

CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit
Perinatalmedizin und Humangenetik

Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie
Campus Virchow Klinikum
Direktor: Prof. Dr. med. Jalid Sehouli

Habilitationsschrift

Das Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms im
Zeitalter der zielgerichteten Therapiestrategien

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Klaus Pietzner

Eingereicht: September/2020

Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Alexander Mustea, Bonn

2. Gutachter: Prof. Dr. Bahriye Aktas, Leipzig

I. INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>EINLEITUNG</u>	4
1.1	DAS TUMORBIOLOGISCHE VERHALTEN DES OVARIALKARZINOMS UND BESONDERE AUSBREITUNGSMUSTER	4
1.2	BEDEUTUNG DER CHIRURGIE IN DER PRIMÄRSITUATION UND IM REZIDIV	7
1.3	DER AUFSTIEG ZIELGERICHTETER THERAPIESTRATEGIEN IN DER BEHANDLUNG DES OVARIALKARZINOMS	8
1.4	VORTEILE ZIELGERICHTETER THERAPIEANSÄTZE GEGENÜBER KLASSISCHEN ZYTOSTATIKA	12
1.5	DIE NEOANGIOGENESE ALS ZENTRALER FAKTOR DER TUMORPROLIFERATION UND DIE BEDEUTUNG VON VEGF ALS ZIELSTRUKTUR	16
1.6	DIE BEDEUTUNG VON EPCAM IN DER KARZINOGENESE UND ALS ZIELSTRUKTUR	18
1.7	AUSBLICK ÜBER ERFOLGVERSPRECHENDE ZIELGERICHTETE THERAPIESTRATEGIEN IN DER GYNÄKOLOGISCHEN ONKOLOGIE IN DER GEGENWART UND ZUKUNFT	20
2	<u>EIGENE ARBEITEN</u>	24
2.1	DER ZEITPUNKT DES AUFTRETENS VON KNOCHENMETASTASEN BESTIMMT DIE PROGNOSE DER PATIENTIN BEIM OVARIALKARZINOM	24
2.2	DIE REZIDIV-OPERATION IST ENTGEGEN DER WEITLÄUFIGEN MEINUNG NICHT MIT EINEM HÖHEREN PERI-OPERATIVEN RISIKO BELASTET ALS DIE PRIMÄRE OPERATION	31
2.3	DIE SICHERHEIT DER BEHANDLUNG MIT BEVACIZUMAB IM SCHWER VORBEHANDELTEN PATIENTINNEN-KOLLEKTIV	44
2.4	EPCAM STELLT SOWOHL IN DER PRIMÄRSITUATION ALS AUCH IM REZIDIV EINEN STABILEN ANGRIFFSPUNKT FÜR ZIELGERICHTETE THERAPIESTRATEGIEN DAR	50
2.5	DIE ÜBEREXPRESSION VON EPCAM IST MIT EINER BESSEREN PROGNOSE UND HÖHEREM ANSPRECHEN AUF CHEMOTHERAPIE VERGESELLSCHAFTET	58
3	<u>DISKUSSION</u>	68
3.1	DER EINFLUSS BESONDERER METASTASIERUNGSMUSTER AUF DAS THERAPEUTISCHE VORGEHEN BEIM OVARIALKARZINOM	68
3.2	DIE ROLLE DER OPERATION IM THERAPIEMANAGEMENT DES OVARIALKARZINOMS IM WANDEL DER ZEIT	70
3.3	ANTI-NEOANGIOGENETISCHE THERAPIE IN DER GYNÄKOLOGISCHEN ONKOLOGIE	73
3.4	OBERFLÄCHENANTIGENE VON TUMORZELLEN ALS EPITOPE ZIELGERICHTETER THERAPIESTRATEGIEN UND PROGNOSTISCHE MARKER	75
3.5	DIE BEDEUTUNG VON CATUMAXOMAB IM HINBLICK AUF MODERNE ENTWICKLUNGEN IM BEREICH DER IMMUNONKOLOGIE	78
4	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	83
5	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	85

6 DANKSAGUNG **101**

7 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG **102**

8 ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN FEHLER! TEXTMARKE
NICHT DEFINIERT.

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

NST	Engl. invasive breast cancer of no special type
ASCO	Engl. American Society of Clinical Oncology
ESMO	Engl. European Society for Medical Oncology
VEGF	Engl. vascular endothelial growth factor
EpCam	Engl. epithelial cell adhesion molecule
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
HRD	Engl. homologous recombination deficiency
PD1	Engl. programmed death receptor 1
PD-L1	Engl. programmed death receptor-ligand 1
VPF	Engl. tumor vascular permeability factor
EGF	Engl. epidermal growth factor
PDGF	Engl. platelet derived growth factor
FGF	Engl. fibroblast growth factor
EPG	Engl. endothelial progenitor cell
CAM	Engl. cell adhesion molecule
cDNS	Komplementäre DNS
IL-6	Interleukin 6
PLGF	Engl. placenta-like growth factor
T-Regs	Regulatorische T-Zellen
MDSC	Engl. myeloid-derived suppressor cells
mTOR	Engl. mechanistic target of rapamycin
HER-2-Neu	Engl. human epidermal growth factor receptor 2
DCR	Engl. disease control rate

1 EINLEITUNG

1.1 Das tumorbiologische Verhalten des Ovarialkarzinoms und besondere Ausbreitungsmuster

Das Ovarialkarzinom wird durch ein besonderes Ausbreitungsmuster charakterisiert. Während beispielsweise das Mammakarzinom (NST) oder das Zervixkarzinom vermittelt durch Adhäsionsmoleküle wie EpCam oder E-Cadherin fast immer per continuitatem wachsen und große solide Primärtumoren ausbilden, bevor es zu einer lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung kommt, bildet das Ovarialkarzinom meist schon frühzeitig eine ausgeprägte peritoneale Karzinose aus, bevor die Ovarien zu großen Tumoren umgewandelt sind(102). Aus klinischer Sicht können beim Ovarialkarzinom ein peritonealer Ausbreitungstyp und ein lymphogener Ausbreitungstyp unterschieden werden(89). Die klinisch dominierende Variante ist der peritoneale Typ, welcher durch ausgeprägten peritonealen Befall charakterisiert ist.



Abbildung 1: Feinknotige Peritonealkarzinose eines Ovarialkarzinoms am Ansatz des Omentum majus zum Quercolon (intraoperative Aufnahme)

Sehr viel seltener wird klinisch der lymphogen-dominierende Typ beobachtet, welcher eine ausgeprägte Manifestation im retroperitoneal-lymphogenen Kompartiment zeigt und keinen oder nur einen sehr milden Befall des Intraperitonealraums aufweist.

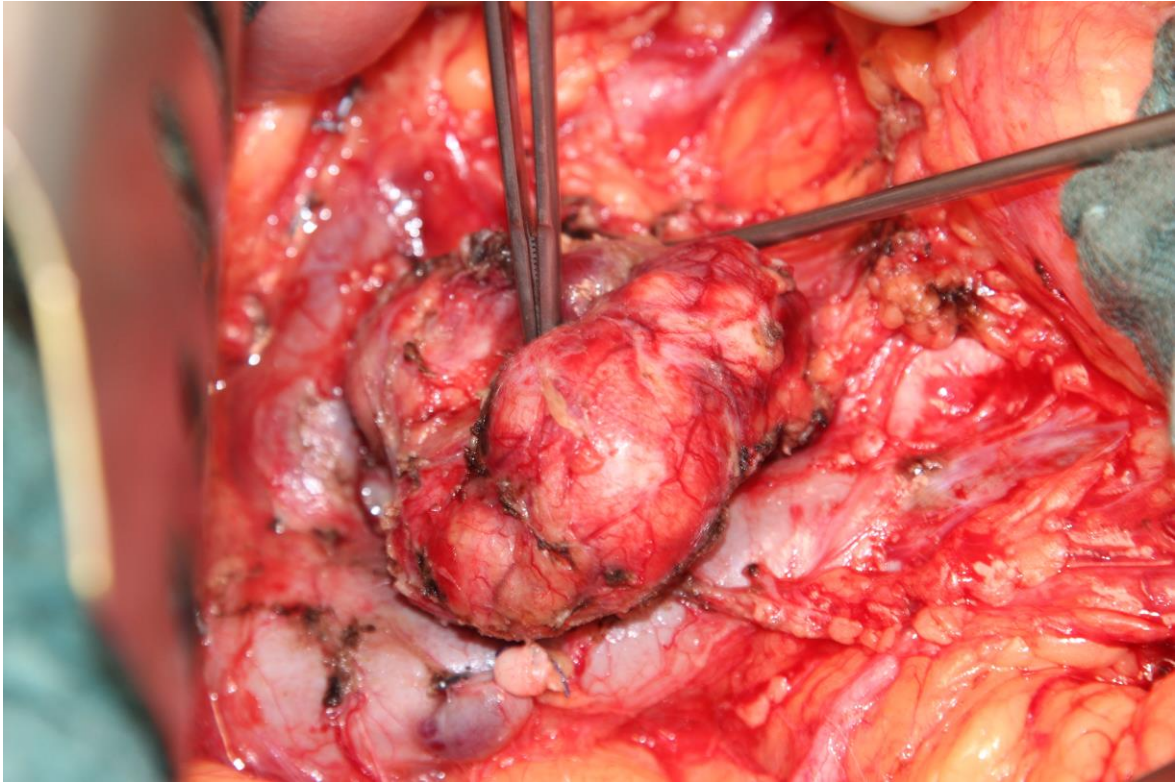


Abbildung 2: Ausgeprägtes Lymphknoten-Konglomerat im Bereich infrarenal-paracavaler Lymphknoten bei weitgehend unauffälligem Intraoperitonealraum (intraoperative Aufnahme)

Bei beiden Typen ist eine hämatogene Metastasierung sehr selten. Die dominierenden hämatogenen Metastasierungsmuster sind hierbei die Leber (37,49%), periphere Lymphknoten (29,36%) und die Lunge (28,42%) (16). Eine ossäre und zerebrale Metastasierung, welche beim Mammakarzinom (NST) häufig vorkommt, findet sich beim Ovarialkarzinom mit 1-2 % der Fälle nur vereinzelt(71, 86). Dennoch stellen diese seltenen Metastasierungsmuster eine große Herausforderung für den Kliniker dar. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass diese raren Ausbreitungsformen weder im Rahmen der primären Umfelddiagnostik, noch im Rahmen der Nachsorge routinemäßig erfasst werden, aber dennoch im Falle von pathologischen Frakturen die Lebensqualität massiv beeinträchtigen, oder im Fall von zerebralen Metastasen sogar rasch vital bedrohlich werden können(71, 86).

1.2 Bedeutung der Chirurgie in der Primär-Situation und im Rezidiv

Die Chirurgie nimmt seit jeher die bestimmende Rolle in der Behandlung des Ovarialkarzinoms ein. Der Erfolgsgrad der maximal zytoreduktiven Operation bestimmt auch heute noch ganz maßgeblich die Prognose der Patientin im Rahmen der Ersterkrankung(20). Ein verbleibender Tumorrest nach primärer Operation ist und bleibt neben einem höheren Stadium der bedeutendste Prädiktor für einen schlechteren Verlauf mit Auftreten eines Rezidivs und kürzeren Überlebenszeiten(20). Auf Grund dieser Tatsache verblieb der Fokus der operativen Strategie beim primären Ovarialkarzinom auf einer maximalen Radikalität mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit, während bei anderen Tumorentitäten wie dem Mammakarzinom eine deutliche Entwicklung hin zur Absenkung der operativen Radikalität zu beobachten war(111). Hier konnte bei gleichbleibender onkologischer Sicherheit die Reduktion der Radikalität von der Mastektomie zur brusterhaltenden Operation und von der Axilladisektion zur Sentinel-Node-Biopsie eingeführt werden(111). Entgegengesetzt zu diesem Trend wurde die Operation beim Ovarialkarzinom in den großen Zentren im letzten Jahrzehnt immer weiter ausgedehnt, bis hin zur Pleura-Teilresektion und Exstirpation von parakardialen Lymphknoten zur Steigerung der Rate an makroskopischer Tumorfreiheit.

Mit Vorstellung der LION-Studie auf der Jahresveranstaltung der ASCO (American Society of Clinical Oncology) im Jahr 2017 wurde erstmalig auch beim Ovarialkarzinom ein Schritt in Richtung verringerter operativer Radikalität eingeläutet(35). Im Gegensatz zur Primär-Situation war die Rolle der Chirurgie beim Ovarialkarzinom-Rezidiv lange Zeit umstritten(33, 65, 80). Im internationalen Vergleich war im anglo-amerikanischen Sprachraum eine deutliche Zurückhaltung gegenüber der Rezidiv-Chirurgie zu beobachten und die Operation weitgehend für die kurable Primär-Situation vorbehalten(65, 80). Eine erneute Operation wurde in der palliativen Rezidiv-Situation als viel zu risikobehaftet angesehen und kaum durchgeführt(80).

