis, chronic inflammatory bowel diseases or as a result of disseminated intravascular coagulation due to sepsis [13, 14].

As we noticed a FXIII-deficiency in some patients with AOC, measurement of FXIII became part of our pre-surgical management.

The aim of this study was to analyze the role of acquired FXIII-deficiency on perioperative complication and survival rates.

Material and methods

We performed a retrospective analysis of our prospectively maintained database at our gynecologic oncology center (Ev. KJnicken Essen-Mitte) between 1/2011 and 12/2018. Ethical statement: the requirement for written informed consent was waived by the ethical committee. We restricted our analysis on patients with primary diagnosis of AOC (FIGO III and IV).

At our department, routine measurement of FXIII started in 2016, hence we excluded cases with missing pre-surgical measurement. For measurement of FXIII we used citrate venous blood containers, analyzing them after the process of centrifugation with an antigen assay, which contains a

latex reagent, interacting with FXIII antigen by agglutination (HemosILTM, Instrumentation Laboratory Company, Bedford, USA).

As a FXIII-level of 75% is defined normal, we decided to categorize these patients as group A. Furthermore, we wanted to split half of the patients with FXIII deficiency into a group with reduced and the other half into a group of patients with a low level of FXIII to provide equally large groups. After analyzing FXIII, we therefore categorized the patients (n = 347) in three cohorts: normal FXIII > 75% (group A), 55-75% reduced (group B) and <55% low (group C). Postoperative complications were classified using the Clavien-Dindo Classification [15]. Data are given as median, frequencies and percentages. We performed survival analyses using Kaplan-Meier and multivariate Cox' regression models. In univariate analysis, log rank tests were performed to describe differences between the groups. Variables with $p < 0.1$ on univariate analysis were entered into multivariate analysis. To analyze differences between the cohorts, thus selecting significant variables for multivariate analytical methods, we used the Chi-square-test and the Anova test. Overall survival (OS) was calculated from the date of surgery to the last follow-up or the date of death. All statistical tests were two-sided and p values of < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using SPSS version 20.0 (IBM Corporation, New York, USA).

Results

In total, 813 patients underwent debulking surgery for AOC. Preoperative FXIII serum levels were available in 347 patients. This study cohort included 180 patients with normal levels of FXIII (> 75%, group A), 82 patients with reduced levels (55-75%, group B) and 85 patients with low serum levels (< 55%, group C). A FXIII-deficiency (group B+C) was observed in 48.13%. On average, the amount of ascites grew with decreasing of FXIII-levels (group A: 108 ml vs. group C: 1586 ml). Complete tumor resection was observed more frequently in group A (79.4%) as compared to group B (72%) and C (52.9%) (Table 1).

The rate of severe complications in group A was 12.2% compared to 24.4% in group B and 31.8% in group C. In univariate analysis, low levels of FXIII (group C) increased the risk for complications (CDC3-5) significantly (OR 3.3; $p < 0.001$) as well as ACCI > 4, high levels of CA-125, and longer duration of surgery. In multivariate analysis low serum FXIII-levels, ACCI > 4, more than one bowel anastomosis and a long duration of surgery (> 285 min.) remained independently associated with high rates of severe complications (Table 2). The number of revisions performed was

Table 1 Baseline characteristic and surgical variables

	N(%)	FXIII>75%	FXIU 55-75%	FXITr <55%	p value
Age (median, range)	347	180	82	85	
	59 (23-89)	59 (23-89)	57.5 (26--86)	59 (27-80)	0.861
ACCI					
0-1	156 (45.0)	81 (45.0)	38 (46.3)	37 (43.5)	0.643
2-3	139 (40.1)	69 (38.3)	31 (37.8)	39 (45.9)	
≥4	52 (15.0)	30 (16.7)	13 (15.9)	9 (10.6)	
ECOG					
0	233 (96)	174 (96.7)	76 (92.7)	83 (97.6)	0.209
>0	14 (4)	6 (3.3)	6 (7.3)	2 (2.4)	
Intention					
Primary debulking	248 (71.5)	95 (52.8)	72 (87.8)	81 (95.3)	
Interval debulking	99 (28.5)	85 (47.2)	10 (12.2)	4 (4.7)	
Ascites (ml) (SA) (CI 95%)	650 (578-726)	108(80-136)	817 (650-984)	1536(1357-1715)	
FIGO stage					
III	153 (44.1)	99 (55)	30 (36.6)	24 (28.2)	
IV	194 (55.9)	81 (45)	52 (63.4)	61 (71.8)	
Histology					
High grade serous	292 (84.1)	141 (78.3)	70 (85.4)	81 (95.3)	
Low grade serous	30 (8.6)	20 (11.1)	8 (9.8)	2 (2.4)	
Non-serous	25 (7.2)	19 (10.6)	4 (4.9)	2 (2.4)	
Albumin (SA)	43.4 (5.5)	45.9 (4.3)	42.3 (5.6)	39.4 (5.2)	
≤35 g/L	30 (8.6)	3 (1.7)	10 (12.2)	17 (20)	
> 35 g/L	315 (90.8)	176 (97.1)	72 (87.8)	67 (78.8)	
Unknown	2 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (1.2)	
CA125 (SA) (CI 95%)	796 (711-881)	354 (304-404)	1204 (1001-1467)	1341 (1249-1533)	
Number of bowel anastomosis					
0	144 (41.5)	96 (53.3)	27 (32.9)	21 (24.7)	
1	157 (45.2)	72 (40)	37 (45.1)	48 (56.5)	
>1	46(13.3)	12 (6.7)	18 (22)	16 (18.8)	
Surgical complexity Score					
Low ≤3	31 (8.9)	15 (8.3)	6 (7.3)	10 (11.8)	
Intermediate 4-7	106 (30.5)	71 (39.4)	22 (26.8)	13 (15.3)	
High >7	210 (60.5)	94 (52.2)	54 (65.9)	62 (72.9)	
Duration of surgery (min)	285 (55-600)	262 (55-770)	300 (55-595)	315 (60-600)	
<285 min	178(51.3)	109 (60.6)	38 (46.3)	31 (36.5)	
2:285 min	169 (48.7)	71 (39.4)	44 (53.7)	54 (63.5)	
Blood loss (ml) (SA)	563 (485)	475 (317)	594 (420)	717 (735)	
≤500 ml	523 (64.3)	130 (72.2)	52 (63.4)	41 (48.2)	
>500 ml	124 (35.7)	50 (27.8)	30 (36.6)	44 (51.8)	
Residual tumor					
0	247 (71.2)	143 (79.4)	59 (72)	45 (52.9)	
>0	100 (28.8)	37 (20.6)	23 (28)	40 (47.1)	

Bold and underline values indicate the *p* values < 0.05 (statistically significant)

SA Statistical average

lowest in group A (3.3%), followed by group B (6.1%) and C (5.9%) (details Suppl. Table D).