Im deutsch-sprachigen Raum stellte die Operation in den letzten zehn Jahren jedoch durchaus auch bei der wiedergekehrten Erkrankung einen Teil des Managements dar(32). Zumindest in den großen Zentren wurde diese Option den

Patientinnen immer wieder angeboten, wenn eine makroskopische Tumorfreiheit erreichbar schien(32). In Deutschland hat sich die Operation mittlerweile als Teil des Managements in der Rezidiv-Situation fest etabliert. Es bleibt jedoch die Frage bestehen, ob eine erneute Operation mit einem höheren perioperativen Risiko behaftet ist als in der Primär-Situation, und ob dies in der palliativen Situation nach Wiederauftreten der Erkrankung zu verantworten ist.

1.3 Der Aufstieg zielgerichteter Therapiestrategien in der Behandlung des Ovarialkarzinoms

Seit der Zulassung von Melphalan für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom im Jahr 1964 – einem heute kaum noch eingesetzten Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien – stellt die systemische Chemotherapie neben Operation und Bestrahlung die Basis in der Behandlung gynäkologischer Malignome dar. Auch im modernen Management bleibt die systemische zytostatische Therapie weiterhin der Therapiestandard für Situationen, in welchen auf die Ausbreitung der Neoplasie eine rein loko-regionäre Behandlungsstrategie wie Chirurgie oder Bestrahlung nicht mehr zulässt. Mit der Zulassung der Taxane (Paclitaxel) konnte schließlich auch ein bedeutender Benefit für die Kombinationstherapie mit Platinsalzen nachgewiesen werden(60). Im Verlauf konnte der Vorteil der Kombinationstherapie mit Carboplatin auch für weitere Substanzen beim Ovarialkarzinom-Rezidiv nachgewiesen werden. So zeigte beispielsweise die CALYPSO-Studie an 976 Patientinnen die Wirksamkeit der Kombination von Carboplatin mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin in der platinsensitiven Situation(109). Trotz der Zulassung neuer Substanzen mit guter Effektivität, der Entwicklung neuer Applikationsstrategien wie der Kombinationstherapie, der intraperitonealen Gabe und dem Ansatz der Dosisdichte blieb die Behandlung mit klassischen Zytostatika jedoch immer mit Restriktionen behaftet: Traditionelle Zytostatika wirken als Zellteilungsgifte und sind daher aufgrund ihres Wirkmechanismus mit zwei grundsätzlichen Problemen vergesellschaftet. Zum einen ist die Effektivität abhängig von der Zellteilungsrate(14). Neoplasien mit geringen Wachstumsfraktionen zeigen daher in aller Regel ein deutlich geringeres Ansprechen auf Zytostatika(14). Zum anderen sind auch physiologische Zellen mit hoher Proliferationsrate betroffen(61). Diese gehen in Apoptose und bedingen dadurch die klassischen Nebenwirkungen

systemischer Zytostatika wie Alopezie, gastrointestinale Symptome wie Diarrhoen und Hämatotoxizität(57, 61, 92). Der große klinische Bedarf an Therapien mit höherer Effektivität und einem schmaleren Nebenwirkungsspektrum führte zur Entwicklung von zielgerichteten Therapiestrategien. Diese greifen nicht mehr zwingend in den Zellteilungszyklus ein. Vielmehr sind sie ganz selektiv entweder gegen Oberflächenantigene von Krebszellen gerichtet oder schalten einzelne Faktoren aus, die für die Proliferation von Krebszellen essentiell sind.

Bei den zielgerichteten Therapiestrategien können die extrazellulären und intrazellulären Therapien unterschieden werden. Erstere sind meist in Form von Antikörpern zu finden, intrazelluläre Therapien hingegen werden meist als niedermolekulare Verbindungen (small molecules) eingesetzt. Während Antikörper als extrazelluläre Substanzen entweder direkt Oberflächenantigene der Krebszellen binden oder proliferationsfördernde Stoffe abfangen, können niedermolekulare Verbindungen auch intrazelluläre Signalkaskaden unterbrechen, die in Zusammenhang mit der Proliferation von Krebszellen stehen oder der Erhaltung der Integrität der Krebszelle dienen.

Als erste zielgerichtete Therapiestrategie in der gynäkologischen Onkologie konnte der humanisierte, monoklonale IgG1-Antikörper Bevacizumab eine Zulassung in der Europäischen Union erreichen(67). Dieser Anti-VEGF-Antikörper unterbindet die für die Tumorzellen essentielle Neoangiogenese(26). Er zeigte beim primären Ovarialkarzinom erstmalig seit der Einführung der Taxane eine weitere Verbesserung der Kombinationstherapie mit Carboplatin. In der von Burger et al. veröffentlichten amerikanischen GOG 218-Studie konnte an 1873 Frauen mit primärem Ovarialkarzinom für den Einsatz von Bevacizumab ein Vorteil im progressionsfreien Überleben von 3,8 Monaten nachgewiesen werden(10). Im weiteren Verlauf kam es zur Zulassung von Bevacizumab auch in der Rezidiv-Situation des Ovarialkarzinoms. Zunächst erfolgte die Zulassung in der platinsensiblen Situation aufgrund der positiven Daten der OCEANS-Studie(1). In dieser doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden 584 Patientinnen mit platinsensiblen Ovarialkarzinom in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder Chemotherapie (Carboplatin/Gemcitabine) in Kombination mit Bevacizumab und anschließender Bevacizumab-Erhaltungstherapie, oder Chemotherapie in Kombination mit Placebo(1). Carol Aghajanian aus dem Memorial

Sloan Kettering Cancer Center in New York und ihre amerikanische Arbeitsgruppe konnten in dieser Arbeit einen Vorteil im progressionsfreien Überleben von 4,0 Monaten für die Bevacizumab-Gruppe in diesem Kollektiv nachweisen(1). Auch in der platinresistenten Situation konnten überzeugende Daten für den Einsatz von Bevacizumab vorgelegt werden: Die Arbeitsgruppe um Eric Pujade-Lauraine aus dem Hotel Dieu in Paris analysierte 361 Patientinnen in der platinresistenten Situation und konnte einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 3,3 Monaten für die Bevacizumab-Gruppe nachweisen, so dass auch hier eine Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit verschiedenen Mono-Chemotherapien erfolgte(77).

Eine weitere deutliche Verbesserung des Therapiemanagements konnte mit der Zulassung des ersten Inhibitors der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) Olaparib für das platinsensible Ovarialkarzinom-Rezidiv im Januar 2015 erreicht werden. Der Gruppe der PARP-Inhibitoren liegt ein sehr interessanter Wirkmechanismus zugrunde: Wie physiologische Zellen auch sind Tumorzellen auf eine konstant funktionierende Reparatur der Zell-DNS angewiesen(78). Zwei wesentliche Reparaturmechanismen sind bekannt: Die PARP leistet als intrazelluläres Enzym die Hauptarbeit in der täglichen DNS-Reparatur, indem sie Einzelstrangbrüche durch die Initiierung von Basenexzision wieder in ihre ursprüngliche Form zurückführen kann(78). Die homologe Rekombination fungiert als Sicherheitsmechanismus, welcher beim Versagen der PARP die gebrochene DNS durch eine Ables- und Kopierfunktion mit einer hohen Wiedergabetreue reparieren kann(51). Sind die Tumorzellen jedoch mit einer Fehlfunktion der homologen Rekombination, der sogenannten homologen Rekombinationsschwäche (HRD) belastet, können die Tumorzellen täglich sehr häufig anfallende DNS-Einzelstrangbrüche ausschließlich über den Mechanismus der PARP reparieren(51). Wird nun die PARP durch einen PARP-Inhibitor gehemmt, kommt es zu massenhaften DNS-Einzelstrangbrüchen und im weiteren Verlauf zu Doppelstrangbrüchen, was schließlich in der Apoptose der Tumorzelle endet(51, 78). Da im physiologischen Gewebe, im Gegensatz zu den Tumorzellen, auch bei Keimbahn-mutierten Patientinnen eine Restaktivität der homologen Rekombination vorhanden ist, kann durch eine PARP-Inhibition in der Theorie eine sehr selektive Tumorzelltoxizität herbeigeführt werden. Diese sehr selektive Tumorzellabtötung wird auch mit dem Begriff synthetische Letalität bezeichnet, welche auf die

Erstbeschreibung des Genetikers Theodosius Dobzhansky bei Drosophila-Fliegen zurückgeht(18). Initial war hiermit das Zusammentreffen von zwei genetischen Eigenschaften gemeint, die einzeln keine Bedrohung für das Individuum darstellen, jedoch in der Kombination letal wirken(18). Hartwell et al. beschrieb erstmals die Idee der synthetischen Letalität in der onkologischen Behandlung, in der eine molekulare Eigenschaft, welche der Tumor mit sich bringt, durch die Hinzunahme einer Substanz eine selektive Abtötung der Tumorzellen verursacht(37). Die synthetische Letalität als theoretischer Hintergrund des Wirkmechanismus der PARP-Inhibitoren greift somit den Urgedanken der zielgerichteten Therapiestrategien in optimaler Weise auf: die Maximierung der Effektivität bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen. Dieses in der Theorie äußerst attraktive Therapiekonzept zeigte auch in der Praxis eine erstaunlich gute Wirksamkeit. In der Zulassungsstudie konnten Ledermann und Kollegen die Effektivität von Olaparib beim platin sensitiven Ovarialkarzinom nachweisen(50). Die Substanz wurde hier in oraler Form als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie eingesetzt und konnte hier für die Subgruppe der BRCA-mutierten Patientinnen einem Vorteil im progressionsfreien Überleben von 6,9 Monaten erreichen(50). Dieser bis dahin beim Ovarialkarzinom-Rezidiv in dieser Größenordnung noch nicht bekannte Effekt führte zur Zulassung von Olaparib in dieser Indikation im Januar 2015. Ein weiterer großer Meilenstein konnte durch eine weitere Substanz aus der Familie der PARP-Inhibitoren erreicht werden. Das orale Medikament Niraparib wurde von der Arbeitsgruppe um den dänischen Hämato-Onkologen Mansoor Mirza aus der Universität Kopenhagen ebenfalls als Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie im platin sensiblen Ovarialkarzinom-Rezidiv eingesetzt und konnte hier beeindruckende Ergebnisse zeigen(62). Mit einem Vorteil im progressionsfreien Überleben von 15,5 Monaten in der Subgruppe der BRCA-positiven Patientinnen zeigte Niraparib eine bis dahin unerreichte Effektivität(62). Der Nachweis der Effektivität konnte auch für die Subgruppe der BRCA-negativen Patientinnen mit homologer Rekombinationsschwäche (HRD) gezeigt werden(62). Erstaunlicherweise konnte sogar ein Effekt – wenn auch deutlich abgeschwächt – in der Gruppe der BRCA-negativen Patientinnen ohne HRD nachgewiesen werden(62). Insgesamt zeigte sich in der Gruppe der BRCA-negativen Patientinnen ein Vorteil im progressionsfreien Überleben gegenüber der Plazebo-Gruppe von 5,4

Monaten(62). Dieses erstaunliche Resultat führte zur beschleunigten Zulassung von Niraparib beim platinresistenten Ovarialkarzinom im November 2017, wobei die Zulassung aufgrund der starken Ergebnisse nicht auf die BRCA-positiven Patientinnen beschränkt wurde, sondern frei vom BRCA-Status formuliert wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms in der Onkologie im Zeitalter der zielgerichteten Therapiestrategien angekommen ist. Alle Zulassungen des letzten Jahrzehnts kommen aus dem Feld der zielgerichteten Therapien. Die Zulassung der letzten klassischen Chemotherapie ist bei der Tumorentität des Ovarialkarzinoms mit der Substanz Gemcitabine über zwölf Jahre her. Alle modernen und erfolgsversprechenden Therapien, seien es anti-VEGF-basierte Strategien oder PARP-Inhibitoren, kommen aus der Familie der zielgerichteten Therapien. Somit scheint absehbar, dass auch die Zukunft des Ovarialkarzinoms im Bereich der systemischen Therapien weiter durch zielgerichtete Substanzen vorangetrieben werden wird. Als Ausblick sind hier aktuell besonders immunonkologische Strategien wie die Checkpoint-Inhibitoren vielversprechend.

1.4 Vorteile zielgerichteter Therapieansätze gegenüber klassischen Zytostatika

Die Grundphilosophie der zielgerichteten Therapiestrategien entspringt dem anhaltenden Wunsch nach hoher Effektivität bei vorteilhafterem und geringerem Nebenwirkungsprofil. Bis zum ersten Einsatz von Tamoxifen als erster zielgerichteter Substanz waren in der Gynäkologischen Onkologie nur klassische Zytostatika als Systemtherapien verfügbar(110). Das Wirkprinzip der klassischen Zytostatika beruht jedoch auf einer ungerichteten, systemischen Verhinderung der Zellteilung. Verschiedene Wirkstoffgruppen nutzen dabei verschiedene Wirkmechanismen. So bilden Taxane anormale Moleküle im Zellskelett, Alkylantien und Platinanaloga vernetzen die Doppelstränge der DNS, während Topoisomerasehemmer Brüche der DNS verursachen(39, 42, 59, 61). Alle diese Wirkprinzipien verhindern eine erfolgreiche Zellteilung und wirken somit als „Zellteilungsgift“ unselektiert auf alle schnell-teilenden Zellen des Körpers – sowohl auf Krebszellen als auch auf physiologische Zellen des Körpers(61).

Die Grundidee zielgerichteter Therapiestrategien basiert auf einer grundsätzlich anderen Strategie, nämlich der möglichst selektierten Elimination von Tumorzellen, ohne die gleichzeitige Zerstörung von physiologischen Zellen. Verschiedene Ansätze wurden entwickelt, um diesem Ziel näher zu kommen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht verschiedener Wirkprinzipie zielgerichteter Therapiestrategien (eigens erstellte Übersicht)

Wirkstoff-Klasse	Wirkweise	Substanz-Beispiele (nur von FDA und/oder EMA zugelassene Substanzen)
Anti-Hormonelle Therapien (z.B. Anti-Östrogene, Anti-Androgene, GnRH-Analoga)	Unterbindung der Produktion von Hormonen oder Beeinträchtigung der Wirkung von Hormonen bei Hormon-sensitiven Tumoren	Tamoxifen (Mammakarzinom) Abirateron oder Flutamid (Prostatakarzinom)
Signaltransduktions-Inhibitoren (z.B. Thyrosinkinaseinhibitoren)	Blockierung der Weiterleitung eines intrazellulären und proliferationsfördernden Signalweges	Pazopanib (Weichteilsarkom) Afatinib (Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
Neoangiogenesehemmer (z.B. Anti-VEGF-Antikörper, Thyrosinkinaseinhibitoren)	Extra- oder intrazelluläre Hemmung von Signalwegen oder Substanzen zur Förderung tumorvermittelter Neubildung von Blutgefäßen	Bevacizumab (Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom) Sunitinib (Nierenzellkarzinom)
Immuntherapien (z.B. Checkpoint-Inhibitoren, dendritische Zelltherapien, Impfungen)	Stimulation des körpereigenen Immunsystems zur Zerstörung von Krebszellen	Nivolumab (Malignes Melanom) Sipuleucel-T (Prostatakarzinom)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) (z.B. Antikörper-Chemotherapie Konjugate oder Peptid-Radiorezeptor-Therapien)	Bindung zytotoxischer oder radioaktiver Substanzen an gegen Krebszell-Antigene gerichteter Antikörper	Ado- Trastuzumab Emtansine (Mammakarzinom) Brentuximab Vedotin (Hodkin-Lymphom) [177Lu]DOTATATE (Neuroendokrine Tumoren)
Apoptose-Induktoren (z.B. PARP-Inhibitoren)	Einleitung des programmierten Zelltods, z.B. durch Verhinderung der DNS-Reparatur	Niraparib, Olaparib, Rucaparib (Ovarialkarzinom) Olaparib (Mammakarzinom)

Einer der ersten Ansätze war die Konjugation klassischer Zytostatika mit gegen Krebszell-Antigene gerichteten Antikörpern(56). So konnte erreicht werden, dass die Zytostatika ihre Wirkung nur noch an den Tumorzellen und nicht mehr an den physiologischen schnell-wachsenden Zellen des Körpers entfalteten. Ein weiterer Ansatz basierte auf der Ausschaltung von Hormonen oder Wachstumsfaktoren, welche die Krebszellen zur Proliferation benötigten. Spätere Wirkprinzipie nutzten die intrazelluläre Signaltransduktion von Krebszellen oder bedienten sich selektiver Eigenschaften von malignen Zellen wie der gestörten DNS-Reparatur, um eine selektive Toxizität zu erwirken, ohne physiologische Zellen zu kompromittieren(15). Einen sehr modernen und hochinteressanten Ansatz stellte die Immunonkologie dar: Basierend auf der Stimulation des Immunsystems zur Abtötung maligner Zellen wurde die selektive Toxizität durch die bereits vorhandene Selektivität der tumorzell-toxischen T-Zellen erreicht(63). Frühere ungerichtete immunonkologische Strategien versuchten, eine Anti-Tumoraktivität durch eine generelle Stimulation des Immunsystems zum Beispiel durch Gabe von Zytokinen oder Koloniestimulierenden Faktoren zu erreichen, jedoch mit keinem oder nur mäßigem Erfolg(53, 83, 84). Moderne und sehr vielversprechende zielgerichtete Ansätze greifen in den sogenannten Immun-Checkpoint ein, eine Schnittstelle zwischen T-Zelle und Tumorzelle(70). Hier werden mit der neuen Substanzklasse der Checkpoint-Inhibitoren ganz gezielt und selektiv bestimmte Signalwege an dieser Schnittstelle unterbunden, welche die Tumorzelle nutzt, um die T-Zelle zu hemmen und somit dem Immunsystem zu entkommen(70).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zielgerichtete Substanzen eine große Verbesserung gegenüber den klassischen Zytostatika im Sinne einer signifikanten Reduktion der Nebenwirkungen darstellen. Hinzu kommt die Tatsache, dass der Großteil der möglichen Nebenwirkungen unter zielgerichteter Therapie im Gegensatz zur klassischen Chemotherapie keine Kumulation aufweist. Diese Vorteile der zielgerichteten Ansätze machen eine ganz neue therapeutische Strategie möglich, nämlich die Erhaltungstherapie über viele Monate und sogar Jahre. Ein Ansatz, welcher mit klassischen systemischen Zytostatika aufgrund kumulativer Nebenwirkungen und sekundärem Krebsrisiko nicht sinnvoll erscheint, aber gerade im Rahmen chronischer Krebserkrankungen ohne Hoffnung auf

Heilung eine massive Verbesserung zu bisher bekannten Therapiestrategien darstellt.

1.5 Die Neoangiogenese als zentraler Faktor der Tumorpheriferation und die Bedeutung von VEGF als Zielstruktur

Im Jahr 1787 beschrieb und benannte der Schotte Dr. John Hunter erstmals das Phänomen der Angiogenese(43). Der Chirurg und Anatom machte seine Entdeckung anhand von Beobachtungen aussprossender Blutgefäße am wachsenden Geweih junger Dammhirsche(43). Ein Zusammenhang zum Tumorzuchstum wurde zunächst in keiner Weise hergestellt. Im 19. Jahrhundert publizierten deutsche Vertreter der neu aufkommenden Fachrichtung der Pathologie die schlichte Beobachtung einer ungewöhnlich stark ausgeprägten Vaskularisierung bestimmter Tumorentitäten(100, 108). Dennoch brachte der amerikanische Zellbiologe und Mediziner Moses Judah Folkman erst im Jahr 1971 in seiner Publikation die Angiogenese und Neoangiogenese in Zusammenhang mit Tumorzuchstum und -proliferation(27). Folkman konnte demonstrieren, dass das Größenwachstum von soliden Tumoren die Bildung neuer Blutgefäße voraussetzte(27). Er zeigte, dass solide Tumoren sich bis zu einer Größe von einem Millimeter ausreichend durch Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen aus der Umgebung versorgen, dass ein Wachstum über diese Größe hinaus jedoch Neoangiogenese und die Bildung eines tumoreigenen Blutgefäßes benötigte(27). Dieser neuen und heute noch gültigen Lehrmeinung folgend ist somit die Proliferation jedes soliden Tumors in eine makroskopische Größe gebunden an Neoangiogenese und die Bildung tumoreigener Blutgefäße.

An die Erkenntnis der Bedeutung von Angiogenese für die Tumorpheriferation schloss sich die Suche nach löslichen, vom Tumor ausgeschütteten Wachstumsfaktoren an. Nach zahlreichen Fehlschlägen kamen schließlich zwei Arbeitsgruppen parallel zum Ziel, ohne dies sofort zu erkennen: Die Arbeitsgruppe um Donald Senger erforschte am Beth-Israel-Krankenhaus in Boston die physiologischen Eigenschaften von Blutgefäßen. 1983 konnten sie schließlich einen Faktor aus Tumorzelllinien von Meerschweinchen isolieren, der die Eigenschaft besaß, die Permeabilität in Blutgefäßen stark zu erhöhen und so eine Undichtigkeit

des Blutgefäßes zu erreichen(91). Die Arbeitsgruppe vermutete eine Beteiligung dieses neu entdeckten Faktors in der Pathogenese von malignem Aszites. Die bisherige Lehrmeinung ging davon aus, dass maligner Aszites intraperitoneal akkumulierte, da Tumorzellen der Peritonealkarzinose die Wiederaufnahme intraperitonealer Flüssigkeit in das Lymphgefäßsystem des Peritoneums verhinderten. Die klinisch immer wieder apparente „trockene“ Peritonealkarzinose ohne Akkumulation von malignem Aszites ließ sich durch diese These jedoch nicht erklären. Die Arbeitsgruppe um Senger benannte den neu entdeckten Faktor VPF (tumor vascular permeability factor) und beschrieb somit erstmals korrekt die noch heute gültige Lehrmeinung der Entstehung von malignem Aszites, nämlich durch eine starke Permeabilitätserhöhung tumor-assoziiertes Blutgefäße auf dem Peritoneum(24). Ein Zusammenhang zur Neoangiogenese wurde zunächst nicht direkt hergestellt. Auch der italienische Gynäkologe Napoleone Ferrara beschäftigte sich an der Universität von Californien intensiv mit der Angiogenese. Seine Arbeitsgruppe konnte schließlich einen Faktor in der bovinen Hypophyse identifizieren, welcher einen Wachstumsstimulus auslöste, dieses jedoch ausschließlich in vaskulären Endothelzellen(25). Auf Grund dieser Beobachtung nannte Ferrara den Faktor VEGF (vascular endothelial growth factor). Die erst später mögliche Methode der cDNS-Klonierung zeigte schließlich, dass es sich bei VPF und Ferraras Entdeckung um dasselbe Molekül handelte: das Protein VEGF, den Schlüsselfaktor der Neoangiogenese.

Tumorbedingte Neoangiogenese ist ein komplexes System, basierend auf vielen verschiedenen Wachstumsfaktoren und Interleukinen wie VEGF, PDGF, EGF, FGF und IL-6(116). Das komplexe Zusammenspiel dieser Faktoren, welches bis heute nicht vollständig verstanden ist, bildet das pro-angiogenetische Mikromilieu. Als Schlüsselfaktor dieses Mikromilieus konnte der Wachstumsfaktor VEGF identifiziert werden(24). In der frühen Phase der Tumorproliferation leitet die Freisetzung von löslichem VEGF ins Tumor-Mikromilieu die angiogenetische Umschaltung (angiogenetic switch) ein, also die Übergangsphase von durch Diffusion ernährten Tumorgewebe zur Bildung von eigenen Tumor-Blutgefäßen(116). Ausgelöst werden kann diese Freisetzung durch verschiedene Reize wie Hypoxie, Hyperglykämie oder anderen Wachstumsfaktoren(116). Aufgrund der Schlüsselrolle des VEGFs bietet sich dieser Wachstumsfaktor ideal als Zielstruktur für eine anti-angiogenetische Therapie an(66). In der Tat verwies Judah Folkman

schon 1971 in seiner richtungsweisenden Publikation im New England Journal auf das mögliche Vorhandensein eines solchen angiogenetischen Schlüsselfaktors und verdeutlichte das große therapeutische Potential einer solchen anti-angiogenetischen Therapie(27).

Diese Erkenntnisse führten schließlich zur Entwicklung verschiedener Substanzen zur Unterbrechung des VEGF-Signalweges: von direkt gegen VEGF gerichteten monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab oder Antikörperfragmenten wie Ranibizumab, über lösliche VEGF-Rezeptoren (VEGF-traps) wie Aflibercept, bis hin zu niedermolekularen Verbindungen (small molecules) zur Unterbrechung des intrazellulären VEGF-Signalweges wie zum Beispiel die Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren(115).