Patients with a low serum FXIII-level had reduced overall survival rates (*p* value: 0.02; **HR** 1.39, 95% CI

0.79-2.47) (Table 3, Figs. 1, 2). In detail, we observed a 3-year-OS rate of 64% in group A compared to 55% in group C. Besides FXIII-deficiency, other negative prognostic factors in univariate analysis were high levels of

Table 2 Uni- and multivariate analysis of predictive factors for complications

	Number of patients (%)	CDC-3-5 [n] (%)	Univariate		Multivariate	
			OR (CI95%)	p value	OR (CI95%)	p value
	347 (100)	69 (19.9)				
FXIII						
>75%	180 (51.9)	22 (12.2)			1	
55-75%	82 (23.6)	20 (24.4)	2.32 (1.18-4.54)	0.014	1.86 (0.87-3.96)	0.109
<55%	85 (24.5)	27 (31.8)	3.34 (1.77-6.33)	<0.001	2.88 (1.37-6.02)	0.005
ACCI						
0-1	156 (45)	22 (14.1)	1		1	
2-3	139 (40.1)	30 (21.6)	1.68 (0.92-3.07)	0.094	1.64 (0.88-3.07)	0.118
≥4	52 (15)	17 (32.7)	2.96 (1.42-6.16)	0.004	3.58 (1.65-7.75)	0.001
ECCO						
0	233 (96)	66 (19.8)	1			
>0	14 (4)	3 (21.4)	1.10 (0.30-4.07)	0.883		
Intention						
PDS	248 (71.5)	54 (21.8)	1			
IDS	99 (28.5)	15 (15.2)	0.64 (0.34-1.20)	0.163		
Ascites						
<500	254 (73.2)	46 (18.1)	1			
≥500	93 (26.8)	23 (24.7)	1.49 (0.84-2.63)	0.173		
FIOO stage						
II	153 (44.1)	26 (17)	1			
IV	194 (55.9)	43 (22.2)	1.39 (0.81-2.39)	0.232		
Histology						
HOS	292 (84.1)	56 (19.2)				
LOS	30 (8.6)	8 (26.7)	1.53 (0.65-3.62)	0.331		
Other	25 (7.2)	5 (20.2)	1.05 (0.38-2.93)	0.920		
Albumin						
> 35 g/L	315 (90.8)	63 (20)	1			
≤35 g/L	30 (8.6)	5 (16.7)	0.80 (0.30-2.17)	0.662		
X	2 (0.6)	1 (50)				
CA125						
≤274	170 (49)	22 (12.9)			1	
>274	170 (49)	45 (26.5)	2.42 (1.38-4.25)	0.002	1.64 (0.84-3.19)	0.145
X	7 (2)	2 (28.6)				
Duration of surgery						
<285 min			1		X	X
≥285 min			3.23 (1.92-5.71)	<0.001	29.95 (1.62-5.37)	<0.001
Bowel anastomosis						
0			1		1	
>1			2.38 (1.26-4.51)	0.008	1.793 (0.88-3.64)	0.106
SCS						
Low:≤3			1			0.775
Intermediate 4-7			0.60 (0.19-1.89)	0.384	0.69 (0.186-2.569)	0.581
High>7			1.75 (0.64-4.80)	0.237	0.897 (0.214-3.764)	0.882

ascites (> 500 ml; HR 1.7; $p = 0.024$), low albumin (HR 1.73; $p = 0.028$), residual disease (p value < 0.001, HR 2.94, 95% CI 1.9-4.57) and non-serous histology (HR 0.22; $p = 0.034$).

In multivariate analysis only ACCI < 4, more than one bowel resection and residual tumor remained independently associated with overall survival. A high ACCI (> 4 vs. 0-1) seems to be one of the main significant risk factors regarding

Table 3 Uni- and multivariate analysis of prognostic factors

	N(%)	Events N(~%)	OS		Univariate		Multivariate	
			3y %	Median	HR (CI95%)	p	HR (CI95%)	//
<i>N</i>	347 (100)	80 (23.1)	66	53				
FXJ.11								
>75%	180 (51.9)	35 (19.4)	64	47	1 (ref.)		1 (ref.)	
5S-75%	82 (23.6)	19 (23.2)	76	53	1.17 (0.67-2.05)	0.586	0.94 (0.51-1.72)	0.845
<55%	85 (24.5)	26 (36)	55	44	1.83 (1.10-3.04)	0.020	1.39 (0.79-2.47)	0.258
ACCI								
0-1	156 (45)	26 (16.7)	73		1 (ref.)		1 (ref.)	
2-3	139 (40.1)	33 (23.7)	70		1.55 (0.93-2.60)	0.096	1.34 (0.78-2.28)	0.288
4	52 (15)	21 (40.4)	36	32	3.26 (1.81-5.86)	<0.001	3.00 (1.66-5.43)	<0.001
ECOG								
0	233 (96)	75 (22.5)	67	53	1 (ref.)			
>0	14 (4)	5 (35.7)	38	32	1.55 (0.63-3.84)	0.343		
Intention								
PDS	248 (71.5)	51 (20.6)	70		1 (ref.)			
IDS	99 (28.5)	29 (29.3)	58	40	1.42 (0.90-2.26)	0.134		
Ascites								
<500	254 (73.2)	52 (20.5)	69	53	1 (ref.)		1 (ref.)	
500	93(26.8)	28 (30.1)	58	41	1.70 (1.07-2.69)	0.024	0.98 (0.50-1.90)	0.944
FIGO stage								
III	153 (44.1)	28 (18.3)	70		1 (ref.)		1 (ref.)	
IV	194 (55.9)	52 (26.8)	63	46	1.45 (0.92-2.30)	0.065	1.33 (0.8 J-2.20)	0.259
Histology								
HOS	292 (84.1)	70 (24)	66	47	1 (ref.)		1 (ref.)	
LGS	30 (8.6)	2 (6.7)	88		0.22 (0.05-0.89)	0.034	0.34 (0.08-1.40)	0.133
Other	25 (7.2)	8 (32)	37	35	2.01 (0.98-4.19)	0.062	3.49 (1.60-7.63)	0.002
Album.in								
>35 g/L	315 (90.8)	69 (21.9)	66	53	1 (ref.)		1 (ref.)	
35 g/L	30 (8.6)	11 (36.7)	50	35	1.73 (0.93-3.27)	0.028	1.20 (0.63-2.37)	0.589
X	2 (0.6)	0						
CA-125								
274	170 (49)	38 (22.4)	60	47	1 (ref.)			
>274	170 (49)	41 (24.1)	71	53	1.13 (0.73-1.77)	0.582		
X	7 (2)	1 (14.3)						
Residual disease								
0mm	247 (71.2)	41(16.6)	76		1 (ref.)		1 (ref.)	
>0mm	100 (28.8)	39 (39)	42	31	2.94 (1.90-4.57)	<0.001	3.02 (1.90-4.82)	<0.001

ACCI Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, ECOG Eastern Co-operative Oncology Group, PDS Primary debulking surgery, IDS Interval debulking surgery, HGS High-grade serous, LGS Low-grade serous, SCS Surgical complexity score.

overall-survival (HR3.2; $p < 0.001$). For patients with ACCI 0-1 we determined a 3-year-OS-rate of 73%, as for patients with ACCI > 4 it appears only 36%. Another significant factor

was residual tumor, decreasing overall-survival in multivariate analysis (HR= 2.94; $p < 0.001$).

Fig. 1 Overall survival in relation to pre-operative factor XIII (FXIII)

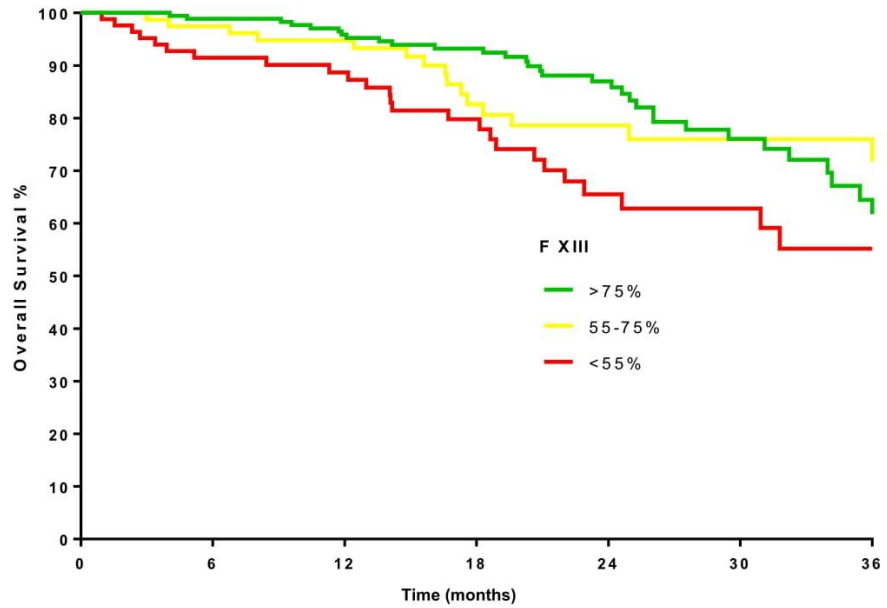
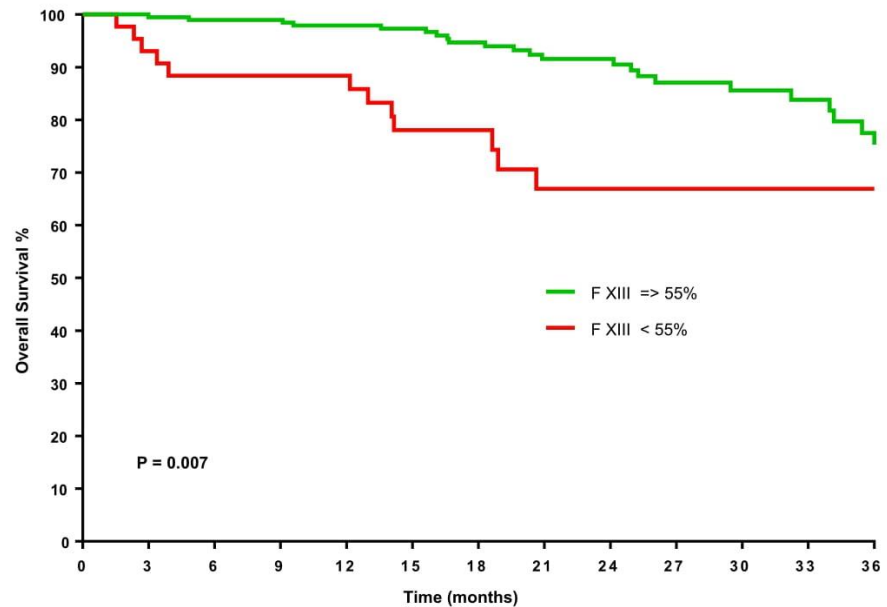


Fig. 2 Overall survival in patients with complete resection in relation to pre-operative Factor XIII (F XIII)



Discussion

To the best of our knowledge, we report the first series on the role of serum FXIII-levels in patients with advanced ovarian cancer. There is only a limited number of studies investigating correlations between serum FXIII-levels and other malignancies, hence the role of FXIII still remains unclear. One study has found a higher FXIII-activity in

certain patients with advanced staged non-small cell lung cancer [16], another one in leukemia [17]. In our study we tried to identify the role of FXIII in perioperative setting of ovarian cancer surgery.

A FXIII-deficiency among patients with ovarian cancer seems to be a common phenomenon (48.13%). Regarding perioperative parameters and FXIII, we could notice, that patients of group B and C have more comorbidities, a higher amount of ascites, higher CA-125 and more frequently low

serum albumin levels. Moreover, the operations in group B and C took a longer time, patients suffered from having more blood loss and the surgical resection is more frequently incomplete, in comparison to group A. All these findings might lead to the assumption, that a low serum level of FXIII could be understood as an expression of high tumor burden.

Despite optimization of the perioperative management, cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer has a certain risk for postoperative complications. Therefore, it is highly relevant to identify patients with a high risk for postoperative morbidity and mortality and to adapt the treatment strategy to avoid severe complications. A prospective surgical trial investigating primary debulking surgery demonstrated severe complications rates between 1.9–12.4% (e.g. sepsis, repeat laparotomy) [18], another study showed a range from <1–5% (e.g. hemorrhages, venous thromboembolisms) [19]. In our cohort, severe complications (CDC 3–5) range from 1.2 to 6.6%.

In total, we could identify four independent risk factors for severe complications, namely low level of FXIII, ACCI, >1 bowel resection and a surgical duration of more than 285 min. Duration of surgery was also reported in the LION trial as a risk factor for complications [J9]. Our study confirms the findings of one of our prior studies, in which we analysed the impact of ACCI which was associated with complications and decreased survival rates [20]. Several studies about hypoalbuminemia regarding patients with ovarian cancer surgery found low serum levels of albumin to be an independent risk factor for complications [21]. In our recent series, a low serum albumin level seems not to be an independent risk factor for severe complications. However, our group showed low serum albumin levels as a risk factor for postoperative morbidity, previously [22]. Risk factors for complications have often also an impact on survival in patients with advanced ovarian cancer, factors such as advanced age, low albumin, FIGO stage IV, ACCI, number of bowel anastomosis and residual disease [22–26]. Aletti et al. reported in a multicenter study, that advanced age (> 75 years) and stage IV disease independently correlate with OS [Age HR (per year): 1.02; 95% CI 1.01–1.03; stage IV HR 1.93; 95% CI 1.51–2.45]. They identified a certain combination of severe risk factors ($N=38$; 6.6%): high initial tumor dissemination, FIGO IV, poor performance status and age 75 years. This group had a morbidity rate of 63% and reduced survival (17 months vs. 27 months). Nieuwenhuyzen-de Boer et al. analyzed 293 patients with primary cytoreductive surgery for AOC and also showed, that 30-day morbidity was predicted by age ($p=0.033$; OR 1.024) and WHO performance status ($p=0.015$; OR 1.821). Interestingly, the comorbidity status, appeared not to be significant in that cohort.