In der Behandlung des Ovarialkarzinoms konnte sich bisher aus der großen Auswahl der anti-angiogenetischen Substanzen nur Bevacizumab in der klinischen Anwendung durchsetzen. Dieser humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper bindet und neutralisiert alle Isoformen von VEGF. Dazu zählen zum einen VEGF-A, dem Hauptmediator der Angiogenese, zum anderen die Unterformen VEGF-B, -C, -D und -F, sowie auch PLGF, einem strukturanalogen Wachstumsfaktor, der von der humanen Plazenta in der Schwangerschaft ausgeschüttet wird (PLGF-plazenta like-growth factor) und in der Onkologie bedeutungslos ist(66).

Als erste zielgerichtete Substanz überhaupt (mit Ausnahme von Tamoxifen in der Senologie) konnte Bevacizumab auf Grund der initial beschriebenen überzeugenden Daten eine Zulassung für mehrere Indikationen im Bereich der Gynäkologischen Onkologie erreichen. Die Effektivität und große Bandbreite dieser anti-angiogenetischen Therapie in der klinischen Anwendung unterstreicht nochmals die Bedeutung der Angiogenese in der Proliferation solider Tumoren und die Schlüsselrolle von VEGF als Hauptmediator dieses Prozesses.

1.6 Die Bedeutung von EpCam in der Karzinogenese und als Zielstruktur

Der Zusammenhalt von Zellen untereinander wird hauptsächlich durch die sogenannten Zelladhäsionsmoleküle (CAMs – cell adhesion molecules) vermittelt.

Diese breitgefächerte Familie von transmembranösen Proteinen hat jedoch neben der zentralen Aufgabe der Schaffung eines stabilen Zellverbundes noch andere komplexe Funktionen inne: dazu gehören Signaltransduktion, Zellmigration und Gewebswachstum und -entwicklung(101). Eine Störung in Aufbau, Zusammensetzung oder Expressionsmuster dieser hochwichtigen Moleküle kann in schwerwiegenden Krankheiten wie Arthritis oder Krebs resultieren. Eingeteilt werden die CAMs in vier Subgruppen, die Integrine, die Selectine, die Cadherine und die Immunglobulin-Superfamilie(101).

Obwohl EpCam (Epithelial cell adhesion molecule) keine der typischen Struktureigenschaften der vier verschiedenen Subgruppen aufweist, zählt es zu den wichtigsten Mitgliedern der CAM-Familie(54). Bereits im Jahr 1979 wurde das Protein als eines der ersten klassischen Krebsantigene entdeckt(48). In den ersten Arbeiten nach Entdeckung von EpCam wurde die Funktion dieses transmembranösen Glykoproteins noch als reines Adhäsionsmolekül beschrieben(54). In weiteren Berichten wurden jedoch komplexere Aufgaben von EpCam wie Signaltransduktion und Interaktion mit anderen CAMs nachgewiesen(101).

In physiologischem Gewebe ist EpCam hauptsächlich in der Basalmembran von Zellen zu finden und sorgt hier für den interzellulären Verband(103). Bei maligner Entartung verändert sich dieses Muster jedoch und es findet sich eine globale Überexpression von EpCam, welche auf nahezu allen Zellen und chaotisch auf der gesamten Zelloberfläche zu finden und nicht mehr nur auf die Basalmembran beschränkt ist(68).

Einerseits scheint EpCam auf Grund seiner Eigenschaften als Adhäsionsmolekül die Abschilferung von Tumorzellen aus dem Zellverband zu verhindern und somit lymphogener und hämatogener Metastasierung entgegenzuwirken(103). Andererseits sind auch karzinogene Mechanismen einer EpCam-Überexpression beschrieben, so beispielsweise die Herunterregulierung anderer CAMs wie E-Cadherin und proliferationsunterstützende Signaltransduktion zwischen den Tumorzellen(103). Passend zu dieser scheinbar kontroversen Rolle in der Karzinogenese existieren gegensätzliche Ergebnisse verschiedener Tumorentitäten zur Bedeutung einer EpCam-Überexpression als prognostischer

Marker(103). Bisher konnte in Karzinomen des Ösophagus, der Gallenblase, der Niere und der Mamma ein klarer Zusammenhang zwischen EpCam-Überexpression und Prognose nachgewiesen werden(30, 46, 90, 106). Hierbei wurde ein positiver Impact auf das Überleben beim Nierenzell- und Ösophaguskarzinom gezeigt, ein negativer Einfluss hingegen beim Mammakarzinom und Gallenblasenkarzinom(30, 46, 90, 106).

EpCam befindet sich auf der Oberfläche fast jedes epithelialen Karzinoms(101). Diese Tatsache legte die Etablierung von EpCam als Zielstruktur einer zielgerichteten Therapiestrategie nahe und resultierten in der Entwicklung verschiedener zielgerichteter Anti-EpCam-Substanzen: Der humane IgG1-Antikörper Adecatumumab zeigte in der Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie bei schwer vorbehandelten Patientinnen mit Mammakarzinom Aktivität(85). Weiterhin konnte der innovative trifunktionale Antikörper Catumaxomab in Europa für die Behandlung des malignen Aszites bei EpCam-positiven Karzinomen zugelassen werden. Die Kölner Arbeitsgruppe um Markus M. Heiss konnte nachweisen, dass die intraperitoneale Gabe von Catumaxomab zur intraperitonealen Elimination von Krebszellen führt und das punktionsfreie Überleben signifikant verlängert(38).

1.7 Ausblick über erfolgversprechende zielgerichtete Therapiestrategien in der gynäkologischen Onkologie in der Gegenwart und Zukunft

Die Stratifizierung bestimmter Patientenkollektive, die eine höhere Chance auf Therapieansprechen aufweisen, könnten helfen, kostenintensive Therapien gezielt bei Patientengruppen mit einer großen Chance auf Erfolg einzusetzen. Dadurch könnten massiv Kosten eingespart, sowie unnötige Nebenwirkungen und Toxizität vermieden werden. Die Idealform dieses Therapiemanagements, nämlich die Patientengruppen anhand von molekularen und genetischen Eigenschaften der Patienten oder des vorliegenden Tumors zu stratifizieren und je nach Stratum mit einer eigenen Therapiestrategie zu behandeln, wird heute mit dem Begriff Personalisierte Medizin oder Precision Medicine beschrieben.

Ein erster Schritt in die Richtung der personalisierten Therapie konnte mit dem Aufkommen der PARP-Inhibitoren erreicht werden. Die bereits initial beschriebenen, bisher unübertroffenen positiven Effektivitätsdaten für diese neue Therapiemodalität, lassen große Hoffnung für die Zukunft aufkommen. Die wegen des zugrundeliegenden Wirkmechanismus deutlich besseren Ergebnisse für Patientinnen mit BRCA-Mutation in der Keimbahn oder im Tumor (somatische Mutation) könnten in der Zukunft einen guten Ansatzpunkt zur Stratifizierung dieses Patientinnen-Kollektivs darstellen.

Den aktuell vielversprechendsten Ansatz zielgerichteter Therapien in der hämato- und dermatologischen Onkologie bietet die neuartige Therapiestrategie der Immunonkologie, genauer der Checkpoint-Inhibition(5, 29, 64, 79). Die aussichtsreichen Checkpoint-Inhibitoren unterbinden den Signalweg PD-1 (T-Zelle) und PD-L1 (Tumorzelle)(5). Die gezielte Unterbrechung dieses Signalwegs durch Anti-PD1-Antikörper (zum Beispiel Nivolumab oder Pembrolizumab) oder Anti-PD-L1-Antikörper (zum Beispiel Atezolizumab) führte zu spektakulären Ergebnissen mit bisher nicht für möglich gehaltenen Effektivitätsdaten und beschleunigter Zulassung in diversen soliden Tumorentitäten wie dem malignen Melanom, dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom oder dem Nierenzellkarzinom, welche bisher mit Chemotherapie nur unzureichend zu behandeln waren(29, 64, 79). Große Hoffnung wurde auch im Fachgebiet der Gynäkologischen Onkologie auf diese neuartige zielgerichtete Therapiestrategie gesetzt. Erste Ergebnisse wurden für kleine Kollektive beim Ovarialkarzinom veröffentlicht(31, 41, 47). Alle Berichte untersuchten hier zunächst ausnahmslos schwer vorbehandelte und platinresistente Patientinnen im Rezidiv und berichteten von Ansprechraten zwischen 11,5-25 %(31, 41, 105). Die Arbeitsgruppe um Infante untersuchte erstmals die PD-L1-Expression in ihrem Kollektiv und konnte deutliche Unterschiede in Bezug auf die Effektivität für die verschiedenen Expressionsmuster feststellen. Während die Patientinnen mit mittelgradiger PD-L1-Expression schon ein beachtliches progressionsfreies Überleben (PFS) von 11,3 Monaten zeigten, lag das PFS bei den Patientinnen mit einer hohen Expression (IC3-Gruppe: >10 % PD-L1-Expression) bei erstaunlichen 17,4 Monaten(41).

2018 präsentierten Konstantinopoulos und Kollegen auf der Jahresveranstaltung der ASCO die Ergebnisse der TOPACIO-Studie, in welcher 62 Patientinnen mit

überwiegend platinresistentem Ovarialkarzinom-Rezidiv mit einer Kombination von Pembrolizumab (Anti-PD1) und Niraparib behandelt wurden⁶⁸. Hier wurden eine Gesamtansprechrates von 25 % und eine DCR (engl. disease control rate, definiert als die Summe aus Patientinnen mit Ansprechen und stabiler Erkrankungssituation) von 67 % beschrieben(47).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse von Checkpoint-Inhibitoren in der Gynäkologischen Onkologie sehr ermutigend sind, jedoch nicht die sensationellen Ergebnisse in anderen Tumorentitäten wie dem malignen Melanom widerspiegeln(70). Jedoch muss festgehalten werden, dass bisher keine Immuntherapie als reine Monobehandlung in der Lage war, beim Ovarialkarzinom überhaupt ein Ansprechen zu erreichen. Unter der Berücksichtigung der besonders schlechten Kollektive, mit ausnahmslos schwer vorbehandelten Patientinnen, welche bisher untersucht wurden, verbleibt weiterhin große Hoffnung, dass die Checkpoint-Inhibition in zukünftigen Studien auch für das Fachgebiet der Gynäkologischen Onkologie einen großen Schritt nach vorne bedeutet. Besonders aussichtsvoll ist dabei das Phänomen der Checkpoint-Inhibitoren, dass unter den Patientinnen, die ein Ansprechen zeigten, dieses Ansprechen häufig sehr lang anhielt.

Eine weitere Hoffnung stellt die Kombinationstherapie dar: Zum einen könnte die Kombination von Chemotherapie mit modernen Checkpoint-Inhibitoren eine deutliche Steigerung der Effektivität erreichen, da ein großes Potential für synergistische Effekte vorliegt. So könnten im Zusammenspiel mit einer Chemotherapie die Ansprechrates wesentlich erhöht und gleichzeitig immunmodulatorisch synergistische Effekte der zytostatischen Therapie wie die Steigerung der PD-L1-Expression, die Elimination immunsuppressiver weißer Blutzellen (T-Regs, MDSC) und die Freisetzung von Tumorantigenen durch Zerstörung von Tumorzellen genutzt werden(70). Zum anderen ist aber auch die Kombination verschiedener zielgerichteter Therapiestrategien, gegebenenfalls unter vollständigem Verzicht auf klassische zytostatische Therapie, ein sehr hoffnungsvoller Ansatz.

Erste Daten lieferte hier die Arbeitsgruppe um Drew et al auf der Jahrestagung der ESMO 2019 in Barcelona, im Rahmen der Präsentation der MEDIOLA-Studie(19).

Dieser völlig Chemotherapie-freie Ansatz untersuchte eine Kombinationstherapie mit Olaparib und Durvalumab, einem anti-PD-L1-Antikörper, bei Patientinnen mit BRCA-Mutation und platin-sensitivem rezidierten Ovarialkarzinom(19). Hier konnte eine Gesamtansprechrage von 71,9 % und ein medianes progressionsfreies Überleben von 11,1 Monaten berichtet werden(19).

Diese hohe Effektivität trotz vollständigem Verzicht auf klassische Chemotherapie weckt große Hoffnung und stellt einen weiteren wichtigen Schritt der Gynäkologischen Onkologie in Richtung der Personalisierten Medizin dar.

2 EIGENE ARBEITEN

2.1 Der Zeitpunkt des Auftretens von Knochenmetastasen bestimmt die Prognose der Patientin beim Ovarialkarzinom

Sehouli J, Olschewski J, Schotters V, Fotopoulou C, Pietzner K.