Different meta-analyses showed, that one of the most powerful determinants of survival is complete cytoreduction

[27, 28]. Our study confirms these findings and emphasizes remaining tumor (residual disease > 0) to be an important prognostic factor for survival.

A low level of FXIII is not associated with a decrease in overall survival in our series. As FXIII is most likely not independent, but seems affected by other variables, we are not able to conclude, if the reported higher rate of complications is related to the FXIII-deficiency itself or if the deficiency is a surrogate of higher tumor volume. In patients with hereditary FXIII-deficiency, low FXIII-levels are associated to a high surgical complication rate. In these cases, the serum FXIII-level may be less than 3% (highly decreased activity), or between 5 and 10% (considerably decreased activity). In our cohort, there were 50 patients with very low levels of FXIII (< 40%).

Our study suffers from the intrinsic limitations of its retrospective design. In addition, the definition of the cohorts was driven by the incidence of FXIII-deficiency instead of existing data in the context of ovarian cancer surgery. The limited number of patients in total makes it difficult to define an absolute cut-off for defining the risk groups. As our classification was arbitrarily, it is also possible that clinically relevant values are lower than reported here. Therefore, the following questions remain open:

- (1) Is FXIII-deficiency in ovarian cancer a risk factor itself or does it just reflect tumor burden?
- (2) Which are critical values of FXIII-deficiency for surgical complications? Is it a linear risk increasing with lower values, or is there a certain cut-off?
- (3) As the preoperative application of FXIII in patients with a hereditary deficiency is the standard of care to avoid surgical complications, could this also be helpful in patients with advanced ovarian cancer and acquired deficiency?

This study shows that the acquired form of FXIII-deficiency is a common phenomenon among patients with advanced staged ovarian cancer and it points out, that a lack of FXIII should be measured before operation, as it is associated with morbidity. The knowledge of FXIII-levels could be helpful in the determination of the treatment strategy.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06308-z>.

Author contributions MY: Conceptualization, Investigation, Supervision, original draft; Writing-review and editing. HG: Conceptualization, Investigation, Writing-review and editing. BA: Investigation, Writing-review and editing. SS: Investigation, Writing-review and editing. TB: Investigation, Writing-review and editing. MB: Investigation, Writing-review and editing. AT: Statistical analysis, Writing-review and editing. AE-W: Investigation, Writing-review and editing. UB: Investigation, Writing-review and editing. RS: Investigation, Writing-review and editing. AdB: Investigation,

Writing-review and editing. UW: Investigation, Writing-review and editing. PH: Conceptualization, Investigation, Supervision, original draft; Writing-review and editing.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that there is no conflict of interest regarding the submitted work. Dr. Ataseven reports personal fees and non-financial support from Roche, personal fees from Amgen, personal fees from AstraZeneca, personal fees and non-financial support from Tesaro/GSK, personal fees from Clovis, personal fees from Celgene, non-financial support from PharmaMar, outside the submitted work. Prof. du Bois reports personal fees and non-financial support from Roche, AstraZeneca, Tesaro/GSK, Clovis, BIOCAD, non-financial support from Pfizer, Genmab/Seattle Genetics and MSD, outside the submitted work. Dr. Harter reports grants and personal fees from AstraZeneca, grants and personal fees from Roche, personal fees from Sotio, grants and personal fees from Tesaro, personal fees from Stryker, personal fees from Zai Lab, personal fees from MSD, grants and personal fees from Public funding (ASCO, DKH, DFG), personal fees from Clovis, personal fees from Immunogen, grants and personal fees from OSK, grants from Boehringer Ingelheim, grants from Medac, grants from Genmab, outside the submitted work.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- S3-Leitlinie (2019) Maligne Ovarialtumoren, Ovarialkarzinom, p 79
- Nagy JA, Masse E, Herzberg K et al (1995) Pathogenesis of ascites tumor growth: fibrinogen influx and fibrin accumulation in tissues lining the peritoneal cavity. *Cancer Res* 55:369-375
- Dvorak HF (1986) Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 315:1650-1659
- Wang X, Wang E, Kavanagh J et al (2005) Ovarian cancer, the coagulation pathway and inflammation. *J Transl Med* 3:25
- Shi DY, Wang SJ (2017) Advances of coagulation factor XIII. *Chin Med J* 130:219-223
- Dufner GS, Marbet GA (2002) Factor XIII in man: a review. *Hamostaseologie* 22(1):11-19
- Andersson C, Kvist P, McEllhiney K et al (2015) Factor XIII Iran glutaminase supports the resolution of mucosal damage in experimental colitis. *PLoS ONE* 10:e0128113
- Inbal A, Lubetsky A, Krapp T et al (2005) Impaired wound healing in factor XIII deficient mice. *Thromb Haemostasis* 94:432-437
- Higaki S, Nakano K, Onaka S et al (2006) Clinical significance of measuring blood coagulation factor XIIIa regularly and continuously in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 21:1407-1411
- Palumbo JS, Barney KA, Blevins EA et al (2008) Factor XIII transglutaminase supports hematogenous tumor cell metastasis through a mechanism dependent on natural killer cell function. *J Thromb Haemostasis* 6:812-819
- Muszbek L, Katona E, Kerenyi A (2017) Assessment of factor XIII. *Methods Mol Biol* 1646:277-293
- Dorgalaleh A, Tabibian S, Shams Met al (2019) A unique factor XIII mutation in southeastern Iran with an unexpectedly high prevalence: khash factor XIII. *Semin Thromb Hemostasis* 45(1):43-49
- Ichino E et al (2017) Japanese Collaborative Research Group on AH13. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev* 31(1):37-45
- Potzsch B, Madlener K (2002) *Gerinnungskonkordanz*. Thieme Verlag, Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen. Stuttgart
- Diudo 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(2):205-213
- Lee SH, Suh IB, Lee EI et al (2013) Relationships of coagulation factor XIII activity with cell-type and stage of non-small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 54(6):1394-1399
- Kappelmayer J, Simon A, Katona E et al (2005) Coagulation factor XIII-A. A flow cytometric intracellular marker in the classification of acute myeloid leukemias. *Thromb Haemostasis* 94(2):454-9
- Harter P, Sehoul J, Lorusso D et al (2019) A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 380:822-832
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM (2015) Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 386(9990):249-257
- Kahl A, du Bois A, Harter P et al (2017) Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 24(12):3692-3699
- Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D et al (2001) Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 83:115-120
- Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A et al (2015) Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 138(3):560-565
- Moore KN, Reid NS, Fong DN et al (2008) Ovarian cancer in octogenarians: does the paradigm of cytoreductive surgery and chemotherapy still apply? *Gynecol Oncol J* 10(2):133-139
- AJetti GD, Eisenhauer EL, Santillan A et al (2011) Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol J* 20(1):23-28
- Nieuwenhuizen-de Boer GM, Gerstein CG, Eijkemans MJ, Burger CW, Kooi GS (2016) Nomogram for 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 37(1):63-68
- Grimm C, Harter P, Alesina PF et al (2017) The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol* 146(3):498-503
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20(5):1248-1259
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al (2009) The role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer* 15:1234-1244

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ovarialkarzinom: Risikofaktoren für postoperative Komplikationen beim epithelialen Ovarialkarzinom

Yazdian M (1,2), Ataseven B (1,3), Hilpert F (4), Heitz F (1,5), Sehouli J (5),
Schwameis R (1,6), Mahner S (3), Wagner U (2), Harter P (1,2)

- 1) Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, Ev. Kliniken Essen-Mitte,
Essen
- 2) Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie,
Philipps-Universität, Marburg
- 3) Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der
Universität München, LMU München, München
- 4) Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem, Hamburg
- 5) Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Klinik für
Gynäkologie und Zentrum für Onkologische Chirurgie
- 6) Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Gynäkologie und
gynäkologische Onkologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondierende Autorin:

Mahtab Yazdian

KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie

Henricistraße 92, 45136 Essen

Mahtab.Yazdian@hhu.de

Abstract

Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom (EOC) benötigen für eine optimale Therapiestrategie ein gutes perioperatives Management. Die zytoreduktive Operation soll mit minimalen perioperativen Risiken und niedriger Komplikationsrate durchgeführt werden. Es muss unter anderem entschieden werden, ob eine primäre OP, oder eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-OP durchgeführt werden sollte. Ziel dieser Arbeit war es eine Übersicht von Risikofaktoren hinsichtlich postoperativer Komplikationen zu identifizieren und somit zur optimalen Therapiestrategie beizutragen. Die Faktoren Alter >75 Jahre, Adipositas, Frailty, ein hoher ACCI-Score, hohe Aszitesmengen, FXIII-Mangel, Hypalbuminämie und eine präoperative Thrombo- und Leukozytose sind mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert. Der Einfluss anderer Risikofaktoren verbleibt unklar. Noch existiert kein Algorithmus, der präoperativ eine standardisierte Evaluation der Risikofaktoren ermöglicht, um Patientinnen zu identifizieren, für die eine Primär-OP mit so hohen Risiken verbunden wäre, dass diese durch eine Intervall-OP ersetzt oder unterlassen werden sollte.

Schlüsselwörter

Ovarialkarzinom, Operation, Risikofaktoren, Komplikationen

1. Einleitung

Die beiden Säulen der Therapie maligner Ovarialtumoren bestehen in einer makroskopischen Kompletresektion sowie der anschließenden Chemotherapie. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien epithelialer Ovarialmalignome hat sich die medikamentöse Erhaltungstherapie etabliert. Die primäre zytoreduktive Operation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfordert aufgrund der häufig ausgedehnten Operationen eine präzise

Planung, hohe Expertise und häufig ein komplexes perioperatives Management mit intensivmedizinischer Betreuung.

Der stärkste für das Überleben prognostisch relevante Faktor ist neben dem Tumorstadium die maximale Größe des Resttumors. So kommt der Primäroperation und dem OP-Management eine sehr große Bedeutung zu [1,2]. Eine Meta-Analyse zeigte die beste Prognose bei makroskopischer Komplettresektion [1]. Der größte Benefit einer Komplettresektion kommt dann zum Tragen, wenn die OP möglichst komplikationsarm verlaufen ist und die Durchführung einer folgenden Chemotherapie nicht kompromittiert ist [3]. Sofern eine OP mit entsprechender Expertise und Selektion in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt wird, liegt die Rate an operativer 60-Tage-Mortalität bei < 1%, das Risiko für eine Relaparotomie wegen Komplikationen bei 6.5% [4, 5]. Sofern eine Primär-OP nicht vertretbar erscheint, kann eine neoadjuvante Chemotherapie und ggf. nach 3 Zyklen eine sogenannte Intervall-OP durchgeführt werden, obwohl hier auch bei Komplettresektion nicht die Ergebnisse einer Primär-OP erreicht werden können [6].

Die folgende Übersicht fasst die wichtigsten präoperativen Risikofaktoren bezogen auf postoperative Komplikationen zusammen.

2. Übersicht

Patienten-bezogene Faktoren

Fortgeschrittenes Lebensalter (>75 Jahre)

Mehrere Studien stellen das fortgeschrittene Lebensalter als präoperativen Risikofaktor heraus [7-9]. Da das Alter per se häufig mit höheren Raten von Komorbiditäten assoziiert ist, erscheint offen, ob eine Kombination aus mehreren Risikofaktoren besteht, die eine höhere Komplikationsrate generiert. Als besonders ungünstige Kombination stellte sich ein hohes Tumorstadium (FIGO IV), eine hohe Tumordissemination, ein

fortgeschrittenes Alter (> 75J.) und ein schlechter WHO-performance-Status heraus. In dieser Konstellation bestand eine Komplikationsrate von 63%, es zeichnete sich auch ein negativer Effekt auf das Überleben ab, im Vergleich zur Gruppe ohne diese Risikofaktoren [3].

Auch weitere Arbeiten kamen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich Alter und Allgemeinzustand nach WHO-Status [7,10].

Nikotinabusus

Bisher gibt es wenige Studien, die diesen Risikofaktor hinsichtlich der Fragestellung untersucht haben. In einer Studie stellte sich der Nikotinkonsum als Risikofaktor für das Auftreten schwerwiegender Komplikationen heraus ($p=0,032$). In dieser Studie wurden 345 Patientinnen, davon 48 Raucherinnen, hinsichtlich postoperativer Komplikationen analysiert. Es zeigte sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Wundheilungsstörungen, Infektionen und neurologische Komplikationen bei Raucherinnen [11]. Das NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program) zeigte ähnliche Ergebnisse auf [12].

Adipositas

Die Rolle der Adipositas als Risikofaktor für Komplikationen wurde in mehreren Arbeiten untersucht. In einer Studie konnte eine Erhöhung der Komplikationsrate ab einem BMI von 39,9 gezeigt werden [14], eine andere Arbeit wies einen Zusammenhang von Adipositas zu erhöhter Wahrscheinlichkeit für Wundheilungsstörungen nach. [15]. Eine Studie untersuchte 106 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und konnte ab einem BMI von 25 kg/m² eine deutlich erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen feststellen, bei Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m² war diese noch höher (OR 9.87, $p = 0.002$) [16].