Prognostic role of early versus late onset of bone metastasis in patients with carcinoma of the ovary, peritoneum and fallopian tube.

Ann Oncol. 2013 Dec;24(12):3024-8.

Das Auftreten von Knochenmetastasen ist beim Ovarialkarzinom ein sehr seltenes Ereignis. Analog hierzu liegen Daten zu dieser seltenen Manifestationsform nur sehr spärlich vor. Die von unserer Arbeitsgruppe präsentierte Arbeit stellte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung unseres Wissens nach das größte bislang ausgewertete Kollektiv (ante-mortem) von Patientinnen mit Knochenmetastasen eines Ovarialkarzinoms dar. Es wurden 1717 Patientinnen retrospektiv ausgewertet, wobei 26 Patientinnen mit Knochenmetastasen identifiziert werden konnten. Hieraus resultierte eine Inzidenz von 1,50 %. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es sich hier um Patientinnen handelt, deren Knochenmetastasen ante-mortem diagnostiziert wurden und keine Autopsie vorlag. Ein Großteil der identifizierten Patientinnen zeigte multiple Knochenläsionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (80,8 %) und berichtete von Symptomen der ossären Metastasierung (62,5 %). Die häufigste Lokalisation der Knochenmetastasen war mit 56,3 % die Wirbelsäule. Das Gesamtüberleben nach Diagnose von ossären Focis zeigte sich mit einem Mittelwert von 7,2 Monaten als sehr gering. Jedoch konnte in unserer Auswertung ein deutlicher Unterschied des Gesamtüberlebens abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung der ossären Metastasierung nachgewiesen werden. Die Patientinnen wurden in zwei Prognose-Gruppen geteilt: Für die „early-onset“-Gruppe wurde ein Auftreten von Knochenmetastasen innerhalb von zwölf Monaten nach Erstdiagnose definiert. Patientinnen, deren ossäre Beteiligung erst ab dem 13. Monat auftrat, wurden in die „late-onset“-Gruppe eingeteilt. Das Gesamtüberleben zeigte sich in der „early-onset“-Gruppe mit einem Mittelwert von 11,2 Monaten deutlich kürzer als in der „late-onset“-Gruppe (78,4 Monate). Der Unterschied wurde als statistisch signifikant bewertet ($p=0,000001$). Diese prognostische Bedeutung

des Zeitpunktes des Auftretens von Knochenmetastasen wurde als klinisch sehr interessant eingeschätzt, da offensichtlich ein frühes Auftreten von ossären Filiae innerhalb von zwölf Monaten die Prognose der Patientin stark negativ beeinflusste, während ein spätes Auftreten von Knochenmetastasen mit einem Gesamtüberleben von 78,4 Monaten (Mittelwert) kaum noch Einfluss auf die Prognose der Patientin zu haben scheint. Diese stark variierende Bedeutung der Knochenmetastasierung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens, ist für den betreuenden Kliniker und das gesamte Therapiemanagement durchaus bedeutsam.

PMID: 24130264

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt398>

2.2 Die Rezidiv-Operation ist entgegen der weitläufigen Meinung nicht mit einem höheren perioperativen Risiko belastet als die primäre Operation

Feldheiser A, Yosef AB, Braicu EI, Bonomo T, Kaufner L, Spies C, Sehouli J, Fotopoulou C, Pietzner K.

Surgery at primary versus relapsed epithelial ovarian cancer: a study on aspects of anaesthesiological management.

Anticancer Res. 2015 Mar;35(3):1591-1602.

Bereits nach Erhalt der ersten retrospektiven DESKTOP-Daten nahm im deutschsprachigen Raum die Bedeutung der Rezidiv-Chirurgie beim Ovarialkarzinom deutlich zu. International wurde die Operation im Rezidiv jedoch durchaus kritisch diskutiert, da in dieser Situation beim Ovarialkarzinom keine Kuration mehr zu erreichen ist, eine Rezidiv-Operation aber meist durchaus einen großen, multiviszeralen Eingriff darstellt. Zusätzlich stand im Raum, dass das chirurgische wie auch das anästhesiologische perioperative Risiko bei Folgeeingriffen im Vergleich zur Primärchirurgie ansteigen könnte. Unsere interdisziplinäre Arbeitsgruppe plante mit dieser Studie das perioperative Risiko der Primäroperation im Vergleich zur Rezidiv-Chirurgie zu ermitteln. Hierzu wurden 121 konsekutive Patientinnen analysiert, 46 in der primären Situation und 75 im Rezidiv. In Bezug auf generelle Charakteristika wie Alter, Body-Mass-Index und Anzahl der Komorbiditäten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Lediglich die ASA-Klassifikation favorisierte die Primärgruppe mit einem höheren Anteil von ASA I in der Primär-Situation (19,6% versus 4,0 %) und benachteiligte die Rezidiv-Gruppe mit einem größeren Anteil an ASA III (29,3% versus 15,2%). Eine makroskopische Tumorfreiheit konnte häufiger in der Primärgruppe erreicht werden (78,3% versus 49,3%, $p < 0,001$).

Es wurden Daten zum perioperativen Kreislaufmanagement und der Hämodynamik der Patientinnen während der Operation erhoben, die keinen Unterschied in der hämodynamischen Stabilität zeigen konnten. Weder die Anzahl der tachykarden Episoden, noch die Anzahl der hypotonen Episoden zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Primär- und Rezidiv-Operation. Auch die

Kreislaufunterstützung mit Vasopressoren und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten war nicht signifikant unterschiedlich. Verschiedene Faktoren wie das Vorhandensein von über 500 ml Aszites bei der Operation und eine niedrigere Körpertemperatur zeigten einen Einfluss auf die Menge der benötigten Infusionen und Transfusionen. Die Regressionsanalyse konnte nach Berücksichtigung dieser Faktoren jedoch keinen Unterschied zwischen Primär- und Rezidiv-Gruppe nachweisen. Auch im postoperativen Verlauf zeigte sich ein sehr ähnliches Bild ohne große Unterschiede zwischen den Gruppen: Die Krankenhausverweildauer (16 Tage versus 17 Tage), der Anteil der Patientinnen, die postoperativ intensivmedizinisch überwacht werden mussten (71,7 % versus 74,7 %) und die Verweildauer auf der Intensivstation (1 Tag versus 1 Tag) zeigte keinen Unterschied zwischen Primär- und Rezidiv-Operation. Auch der von der Krankenkasse erzielte Erlös pro Fall war mit 12.690 € für einen Primärfall nicht signifikant unterschiedlich zum Rezidivfall mit 11.616 € ($p = 0,310$). Eine Vielzahl von intra- und postoperativen Komplikationen (Harnwegsinfektionen, thromboembolische Ereignisse, Anastomosen-Insuffizienz, Nachblutungen, Anämie, Hypokaliämie, Sepsis, Re-Laparotomie-Rate und viele mehr) wurden ausgewertet. Es konnten jedoch weder für leichtgradige noch für schwergradige Komplikationen ein Unterschied zwischen der Primär- und der Rezidiv-Situation nachgewiesen werden. Die einzige Ausnahme bildete die postoperative Rate an paralytischem Subileus und Ileus, welche sich in der Gruppe der Rezidiv-Operationen signifikant erhöht zeigte (21,6% vs 4,3 %, $p=0,009$).

PMID: 25750315

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25750315/>

<https://ar.iiarjournals.org/content/35/3/1591.long>

2.3 Die Sicherheit der Behandlung mit Bevacizumab im schwer- vorbehandelten Patientinnen-Kollektiv

Pietzner K, Richter R, Chekerov R, Erol E, Oskay-Özcelik G, Lichtenegger W, Sehouli J.

Bevacizumab in heavily pre-treated and platinum resistant ovarian cancer: a retrospective study of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology (NOGGO) Ovarian Cancer Study Group.

Anticancer Res. 2011 Aug;31(8):2679-82

Die anti-angiogenetische Therapie mit Bevacizumab war die erste Therapiestrategie, welche in der Gynäkologischen Onkologie positive Studienergebnisse durch die Hinzunahme einer zielgerichteten Substanz zur Standardtherapie erbrachte(10). Die sehr positive Entwicklung und die Attraktivität zielgerichteter Therapiestrategien für die Patientinnen führt zu einem großen Interesse an dieser neuen Substanzklasse – vonseiten der Patientinnen und der Presse. Als Resultat stieg der Druck auf die Krankenkassen und behandelnden Ärzte, Bevacizumab bereits vor der mit großer Sicherheit zu erwartenden Zulassung einzusetzen. Nachfolgend kam es im weiteren Verlauf zur immer häufigeren Antragsstellung an die Krankenkassen, um den Einsatz von Bevacizumab beim Ovarialkarzinom im Rahmen eines Off-Label-Use zu genehmigen. Obwohl die ersten positiven Phase-III-Daten zur Behandlung des primären Ovarialkarzinoms existierten, erfolgte die Antragsstellung und Behandlung im Off-Label-Use zu einem Großteil bei Patientinnen mit starker Vorbehandlung in der platinresistenten Rezidiv-Situation(10, 67). Diese Konstellation ergab sich höchswahrscheinlich aus dem hohen Leidensdruck und der gleichzeitig deutlich stärkeren Identifikation und dem höheren Informationsstand dieses Patientinnen-Kollektivs im Vergleich zu Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom. Auch die Bereitschaft von Ärzten, einen Off-Label-Use durchzuführen, ist in der schwer vorbehandelten Rezidiv-Situation, in welcher wenig oder gegebenenfalls keine standardmäßigen Therapieoptionen mehr vorliegen, naturgemäß höher. Somit kam es in Deutschland als eines der ersten Länder weltweit zum verstärkten Off-Label-Use-Einsatz von Bevacizumab beim platinresistenten Ovarialkarzinom-Rezidiv.

Der Einsatz war jedoch zu diesem Zeitpunkt umstritten, da eine kleine Phase-II-Studie vorlag, die zwar ebenfalls die Aktivität von Bevacizumab beim Ovarialkarzinom bestätigte, den Einsatz bei schwer vorbehandelten Patientinnen allerdings mit einem deutlich erhöhten Risiko für Darmperforation als lebensbedrohliche Nebenwirkung in Verbindung brachte(11). Um die Sicherheit von Bevacizumab im klinischen Alltag gerade im Hinblick auf das Risiko von Darmperforationen zu untersuchen, entschieden wir uns für eine retrospektive Auswertung von bereits im Off-Label-Use (nach Antrag an die Krankenkasse) behandelten Patientinnen.

Alle Patientinnen mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom, die zwischen 1981 und 2010 an der Charite-Campus Virchow Klinikum auf Grund eines Rezidivs in Behandlung waren, wurden gesichtet. Die Patientinnen welche eine Therapie mit Bevacizumab ausserhalb einer klinischen Studie (Off-Label-Use) erhalten hatten, wurden im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Analyse ausgewertet.

Insgesamt konnten 134 Behandlungs-Zyklen mit Bevacizumab ausgewertet werden mit einem Mittelwert von 8,9 Zyklen pro Patientin. Alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patientinnen waren ausnahmslos platinresistent und schwer vorbehandelt mit einem Mittelwert von 5,4 Chemotherapie-Linien in der Vorgeschichte. Somit konnten wir genau das kritische und in der Diskussion stehende Patientinnen-Kollektiv abbilden. Als wichtigstes Ergebnis unserer Analyse konnten wir berichten, dass keine der untersuchten Patientinnen eine Darmperforation erlitten hatte. Lediglich eine auffällig hohe Rate an Fistelbildungen (20 %) wurde beobachtet. Das mediane progressionsfreie Intervall nach Beginn der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab lag bei 6,6 Monaten, das mediane Gesamtüberleben nach Beginn bei 15 Monaten.

PMID: 21778323

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778323/>

<https://ar.iijournals.org/content/31/8/2679.long>

2.4 EpCam stellt sowohl in der Primär-Situation als auch im Rezidiv einen stabilen Angriffspunkt für zielgerichtete Therapiestrategien dar

Pietzner K, Woopen* H, Richter R, Joens T, Braicu EI, Dimitrova D, Mellstedt H, Darb-Esfahani S, Denkert C, Lindhofer H, Fotopoulou C, Sehouli J.*

Expression of epithelial cell adhesion molecule in paired tumor samples of patients with primary and recurrent serous ovarian cancer.