Eine weitere prospektive Studie zeigt ähnliche Ergebnisse, hier wirkte sich ein BMI > 25 kg/m² deutlich nachteilig aus (OR 6.41, 95%, $p<0.001$) [17].

Komorbiditäten

Zu spezifischen Komorbiditäten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom konnten hinsichtlich unserer Fragestellung nur wenige Studien gefunden werden. Der (Altersadjustierte)-Charlson-Comorbidity-Index kombiniert das Alter mit verschiedenen Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus, Demenz) [18]. Anhand der erreichten Punkte werden die Patientinnen in Risikogruppen eingeteilt: ACCI low (0-1), intermediate (2-4) und high (≥ 4). Kahl et al. untersuchten die Wertigkeit des ACCI bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Postoperative Komplikationen wurden nach der CDC-Klassifikation erfasst. In der ACCI-high Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere Rate an schweren Komplikationen (CDC 3-5) von 39,9% im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (OR 3.27, 95%, $p < 0.001$) [19]. Eine andere Studie konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen, jedoch zeigte sich, dass Patientinnen mit einem hohen ACCI Score deutlich seltener eine adjuvante Chemotherapie erhalten, und häufig diese nicht komplettieren [21].

Deyo et al. untersuchten die Aussagekraft einer Abwandlung des CCI (Deyo-Variante) in Bezug auf die 30 Tage-Mortalitätsrate [22]. Diese Studie konnte eine high risk Gruppe definieren. Diese bestand zum einen aus Patientinnen, welche älter als 75 Jahre (FIGO IV) waren und zum anderen aus Patientinnen älter als 75 Jahre (FIGO III) und mehr als einer Komorbidität. Die 30 Tage-Mortalität der high risk Gruppe betrug 12,71%, im Vergleich zu 3,64% in der low-risk-Gruppe [23].

Frailty

Frailty darf als ein Syndrom betrachtet werden, welches eine stärkere Anfälligkeit, insbesondere älterer Menschen für exogene Stressoren bezeichnet, z.B. Krankheiten. Eine standardisierte, allgemeingültige Definition des Begriffs ist noch nicht etabliert worden.

Eine Arbeit analysierte zwölf Studien, die ihrerseits verschiedene Messinstrumente entwickelt und geprüft haben, die Frailty bei Patientinnen (n=85,672) mit verschiedenen gynäkologischen Tumoren erfassen. Für

Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde eine Prävalenz für Frailty von 6,1 - 24,5 Prozent evaluiert (jeweils mit unterschiedlichen Messinstrumenten). Da die Instrumente unterschiedliche Items enthalten und eine variierende Menge an Items vorliegt (Frailty Index (FI): 40 Items, Fried Frailty Score (FFS): 5 Items), erscheinen die Ergebnisse nicht ausreichend vergleichbar und der Begriff Frailty weniger greifbar. Einige Tests beinhalten viele Komorbiditäten, z.B. Vorhofflimmern oder COPD, andere konzentrieren sich eher auf allgemeine Aspekte wie Schwäche oder langsames Gehen. Trotzdem konnte jede der Studien für besonders fragile Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen feststellen [24,25].

Zwei Studien beschäftigten sich mit zwei der o.g. Messinstrumente. Eine Studie untersuchte den FI anhand von 166 Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Anhand des Quotienten aus Defiziten des Patienten gemessen an allen Defiziten wurde der FI ermittelt. Es ergab sich eine signifikante Erhöhung der postoperativen Komplikationen ab einem FI von $>0,26$ (OR: 3.64, 95% CI: 1.34–9.85, $p = 0.01$) [26]. Eine zweite Studie befasste sich mit der Anwendung des FFS als Messinstrument. Fried und Kollegen schlugen fünf Variablen vor (Gewichtsabnahme, Erschöpfung, geringe körperliche Aktivität, Langsamkeit und Schwäche); wenn 1-2 Punkte zutreffen, wird der Begriff 'prefrail' verwendet, ab 3 Punkte gilt der Patient als 'frail' [27]. In dieser Kohorte erbrachte die Anwendung des FFS keinen signifikanten Beitrag zur Vorhersage von postoperativen Komplikationen, insbesondere nicht im Vergleich zu anderen bekannten Risikofaktoren (OR: 2.41, 95% CI 0.91-6.41, $p = 0.077$) [28].

Lebensqualität

Zur Rolle der Lebensqualität existieren bisher wenige Studien. In einer prospektiven Arbeit aus Berlin bei gynäko-onkologischen Operationen wurde präoperativ die Lebensqualität unter anderem mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life

Questionnaire durchgeführt. Hier zeigte sich in der Domäne Nausea/Vomiting bei einem Punktescore von über 20 ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen [29].

Tumorbedingte Faktoren

Aszites

Unterschiedliche Studien sind zu dem Ergebnis gekommen, dass eine hohe Aszitesmenge zu einer schlechteren Prognose führen kann, als bei Patientinnen mit geringeren Mengen [30, 31]. Eine Studie stellte fest, dass Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIIC und IV) mit über zwei Litern Aszites eine deutlich geringere Chance auf eine tumorfreie Resektion hatten und kürzer überlebten [8]. Als Ursache wurde die bei dieser Gruppe höhere Rate an komplizierten Operationen mit starken Volumenverschiebungen und stärkerem Einsatz von Blutprodukten vermutet.

Noch ist unklar, ob Aszites nur als Symptom einer fortgeschrittenen Krankheit gilt, oder ob dieser die Erkrankung selbst weiter vorantreibt. Cheng und Kollegen wiesen in malignem Aszites eine 40-fach höhere Menge an VEGF nach, als in transsudativem [31]. Dieses Hormon führt zu einer Aktivierung einer pathologischen Angiogenese mit Permeabilitätsstörung dieser Gefäße. Diese Mechanismen führen zur weiteren Aszitesbildung [32] und zu einem intraoperativ hohen Verlust von Flüssigkeit in den Extrazellularraum. Daher ist eine hohe Aszitesmenge als Risikofaktor für die Primäroperation zu betrachten.

FXIII – Mangel

Der erworbene FXIII – Mangel scheint ein häufiges Phänomen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC zu sein. Bei 347 Patientinnen, welche eine Primär-OP bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bekamen,

konnte bei ca. 48% ein FXIII-Mangel (Aktivität <75%) festgestellt werden. Hier unterschieden wir drei Gruppen: Gruppe A als Referenzgruppe, Gruppe B mit leichtem FXIII-Mangel und Gruppe C mit schwerwiegendem Mangel.