*Int J Gynecol Cancer. 2013 Jun; 23(5):797-802. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182929056. *Geteilte Autorschaft*

Der Erfolg von Bevacizumab in der Gynäkologischen Onkologie und die Zulassung sowohl in der Primär- als auch in der Rezidiv-Situation führte zu einem großen Motivationsschub für den Einsatz zielgerichteter Therapien. Die Suche nach neuen Angriffspunkten und die Etablierung moderner Therapiestrategien für bereits bekannte Angriffspunkte bei gynäkologischen Tumoren wurde dadurch befeuert. EpCam bietet sich dabei als sinnvolle, tumor-spezifische Zielstruktur an, da die meisten soliden Karzinome dieses Molekül überexprimieren und es in physiologischen Gewebeformationen nur in der Basalmembran und im Zellzwischenraum vorkommt(101). Hier steht es einem Antikörper weitestgehend nicht zur Bindung zur Verfügung, während sich das Molekül auf Krebszellen in chaotischer Weise über der gesamten Zelloberfläche verteilt(101). Zunächst wollten wir in dieser Arbeit die Expression beim Ovarialkarzinom in der Primär-Situation überprüfen: Da es sich beim epithelialen Ovarialkarzinom um ein klassisches solides Karzinom handelt, erwarteten wir ein hohes Maß an EpCam-Expression. Im Hinblick auf die therapeutische Konsequenz im Sinne einer anti-EpCam-gerichteten Therapie, stellte sich jedoch noch eine weitere Frage. Während die Primär-Situation beim Ovarialkarzinom bereits ein komplexes therapeutisches Management erfordert, stellt die Rezidiv-Situation eine besondere Herausforderung für den Kliniker dar. Der höchste Bedarf an neuen Therapieoptionen besteht für die Rezidiv-Situation. Folglich war von besonderem Interesse, ob auch im Rezidiv eine solche EpCam-Expression vorläge. Dabei ist durchaus denkbar, dass sich eine bestehende Überexpression in der Primär-Situation verändert, wenn das Karzinom nach Operation und Chemotherapie im weiteren Verlauf rezidiert. Dieses veränderte Expressionsmuster könnte durch eine Selektion von bestimmten

Zellklonen ohne EpCam-Überexpression zustande kommen, ausgelöst durch die Gabe von Chemotherapie und anti-angiogenetischer Therapie. In der klinischen Routine liegt die Histologie einer Patientin meist nur aus der Primär-Situation vor, da Operationen im Rezidiv im anglo-amerikanischen Raum fast gar nicht, im deutschsprachigen Raum auch nur selten durchgeführt werden. Für eine potentielle zielgerichtete Anti-EpCam-Therapieform im weiteren Verlauf der Erkrankung ist somit die Frage essentiell, ob eine EpCam-Überexpression in der Primär-Situation auch im Rezidiv bestehen bleibt. Eine Anti-EpCam-Therapie wäre nutzlos, wenn sich die Zielstruktur bei einem Großteil der Patientinnen durch den Selektionsdruck von Chemotherapie und anti-angiogenetischer Therapie im Rezidiv nicht mehr ausbildet. Somit ergab sich ein hohes wissenschaftliches Interesse, die EpCam-Expression von Tumorproben der gleichen Patientin in der Primär-Situation und im Rezidiv zu vergleichen. Das Vorliegen solcher gepaarten Proben ist jedoch ausgesprochen selten. Da in Deutschland aufgrund der hier durchgeführten DESKTOP-II-Studie bei ausgewählten Patientinnen im Gegensatz zu vielen anderen Ländern Operationen auch im Rezidiv durchgeführt wurden, ergab sich die Möglichkeit, solche seltenen Tumorproben-Paare zu gewinnen(36).

Im Rahmen der Tumorbank Ovarian Cancer (TOC), einem Projekt, welches an der Charité am Standort Campus Virchow Klinikum gegründet wurde und in einem multizentrischen Netzwerk prospektiv klinische Daten und Tumorproben asserviert, konnte somit eine ausreichende Zahl an gepaarten Tumorproben identifiziert und analysiert werden. In einer aufwendigen Suche konnten 19 Tumorproben aus der Primär-Situation auffindig gemacht werden, welche eine EpCam-Überexpression aufwiesen und für welche entsprechende Tumorproben der jeweils gleichen Patientin in der Rezidiv-Situation gewonnen und analysiert werden konnten. Der Vergleich der korrespondierenden Tumorproben zeigte bei 18 von 19 Patientinnen eine weiterhin stabile Überexpression von EpCam in der Rezidiv-Situation. Wir schlussfolgerten aus dieser Beobachtung, dass EpCam ein stabiles Zielmolekül für eine zielgerichtete Therapiestrategie nicht nur in der Primär-Situation, sondern auch in der therapeutisch noch anspruchsvolleren Rezidiv-Situation darstellt.

PMID: 23694980

<https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182929056>

2.5 Die Überexpression von EpCam ist mit einer besseren Prognose und höherem Ansprechen auf Chemotherapie vergesellschaftet

Woopan* H, Pietzner* K, Richter R, Fotopoulou C, Joens T, Braicu EI, Mellstedt H, Mahner S, Lindhofer H, Darb-Esfahani S, Denkert C, Sehouli J.

Overexpression of the epithelial cell adhesion molecule is associated with a more favorable prognosis and response to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer.

*J Gynecol Oncol. 2014 Jul;25(3):221-8. doi: 10.3802/jgo.2014.25.3.221. Epub 2014 Jul 3. *Geteilte Autorschaft*

Einen der größten therapeutischen Erfolge aller zielgerichteten Ansätze konnte die Substanz Trastuzumab feiern. Dieser Antikörper ist gegen das Molekül HER-2-Neu gerichtet. HER-2-Neu (Engl. human epidermal growth factor receptor 2, erb-B2, c-erbB2) ist ein Rezeptor für den Wachstumsfaktor EGF und erwirkt Wachstum und Teilung von Tumorzellen über die Stimulation des Signalweges der RAS-MAP-Kinase und Hemmung der Tumorzell-Apoptose über den mTOR-Signalweg (engl. mechanistic target of rapamycin)(81). Er wird unter anderem von Tumorzellen des Mammakarzinoms überexprimiert(81). Bevor HER-2-neu als Zielstruktur einer Antikörper-Therapie etabliert werden konnte, wurde die Rezeptor-Expression als prognostischer Marker beim Mammakarzinom identifiziert(81). Die HER2-neu-Überexpression war dabei mit einer sehr negativen Prognose vergesellschaftet, die eine hohe Rezidivrate, schnelles Tumorstadium und aggressives biologisches Verhalten des Tumors vorhersagte(9). Erst mit der Etablierung von Trastuzumab und damit einer anti-HER2-neu-gerichteten Therapie wandelte sich die Bedeutung der HER2-neu-Überexpression deutlich(9). Im heutigen Verständnis charakterisiert die Expression dieses Rezeptors eine der besten Prognosegruppen. Der stark negative Effekt der HER2-neu-Überexpression konnte durch die Entwicklung einer zielgerichteten Therapiestrategie hier vollständig aufgehoben werden(81).

Diese Zusammenhänge weckten das wissenschaftliche Interesse an einer möglichen prognostischen Bedeutung von EpCam beim Ovarialkarzinom. Nachdem dieses Adhäsionsmolekül bei Tumorzellen des Ovarialkarzinom bereits als mögliche Zielstruktur sowohl in der primären, als auch in der Rezidiv-Situation identifiziert werden konnte, ergab sich nun die Frage, ob die Überexpression beim

Ovarialkarzinom – analog zu Trastuzumab im Mamma-CA – als prognostischer Faktor herangezogen werden könnte, wie es bei anderen soliden Tumorentitäten der Fall ist(30, 46, 90, 106). Dies war bisher beim Ovarialkarzinom nicht klar definiert, sodass die nachfolgende Arbeit versuchte, die Fragestellung mit mehr Evidenz zu untermauern: Es konnten histologische Schnitte von 74 Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom untersucht werden, die zwischen 1994 und 2009 diagnostiziert wurden. Als erster Schritt konnte die Rate der EpCam-Überexpression beim Ovarialkarzinom bestimmt werden. In der analysierten Kohorte lag die Rate der EpCam-Überexpression bei 87,7 %, wobei seröse Karzinome signifikant häufiger eine Überexpression zeigten als muzinöse Karzinome (87,8 % vs. 78,6 %, $p = 0.045$). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang der Überexpression mit einem besseren progressionsfreien Überleben und einem höheren Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie ($p = 0,040$ und $p = 0,048$) berichtet werden. Analog zu Ergebnissen beim Nierenzell- und Ösophaguskarzinom konnte die EpCam-Überexpression als unabhängiger positiver prognostischer Marker für das Gesamtüberleben beim Ovarialkarzinom identifiziert werden(46, 90).

PMID: 25045435

<https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.3.221>

3 DISKUSSION

3.1 Der Einfluss besonderer Metastasierungsmuster auf das therapeutische Vorgehen beim Ovarialkarzinom

Das intraperitoneale Kompartiment bleibt in der Primär-Situation wie im Rezidiv das häufigste Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms. Extraperitoneale Metastasierung ist selten, kann aber die Prognose und auch das therapeutische Vorgehen beeinflussen(16). Hierbei sind mindestens zwei Aspekte zu beachten. Einerseits sind außergewöhnliche Metastasierungsmuster wie Knochen- oder Hirnmetastasen häufig nicht resezierbar und können so das chirurgische Management deutlich verändern. In der Primär-Situation sollte entsprechend dem größten verbleibenden, nicht-resektablen Tumorrest die chirurgische Radikalität angepasst werden und nur Tumormanifestationen entfernt werden, die einen größeren Durchmesser besitzen(8). In der Rezidiv-Situation stellt ein sicher verbleibender Tumorrest durch ein nicht-resektables Ausbreitungsmuster sogar eine Kontraindikation für eine onkologische Operation dar(8).

Andererseits kann ein seltenes Metastasierungsmuster auch die Wahl der Systemtherapie beeinflussen. So kann zum Beispiel bei Metastasen des zentralen Nervensystems erwogen werden, ein Zytostatikum mit besserer Liquorgängigkeit dem üblichen Standard vorzuziehen(71).

Das Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie hat im normalen Management des Ovarialkarzinoms eine große Bedeutung und größte prognostische Relevanz(75). Ein bemerkenswertes Ergebnis unserer Analyse war, dass die sogenannte Platinsensitivität zwar bei Erstdiagnose noch ihre prognostischen Qualitäten behielt, jedoch keinerlei Einfluss mehr auf die Prognose innehatte, sobald Knochenmetastasen diagnostiziert wurden(86). Zum Zeitpunkt der Diagnose von ossären Metastasen gab es somit keinen prognostischen Unterschied mehr zwischen ehemals als platinsensitiv und platinresistent eingeordneten Patientinnen (moderner ausgedrückt würde man heute vom späten und frühen Rezidiv sprechen)(86). Dieses Ergebnis könnte als Ausdruck der hochpalliativen Situation verstanden werden, in der beim Auftreten von

Knochenmetastasen die Lebenszeit so stark eingeschränkt ist, dass die Platinsensitivität keinen Einfluss mehr nehmen kann. Entgegen diesem Erklärungsansatz konnte unsere Arbeitsgruppe jedoch bei einem Kollektiv von Patientinnen mit Hirnmetastasen gegenläufige Zusammenhänge beobachten(88).

In der zum Zeitpunkt der Publikation größten Analyse von 4277 Frauen und 74 antemortem identifizierten Patientinnen mit Hirnmetastasen, konnte sich die Platinsensitivität trotz der insgesamt mindestens genauso schlechter Gesamtprognose von Hirnmetastasen als positiver Prognosefaktor durchsetzen(88). Ein alternativer Erklärungsansatz könnte sein, dass Metastasen in der Umgebung des Knochens ein Milieu von geringerer Durchblutung, matrixgebundenen Wachstumsfaktoren und geringerer Immunaktivität vorfinden, welches ein Ansprechen auf Chemotherapie von Knochenmetastasen beim Ovarialkarzinom erschwert(17).

In Einklang mit diesem Erklärungsansatz zeigten sich 75 % der Knochenfiliae in unserer Analyse progressiv unter Chemotherapie(86).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Auswertung war die Identifikation zweier verschiedener Prognosegruppen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen eines Ovarialkarzinoms(86). Hier war zwar die Gesamtprognose der Patientinnen mit 7,2 Monaten nach Erstdiagnose der Knochenmetastasen ähnlich eingeschränkt wie in unserer Analyse des Kollektives mit Hirnmetastasen (6,2 Monate), jedoch war der Zeitpunkt des Auftretens der Knochenmetastasen von entscheidender Bedeutung(86, 88). Während ein frühes Auftreten von ossären Metastasen die Prognose bedeutend verschlechterte, schien ein spätes Auftreten im Krankheitsverlauf die Gesamtprognose der Patientin nicht signifikant zu beeinflussen(86). Dieses Ergebnis sollte bedacht werden, bevor eine Patientin mit Ovarialkarzinom auf Grund von neu diagnostizierten Knochenmetastasen und vermeintlich infauster Prognose ein rein palliatives Therapiekonzept angeboten wird.