Die Operationen der Gruppe C dauerten länger und Komplikationen der Kategorie CDC 3-5 wurden häufiger festgestellt (OR 3,3; $p < 0,001$), darunter z.B. respiratorische Störungen und Wundheilungsstörungen. [34]. Auf das Gesamtüberleben bestand kein signifikanter Einfluss des F-XIII-Mangels.

Hypalbuminämie

Mehrere Studien haben bei Patientinnen mit Debulking bei EOC zeigen können, dass die Hypalbuminämie ein unabhängiger Risikofaktor für komplikationsträchtige postoperative Verläufe ist [20, 32, 35, 36]. Ataseven und Kollegen zeigten in ihrer Studie auf, dass bei Hypalbuminämie wesentlich häufiger schwerwiegende Komplikationen auftreten (CDC 3-5). Eine Studie wies für diese Patientinnen häufiger Wundkomplikationen, Sepsis sowie Anastomoseninsuffizienzen nach [35]. Eine große retrospektive Analyse (N=7029) konstatierte für Patientinnen mit Hypalbuminämie (14,7% der Fälle) beinahe doppelt so häufig CDC 4-Komplikationen, als für Patientinnen mit normalem Albuminspiegel (>4 g/L) [36].

Zwei Studien konnten auch einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben feststellen [20, 37]. Für Patientinnen mit einem Albuminmangel wurden geringere Überlebenszeiten ermittelt.

Thrombozytose und Leukozytose

Die präoperative Thrombozytose und Leukozytose bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom gilt als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen [38, 39]. Barber und Kollegen wiesen bei Patientinnen mit

Thrombozytose ($\geq 400.000/\mu\text{l}$) und zeitgleich vorliegender Leukozytose ($> 10.000/\mu\text{l}$) eine erhöhte Rate an schwerwiegenden Komplikationen nach (22,6% vs. 10,9%, $p < 0,001$) [40].

Es hat sich in einer Studie gezeigt, dass bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und Thrombozytose eine Erhöhung von Thrombopoetin und Interleukin-6 vorliegt. Die paraneoplastische Thrombozytose unterhält die Tumorerkrankung ihrerseits und verstärkt das Tumorwachstum [41].

Sarkopenie

Die Sarkopenie wird als altersassoziierter Verlust von Skelettmuskelmasse und -funktion definiert. Mangelnde Bewegung und Kachexie werden u.a. als Ursachen aufgeführt [42]. Es gibt verschiedene Messinstrumente zur Erfassung der Sarkopenie, im Rahmen von Tumordiagnostik wird das CT am häufigsten dafür genutzt. Eine Studie stellte bei 374 Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC und Debulking die Sarkopenie als unabhängigen Faktor für schwere Komplikationen heraus. Die Werte für Skelettmuskel-Index und -dichte wurden anhand von CT-Bildern ausgewertet. Die Literatur erscheint bezüglich des cut-offs nicht einheitlich, je nach Schwellenwert wurden 21,1 – 47,1 % der Patientinnen als sarkopen eingestuft [43]. Die reduzierte Skelettmuskeldichte erhöhte die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Komplikationen.

Im Rahmen einer prospektiven Studie zur Evaluation der Auswirkungen von Sarkopenie auf Morbidität und Mortalität wurden Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung postoperativer Komplikationen ab einem SMI $< 27\%$. In einer multivariaten Analyse zeigte sich jedoch keine signifikante Erhöhung postoperativer Komplikationen bei Patientinnen mit diesen Parametern [44].

3. Schlussfolgerungen

Die Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem Risiko für schwerwiegende postoperative Komplikation ist komplex. Neben patientenspezifischen Risikofaktoren sind auch tumorbedingte Risikofaktoren vorhanden.

Die Arbeiten fokussieren sich häufig auf einzelne Variablen. Außerdem sind intraoperative Charakteristika (z.B. OP-Dauer) abhängig von der Expertise und dem Erfahrungsschatz des Teams.

Ein Programm zur Optimierung der perioperativen Stressoren ist ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Durch Reduktion von Komplikationen, der Liegedauer und der Krankenhauskosten kann es zur Verbesserung des Managements in verschiedenen chirurgischen Disziplinen zum Einsatz kommen [45]. Das Programm umfasst ein interprofessionelles, multidisziplinäres Team aus allen Personen, die an der Behandlung mitwirken und andere Komponenten, z.B. Physiotherapie. Im Bereich der gynäkologischen Onkologie zeigte eine Metaanalyse eine Reduktion postoperativer Komplikationen von 32 % (OR 0.68, 95% CI 0.55-0.83) und eine 20-prozentige Reduktion der Relaparatomierate bei Verwendung des ERAS [46]. Dieses Programm ist auch Gegenstand aktueller Versorgungsforschung in Deutschland [47].

Aktuell wird auch in den Kliniken Essen-Mitte (KEM) und der Berliner Charité eine prospektive Studie zum ERAS-Konzept durchgeführt.

Diese Übersichtsarbeit fasst bekannte Risikofaktoren für die Primär-OP zusammen; zu einigen davon ist die Studienlage eher dünn (z.B. Nikotinabusus, FXIII-Mangel), andere wurden noch kaum hinreichend untersucht (z.B. ASA, andere Begleiterkrankungen).

Die Ergebnisse der Studien sind oftmals aufgrund unterschiedlicher Cut-offs nicht hinreichend vergleichbar (z.B. Aszitesmenge, Alter).

Außerdem gibt es Krankenhaus-bezogene Faktoren mit Einfluss auf die Operationstechniken und das Outcome; in high-volume Zentren mit höherer

OP-Radikalität gibt es zwar eine höhere Komplikationswahrscheinlichkeit, doch verzeichnen diese Zentren im Vergleich zu low-volume Zentren eine niedrigere failure-to-rescue-Rate (die Wahrscheinlichkeit an einer Komplikation zu versterben), also insgesamt eine niedrigere postoperative Mortalität [48].

Zusammenfassend ist somit noch kein validierter Algorithmus etabliert, der zuverlässig postoperative Komplikationen voraussagen könnte und damit bei der Entscheidung für oder gegen eine Primär-Operation oder einer Intervall-OP hilft.

Diese Fragestellung zur Wertigkeit der Intervall-OP wird von der AGO Studiengruppe in der TRUST-Studie untersucht [49].

Von der AGO-Studiengruppe wurde die AGO-OVAR 19 durchgeführt, um in einem multizentrischen Setting umfassend Risikofaktoren zu untersuchen. Die Daten werden in naher Zukunft erwartet.

4. Literaturhinweise

1. 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 Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115(6), 1234–1244.
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 20(5), 1248– 1259 (2002).

3. G.D. Aletti, E.L. Eisenhauer, A. Santillan, A. Axtell, G. Aletti, C. Hohlschneider et al., Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment, *Gynecol. Oncol.*, 120 (1), (2011), 23-28.
4. Harter P, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms (LION), *New Engl. J Med* 2019;380:822-32.
5. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.
6. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):943-53.
7. C. Stashwick, M.D. Post, J.S. Arruda, M.A. Spillman, K. Behbakht, S.A. Davidson, et al., Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer: Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 21 (8) (2011)1422–1427.
8. J. Brian Szender, Tiffany Emmons, Sarah Belotti et al., Impact of Ascites Volume on Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: a Cohort Study, *Gynecol Oncol*. 2017 September; 146(3): 491–497.
9. Egger EK, Kohls N, Stope MB, Condic M, Keyver-Paik MD, KÖnsgen D, Hilbert T, Klaschik S, Exner D, Vilz T, Mustea A. Risk Factors for Severe Complications in Ovarian Cancer Surgery. *In Vivo*. 2020 Nov-Dec;34(6):3361-3365.

10. Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Gerestein CG, Eijkemans MJ, Burger CW, Kooi GS. Nomogram for 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):63-8.
11. Cham S, Chen L, St Clair CM, Hou JY, Tergas AI, Melamed A, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Development and validation of a risk-calculator for adverse perioperative outcomes for women with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):571.e1-571.e8.
12. Turan A, Mascha EJ, Roberman D, Turner PL, You J, Kurz A, Sessler DI, Saager L. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology.* 2011;114(4):837–846.
13. Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, et al. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Ovarian Cancer Association Consortium. Br J Cancer.* 2015 Sep 1; 113(5):817-26.
14. A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Kumar Gynecol Oncol.* 2014 Oct; 135(1):19-24.
15. Smits A, Lopes A, Das N, Kumar A, Cliby W, Smits E, Bekkers R, Massuger L, Galaal K. Review: Surgical morbidity and clinical outcomes in ovarian cancer - the role of obesity. *BJOG.* 2016 Jan; 123(2):300-8.
16. Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Sehouli J. ECOG and BMI as preoperative risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients: results of a prospective study (RISC-GYN-trial). *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Nov;304(5):1323-1333
17. Inci MG, Richter R, Woopen H, Rasch J, Heise K, Anders L, Mueller K, Nasser S, Siepmann T, Sehouli J. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Dec;30(12):1975-1982. Epub 2020 Nov 27.

18. Charlson M, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245–51.
19. Kahl A, du Bois A, Harter P, et al. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3692-3699.
20. Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):560-565.
21. Arab M, Jamdar F, Sadat Hosseini M, Ghodssi- Ghasemabadi R, Farzaneh F, Ashrafganjoei T. Model for Prediction of Optimal Debulking of Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 May 26;19(5):1319-1324.
22. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA J. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Clin Epidemiol.* 1992 Jun; 45(6):613-9.
23. Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):537-547.
24. T.Y. Sia, T. Wen, S. Cham, A.M. Friedman, J.D. Wright, Effect of frailty on postoperative readmissions and cost of care for ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* (2020)
25. A. Ferrero, L. Fuso, E. Tripodi, R. Tana, A. Daniele, V. Zanfagnin, S. Perotto, A. Gadducci, Ovarian cancer in elderly patients: patterns of care and treatment outcomes according to age and modified frailty index, *Int. J. Gynecol. Cancer* 27 (2017) 1863–1871.

26. Inci MG, Anders L, Woopen H, Richter R, Guzel D, Armbrust R, Sehouli J. Frailty Index for prediction of surgical outcome in ovarian cancer: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2021 May;161(2):396-401
27. Fried, L.P., Tangem C.M., Walston J. et al, Frailty in older adults evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Jan 3; 56: M146-M157.
28. Inci MG, Anders L, Heise K, Richter R, Woopen H, Sehouli J. Can Fried Frailty Score predict postoperative morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery? Results of a prospective study. *Geriatr Oncol.* 2021 Apr;12(3):428-433.
29. Sehouli J, Heise K, Richter R, et al. Preoperative quality of life as prediction for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Apr;303 (4): 1057-1063.
30. Aarne Feldheiser, MD, Elena-Ioana Braicu, MD, Tommaso Bonomo et al., Impact of ascites on the perioperative course of patients with advanced ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 478Y487.
31. Cheng D, Liang B, Kong H. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and endostatin levels in the differential diagnosis of malignant and benign ascites. *Med Oncol.* 2012;29:1397Y1402.
32. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003;9:653Y660.
33. S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren, Januar 2019, S. 48-50.
34. Yazdian M, Groeben H, Ataseven B, Schneider S, Baert T, Bommert M, Traut A, Elfers-Wassenhoven A, Brüß U, Schwameis R, du Bois A, Wagner U, Harter P. The role of factor XIII in surgery for advanced stage of epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Nov 1.
35. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, et al. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 2001: 83; 115–120.

36. Cham S, Chen L, St Clair CM, Hou JY, Tergas AI, Melamed A, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Development and validation of a risk-calculator for adverse perioperative outcomes for women with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):571.e1-571.e8.
37. S. Patankar, W.M. Burke, J.Y. Hou, A.I. Tergas, Y. Huang, C.V. Ananth, et al., Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 138 (1) (2015) 62–69.
38. Canzler U., Neuser P. et al: Prognostic role of thrombocytosis in recurrent ovarian cancer: a pooled analysis of the AGO Study Group. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 May.
39. S.K. Allensworth, C.L. Langstraat, J.R. Martin et al: Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 2013.
40. Emma L. Barber, MD, John F. Boggess, MD, Linda Van Le, MD et al, Association of Preoperative Thrombocytosis and Leukocytosis With Postoperative Morbidity and Mortality Among Patients With Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2015;0:1–7.
41. Stone RL, Nick AM, McNeish IA. Et al: Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):610-8. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Nov;367(18):1768.
42. Hederich P, Hapfelmeier A, Metz S. Die Prognostische Bedeutung von Sarkopenie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76 - P040
43. Ataseven B, González Luengo, Teresa Anna (2019): Sarkopenie als prognostischer Faktor bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät.
44. Sehoul J, Mueller K, Richter R, Anker M, Woopen H, Rasch J, Grabowski JP, Prinz-Theissing E, Inci MG. J Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity

- and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study.. 2021, Apr;12(2):393-402.
45. Staartjes VE, de Wispelaere MP, Schröder ML. Improving recovery after elective degenerative spine surgery: 5-year experience with an enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol. *Neurosurg Focus*. 2019 Apr 1;46(4):E7.
 46. Bisch SP, Jago CA, Kalogera E, Ganshorn H, Meyer LA, Ramirez PT, Dowdy SC, Nelson G. Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology - A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2021 Apr;161(1):46-55
 47. Schneider S, Armbrust R, Spies C, du Bois A, Sehouli J. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Feb;301(2):315-326.
 48. Wright JD, Herzog TJ, Siddiq Z, Arend R, Neugut AI, Burke WM, Lewin SN, Ananth CV, Hershman D, Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality for ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 30: 3976-3982, 2012.
 49. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Oct;29(8):1327-1331.