3.2 Die Rolle der Operation im Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms im Wandel der Zeit

Im onko-chirurgischen Therapiemanagement zeigen sich selten schnelllebige Veränderung. Wenn Veränderungen aufkommen, ist dies meist durch die Einführung von neuen Methoden bedingt, welche eine bestehende Operation verbessern oder vielleicht sogar eine neue Therapieoption eröffnen. Die zugrundeliegende Philosophie bleibt aber meist bestehen. In der chirurgischen Therapie des Ovarialkarzinoms bestand diese zugrundeliegende Philosophie der letzten Jahrzehnte aus einer maximalen Radikalität des chirurgischen Vorgehens. Nicht nur makroskopisch tumorbefallene Strukturen wurden entfernt, sondern auch makroskopisch unauffällige Strukturen wie Lymphknoten oder Omentum majus, in denen man mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mikroskopische Tumormanifestationen erwartete. Die LION-Studie führte erstmalig zu einem ernsthaften Umdenken und zu einer Veränderung dieser Philosophie(34).

In dieser von Philipp Harter aus Essen publizierten Studie wurden 647 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, welche intraoperativ unauffällige Lymphknoten zeigten, in zwei Gruppen eingeteilt(34). Bei der ersten Gruppe erfolgte, wie bisher in Deutschland als klinischer Standard angesehen, die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Bei der zweiten Gruppe wurde auf die systematische Lymphonodektomie verzichtet(34). Als Ergebnis konnte trotz mikroskopischem Karzinombefall der klinisch unauffälligen Lymphknoten in 55,7 % der Patientinnen in der Lymphonodektomie-Gruppe weder ein progressionsfreier, noch ein Gesamtüberlebensvorteil für diese Gruppe nachgewiesen werden(34). Als Resultat dieser Veröffentlichung setzt sich in Deutschland zunehmend ein Verzicht auf die systematische Lymphonodektomie im Falle von klinisch unauffälligen Lymphknoten durch. Lediglich im Stadium I oder II besteht weiterhin eine unangefochtene Indikation für eine systematische Lymphonodektomie im Sinne des operativen Stagings, da hier eine Eskalation des Stadiums und eine Veränderung der adjuvanten Therapie resultieren könnte.

Aber auch weiterführende Veränderungen müssen nach den Daten der LION-Studie zukünftig diskutiert werden. Da offensichtlich ein verbleibender mikroskopischer Tumorrest zumindest im Lymphknoten bei nachfolgender

Chemotherapie keinen negativen Prognosefaktor darstellt, müssen in der Zukunft chirurgische Prozeduren wie die Hysterektomie und infragastrale Omentektomie neu überdacht werden. Obwohl die Entfernung des Uterus und Omentums auch bei fehlendem Tumorbefall dieser Organe bisher ein fester Bestandteil der Standardoperation beim primären Ovarialkarzinom waren, stellt das Ergebnis der LION-Studie die Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens zukünftig in Frage. Unklar und nicht bewiesen bleibt natürlich die Frage, ob die Lymphknoten ein besonderes Kompartiment darstellen und ob die Erkenntnisse aus diesem Kompartiment ohne Weiteres auf peritonealisierte Organe wie Uterus oder Omentum majus zu übertragen sind. Des Weiteren bleibt zudem bei einem Großteil der Patientinnen die Notwendigkeit zur Hysterektomie und Omentektomie auf Grund von makroskopischem Tumorbefall bestehen. Dennoch ist die Änderung der zugrundeliegenden Philosophie und Rückgang der Radikalität als eine bedeutende Änderung im Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms zu werten.

Im Gegensatz zur Chirurgie in der Primär-Situation beinhaltete die Rezidiv-Chirurgie des Ovarialkarzinoms nie die prophylaktische Entfernung von Organen, bei denen ein mikroskopischer Tumorbefall erwartet wurde(8). Vielmehr wurden seit Einführung des Verfahrens nur makroskopischer Tumormanifestationen entfernt(8). Obwohl in der Rezidiv-Situation eine Operation im deutschsprachigen Raum schon längere Zeit ein akzeptiertes Verfahren darstellt, wurde dieser Eingriff besonders im anglo-amerikanischen Raum durchaus kritisch gesehen(65, 80).

Lange Zeit lagen nur Daten zur Rezidiv-Chirurgie aus der DESKTOP-I-Studie vor, welche retrospektiv die vorliegenden Erfahrungen aus dem deutschsprachigen Raum auswertete(32). Obwohl hier ein stark positiver Effekt, mit mehr als Verdoppelung des Gesamtüberlebens (19,7 Monate versus 45,2 Monate) für die Patientinnen nachgewiesen wurde, sofern eine makroskopische Tumorfreiheit erreichbar war, konnte diese Studie auf Grund des retrospektiven Charakters keinen nachhaltigen Einfluss auf das Management des Ovarialkarzinoms im anglo-amerikanischen Raum erwirken(32, 65, 80). Auf der Jahrestagung der ASCO in Chicago im Jahr 2017 wurden schließlich die Daten der prospektiven DESKTOP-III-Studie durch Andreas Du Bois aus Essen präsentiert(21). Hier konnte ein großer Benefit für die im Rezidiv tumorfrei operierten Patientinnen bestätigt werden, was

mittlerweile auch international zu einem Umdenken und zur Erwägung einer Operation in der Rezidiv-Situation geführt hat(21).

Dennoch bleibt natürlich im Vergleich zur Primär-Situation ein ungünstigeres Risiko-Benefit-Verhältnis bestehen, da im Gegensatz hierzu durch die Rezidiv-Operation keine Kuration erreicht werden kann. Unsere Analyse zeigte jedoch, dass eine Rezidiv-Operation, zumindest im Kontext eines erfahrenen Zentrums, mit keinem gesteigerten perioperativen Risiko verbunden zu sein scheint(23). Und dies, obwohl in der Rezidiv-Gruppe ein nicht geringerer Anteil an multiviszeralen Operationstechniken mit hoher Radikalität eingesetzt wurde, als bei der Primäroperation(23). So war der Anteil der Darmresektionen in der Rezidiv-Gruppe mit 45,3 % sogar höher als in der Primärgruppe mit 34,8 %(23).

Gerade die intraoperative Hämodynamik als eine der wichtigsten anästhesiologischen Parameter bei großen gynäko-onkologischen Operationen zeigte keine Unterschiede zwischen der Gruppe der Primär- und Rezidiv-Operationen(23). Die Anzahl der tachykarden und hypotonen Episoden zeigte keinen signifikanten Unterschied(23). Dieser Fakt alleine könnte zwar bedeuten, dass Tachykardien und Hypotonien in der Rezidiv-Gruppe durch gute anästhesiologische Kreislaufunterstützung verhindert wurden, jedoch war auch der Einsatz von kreislaufunterstützenden Substanzen und Erythrozytenkonzentraten nicht unterschiedlich zur Primärgruppe(23).

Auch die postoperativen Komplikationen wurden breit erfasst und zeigten sich nicht unterschiedlich(23). Die einzige Ausnahme blieb der paralytische postoperative Ileus, der in der Rezidiv-Gruppe deutlich häufiger vorkam (21,3 % versus 4,3 %, $p = 0,016$), im klinischen Kontext jedoch meist eine durch konservativ-medikamentöse Maßnahmen gut beherrschbare Komplikation darstellt(23, 95).

Die Operation im Rezidiv bleibt jedoch trotz unserer Ergebnisse ein Eingriff, dessen Indikation sorgfältig gestellt werden sollte und dessen Risiken sorgfältig im Aufklärungsgespräch mit der Patientin besprochen werden müssen. In unserer Analyse konnten mit 49,3 % makroskopischer Tumorfreiheit in der Rezidiv-Operation deutlich geringere Werte erreicht werden, als bei der primären Operation (78,3 %)(23). Da die Patientin jedoch nach den Daten der DESKTOP-Studienreihe aus onkologischer Sicht nur im Falle einer makroskopischen Tumorfreiheit von der

Operation profitiert, sollte sorgfältig abgewogen werden, ob eine Erreichung dieses Zustands wahrscheinlich erscheint(21, 32).

3.3 Anti-Neoangiogenetische Therapie in der Gynäkologischen Onkologie

Das Konzept der anti-neoangiogenetischen Therapie hat sich im Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms etabliert. Hierbei hat sich jedoch von allen extra- und intrazellulären Möglichkeiten der Neoangiogenesehemmung nur Bevacizumab als direkter VEGF-Antikörper durchgesetzt(1, 67, 77). Sowohl andere extrazelluläre Hemmer des VEGF-Signalwegs wie der lösliche VEGF-Rezeptor Aflibercept, als auch intrazelluläre niedermolekulare Verbindungen wie Tyrosinkinase-Inhibitoren, die ebenfalls eine Inhibition der Neoangiogenese bewirken, konnten sich bisher in der Behandlung des Ovarialkarzinoms nicht durchsetzen beziehungsweise bisher keine Zulassung erreichen(13, 22, 98).

Die Substanz Bevacizumab konnte sich zunächst in der Erstlinien-Therapie des Ovarialkarzinoms, später auch beim platinresistenten (frühen) und platinsensiblen (späten) Rezidiv etablieren und gilt heute in diesen Indikationen als eine der Standard-Optionen in Deutschland. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern wie beispielsweise der Schweiz, wo Bevacizumab bisher als Erst-Linien-Therapie nicht klinisch etabliert ist, erhält die Mehrzahl der deutschen Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom aktuell Bevacizumab als Erhaltungstherapie nach Erst-Linien-Chemotherapie. Die Voraussetzung dafür, dass sich Bevacizumab in Deutschland beim Ovarialkarzinom verbreiten konnte, war die Tatsache, dass die initialen Bedenken bezüglich eines hohen Risikos der Darmperforation bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen mit Bevacizumab nicht bestätigt werden konnten: Die zunächst von der Arbeitsgruppe aus der Harvard-Universität um den internistischen Onkologen Stephen Cannistra publizierten Daten zeigten mit 23,8 % ein besonders hohes Risiko einer Darmperforation für die Gruppe der stark vorbehandelte Patientinnen, welche drei vorherige Linien Chemotherapie erhalten hatten(11). Die Gesamtrate von Darmperforationen bei den insgesamt 44 Patientinnen lag bei der erschreckend hohen Rate von 11,4 %(11). Die Studie wurde aufgrund dieser Ergebnisse vorzeitig beendet und es ergab sich eine

Diskussion in der wissenschaftlichen Gemeinschaft, ob eine Bevacizumab-Gabe bei Patientinnen mit starker Vorbehandlung überhaupt vertretbar erschien(45). Parallel wurde aber genau dieses Patientinnen-Kollektiv deutschlandweit im Off-Label-Use behandelt. Wegen dieser prekären Konstellation bestand das große wissenschaftliche Bedürfnis, die Sicherheit von Bevacizumab im speziellen Patientinnen-Kollektiv der schwer vorbehandelten Patientinnen zu untersuchen. Um dem zeitlichen Druck der Fragestellung bei potentiell lebensbedrohlichem Nebenwirkungsprofil, aber weiter laufenden Anträgen auf Off-Label-Use, gerecht zu werden und Daten aus dem echten Leben ohne Einschränkungen einer Studienpopulation mit Einschluss- und Ausschlusskriterien zu gewinnen, entschieden wir uns für die Durchführung einer retrospektiven Analyse der bis dahin im Off-Label-Use behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom-Rezidiv: Das von uns untersuchte Kollektiv bildete mit ausnahmslos platinresistenten Patientinnen mit massiver Vorbehandlung von im median 5,4 Linien Vortherapien eine besonders schlechte Patientinnen-Gruppe ab, welche so in kaum einer klinischen Studie zu finden ist(72). Dennoch entspricht dieses besondere Kollektiv dem klinischen Alltag in Deutschland und genau diese besonderen Patientinnen stellen den Kliniker vor die größte Herausforderung. Trotz der massiven Vorbehandlung konnte in dem von uns untersuchten Kollektiv keine Darmperforation nachgewiesen werden(72).

Auch die nachfolgenden großen Studien in der Rezidiv-Situation (AURELIA und OCEANS) konnten die initial von Stephen Cannistra beschriebene massive Erhöhung des Darmperforation-Risikos beim Ovarialkarzinom nicht bestätigen(1, 77). Aghajanian und Kollegen beschrieben in ihrem platin sensitiven Kollektiv der OCEANS-Studie keine Darmperforation innerhalb des Studienzeitraumes von 30 Tagen nach Beendigung der Bevacizumab-Therapie und zwei Perforationen außerhalb des Studienzeitraumes in der Bevacizumab-Gruppe(1). In einem Fall handelte es sich um ein perforiertes Magen-Ulcus 69 Tage nach Beendigung der Bevacizumab-Erhaltungstherapie. Beim zweiten Fall trat eine Darmperforation nach Erhaltungstherapie über 39 Zyklen Bevacizumab auf, nachdem die Therapie bereits über 30 Tage wegen Krankheitsprogression abgesetzt wurde(1).

In der stärker vorbehandelten und platinresistenten Patientinnen-Gruppe der AURELIA-Studie traten immerhin vier Darmperforationen im Bevacizumab-Arm auf, welches einer Rate von 2,2 % entsprach (77). Ein so stark erhöhtes Risiko von über

10 % wie von Cannistra beschrieben, konnte aber auch in dieser Studie nicht nachgewiesen werden(77). Somit erfolgte im weiteren Verlauf auch die Zulassung für die Indikation des Ovarialkarzinom-Rezidivs.

Eine Besonderheit unserer retrospektiven Analyse war die Beobachtung einer deutlich erhöhten Rate an Fistelbildung von 20 % in unserem sehr speziellen Patientinnen-Kollektiv: Auch in der AURELIA-Studie wurde eine Ausbildung von Fisteln unter Bevacizumab beschrieben, hier jedoch nur mit einer Rate von 2,2 %(72, 77). Die in unserer retrospektiven Analyse beobachtete Fistelrate stimmt eher mit den Erfahrungen der GOG240-Studie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom überein. Hier wurde eine Fistelrate von 14,5 % beobachtet(72, 99). Als naheliegender Risikofaktor ist hier die massive Vorbehandlung in unserem speziellen Kollektiv zu nennen, welche mit im Median 5,4 Vortherapien deutlich über der des AURELIA-Kollektives lag, bei der ein Großteil der Patientinnen lediglich zwei Vortherapien erhalten hatte(72, 77).

In einem Nachfolgeprojekt konnten wir als weiteren Schritt auch über die Sicherheit von chirurgischen Eingriffen nach der Applikation von Bevacizumab berichten: Hier waren aufgrund der Hemmung der Blutgefäßneubildung und damit beeinträchtigten Wundheilung und möglichen Blutungsneigung starke Bedenken in der wissenschaftlichen Gemeinschaft geäußert worden, welche sich in unserer Analyse von zehn Notfalleingriffen nach Gabe von Bevacizumab nicht bestätigen ließen(87).

3.4 Oberflächenantigene von Tumorzellen als Epitope zielgerichteter Therapiestrategien und prognostische Marker

Sowohl epidemiologische Faktoren als auch tumorbedingte Faktoren sind für den Kliniker als prognostische Marker wertvoll, wenn dabei nach multivariater Überprüfung ihre Aussagekraft bezüglich der Prognose und des Weiteren Krankheitsverlaufes erhalten bleibt. Die zusätzliche Information, die solche Marker bieten, sind wichtig für die Therapieplanung und Patientenführung, da sie Krankheits- und Therapieverläufe besser abschätzen lassen. Oberflächenantigene sind als prognostische Marker besonders interessant, da aus diesen im Idealfall direkt ein Angriffspunkt für eine mögliche Therapie ableitbar ist. Für die prognostischen Marker HER-2neu (Trastuzumab) und EpCam (Catumaxomab)

konnte diese Strategie umgesetzt werden. Die Expression von EpCam bietet hier einen Marker, der auf fast allen soliden Karzinomen vorhanden ist(68). Jedoch wird die prognostische Bedeutung der EpCam-Überexpression durchaus kontrovers diskutiert(103). Während die Expression des HER2-Rezeptors eine eindeutige proliferationsunterstützende Wirkung hat, ist die Rolle der EpCam-Überexpression in der Karzinogenese disputabel(30, 46, 69, 90, 106). Aufgrund der verschiedenen Aufgaben des Moleküls hinsichtlich Zelladhäsion und interzellulärer Kommunikation sind sowohl eine Verhinderung der Zellabschilferung und somit die Verhinderung der Metastasenbildung, als auch eine proliferationsfördernde Aktivität der EpCam-Expression möglich(103). Durch diesen Zusammenhang erklärt sich auch die gegensätzliche Bedeutung einer EpCam-Überexpression bei verschiedenen soliden Karzinomen(30, 46, 90, 106).

Erstaunlicherweise setzt sich diese kontroverse Bedeutung auch für die Datenlage innerhalb der Entität Ovarialkarzinom fort(7, 94, 97). In der von uns veröffentlichten Arbeit zeigt sich ein positiver Einfluss der EpCam-Überexpression auf das progressionsfreie Überleben und auf die Ansprechrate unter Chemotherapie in der Rezidiv-Situation(114). Des Weiteren wurde die EpCam-Überexpression als eigenständiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben identifiziert(114). Die Arbeitsgruppe um Marco Battista aus der Universitätsfrauenklinik Mainz konnte unsere Ergebnisse bestätigen(7). In ihrer Analyse von 117 Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigte sich ebenfalls ein positiver Einfluss einer EpCam-Überexpression auf das progressionsfreie Überleben(7).

Gilbert Spizzo aus der Abteilung für internistische Onkologie der Universität Innsbruck fand in seiner Analyse von 199 Patientinnen mit Ovarialkarzinom jedoch Ergebnisse, die in eine andere Richtung wiesen: Hier wurde ein negativer Zusammenhang zwischen EpCam-Überexpression und Gesamtüberleben berichtet(94).

Shingo Tayama und seine Kollegen aus der Universitätsfrauenklinik von Kumamoto in Japan untersuchten ebenfalls den Einfluss der EpCam-Überexpression auf das Ansprechen von Chemotherapie beim Ovarialkarzinom(97). Auch hier wurden gegenläufige Ergebnisse berichtet und ein schlechteres Ansprechen bei EpCam-Überexpression beobachtet(97). Diese divergierenden Ergebnisse der deutschen

und internationalen Analysen löste eine wissenschaftliche Kontroverse aus, die in einem „letter to the editor“ von Frau Prof. Maria Lee aus der Universitätsfrauenklinik der Seoul National University in Korea kommentiert wurde(52). Als mögliche Ursache für die abweichenden Ergebnisse wurden von Prof. Lee unter anderem die unterschiedlichen Methoden der EpCam-Expressionsbestimmung angenommen(52). In den deutschen Analysen wurde eine Standard-Immunohistochemie durchgeführt, während in der Arbeit von Spizzo et al ein Tissue-Microarray (TMA) eingesetzt wurde(7, 94, 114). Tatsächlich unterscheidet sich die Rate an EpCam-Überexpression im Gesamtkollektiv von 68,8 % im österreichischen zu 87,7 % in unserem Kollektiv(94, 114). Dennoch bleibt unklar, ob diese Tatsache die Ursache der kontroversen Ergebnisse darstellt, zumal im Kollektiv von Spizzo und Kollegen die große Gruppe der G3-Tumoren mit einer EpCam-Überexpressionsrate von 83,5 % eine durchaus vergleichbare Rate zu unseren Ergebnissen zeigte(94).

Eine mögliche Erklärung für den unterschiedlichen Einfluss von EpCam auf das Ansprechen von Chemotherapie zwischen den japanischen Daten und unserem Kollektiv könnte die untersuchte Patientinnen-Population bieten. Auch in der Vergangenheit wurden – verglichen mit kaukasisch-europäischen Patientinnen – bei japanisch-asiatischen Patientinnen mit Ovarialkarzinom deutliche Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen auf Chemotherapie berichtet: Großes Aufsehen erregte hier zum Beispiel die Veröffentlichung der japanischen Forschungsgruppe JGOG um Katsumata et al., welche den Einsatz einer dosisdichten Gabe von Paclitaxel in der Erstlinien-Therapie gegen die Standarddosis untersuchte(44). Hier konnte eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 10,7 Monaten und eine massive Verbesserung des Gesamtüberlebens von 38,2 Monaten in der dosisdichten Gruppe beobachtet werden(44). Diese Daten erweckten große Hoffnungen für diese neue Form der dosisdichten Chemotherapie, jedoch konnten diese sensationellen Ergebnisse in einer Kontrollstudie mit einem kaukasisch-europäischen Kollektiv nicht mehr reproduziert werden(12). Hier zeigte sich kein Vorteil der dosisdichten Behandlungsgruppe(12).

Eine Gemeinsamkeit, die alle hier beschriebenen Arbeiten zur EpCam-Überexpression beim Ovarialkarzinom zeigten, war die Tatsache, dass die analysierten Gewebeproben fast ausschließlich im Rahmen der Erst-Operation

gewonnen wurden(7, 94, 97, 114). Durch die Möglichkeit, EpCam nicht nur als prognostischen Marker, sondern auch als Zielstruktur einer möglichen Therapie zu nutzen, stellt sich jedoch die Frage, ob dieses Vorgehen sinnvoll ist. Eine Veränderung der EpCam-Expression von Proben der Primär-Situation zur Rezidiv-Situation ist durch Mutation und vor allem therapiebedingte Selektion zumindest denkbar, wenn nicht sogar wahrscheinlich. Um zu klären, ob bei einer möglichen anti-EpCam-gerichteten Therapie in der Rezidiv-Situation eine Analyse von Gewebeproben der Primäroperation aussagekräftig ist, führten wir eine Analyse einer Patientenkohorte von gepaarten Tumorproben durch, bei denen Gewebeproben aus Primär- und Rezidiv-Operation bei der jeweils gleichen Patientin entnommen werden konnten(73). In dieser Analyse konnten wir ein stabiles Expressionsmuster von 89 % EpCam-Überexpression in der Primär-Situation zu 84 % in der Rezidiv-Situation mit einer Diskordanzrate von 5 % nachweisen(73). Nicht alle Zielstrukturen moderner zielgerichteter Therapiestrategien zeigen eine derart stabile Expression zwischen Primär-Situation und Rezidiv: Für die Zielstruktur HER2-neu beim Brustkrebs wird mit 17-22 % bereits eine mehr als dreifach höhere Diskordanzrate beschrieben(40, 93). Auch beim Ovarialkarzinom werden für Zielstrukturen moderner immunonkologischer Ansätze wie dem Epitop PD-L1 deutliche höhere Diskordanzraten beschrieben(4). Eine Arbeitsgruppe aus der Universitätsfrauenklinik in Wien berichtet hier eine Diskordanzrate von 18 % zwischen Gewebeproben von Patientinnen in der Primär- und Rezidiv-Situation(4). Somit scheint eine einmalige Analyse der EpCam-Expression vor dem Hintergrund einer möglichen Anti-EpCam-Therapie ausreichend, im Falle einer zukünftigen Anti-PD-L1-Therapie sollte beim Ovarialkarzinom in der Rezidiv-Situation jedoch eine erneute Biopsie diskutiert werden(4, 73).

3.5 Die Bedeutung von Catumaxomab im Hinblick auf moderne Entwicklungen im Bereich der Immunonkologie

Der Wirkmechanismus von Catumaxomab als trifunktionaler Antikörper beinhaltet die Herbeiführung eines Drei-Zell-Komplexes aus Tumorzelle, T-Zelle und akzessorischer Zelle(28). Ein Großteil der Tumorzell-Toxizität dieser Substanz wird hierbei durch T-Zell-vermittelte Zytotoxizität erreicht(28). Es handelt sich somit um

eine reine immunonkologische Therapiestrategie. Durch diese tumorspezifische Aktivierung der T-Zellen und die zusätzliche Einbindung der akzessorischen Zellen ist eine weiterführende selbstständige Immunantwort mit einer Zerstörung von Tumorzellen außerhalb des eigentlichen Wirkbereiches von Catumaxomab vorstellbar(112). Das bedeutet, dass die Anti-Tumorreaktion des Immunsystems fortläuft, obwohl die Behandlung mit Catumaxomab bereits abgeschlossen und die eigentliche Substanz schon nicht mehr vorhanden ist. Auch Erfahrungen der eigenen Arbeitsgruppe bestätigen diesen Verdacht, beispielsweise im Falle eines Ansprechens extraperitonealer Metastasen bei ausschließlich intraperitonealer Behandlung mit Catumaxomab(113): Hier beobachteten wir das Ansprechen einer kutanen Metastasierung im Bereich der Bauchhaut der Patientin trotz streng intraperitonealer Gabe des Antikörpers(113).

Dieser nicht vollständig geklärte Mechanismus scheint eine Art Tumorzellvaksinierung in Form von anhaltender Anti-Tumoraktivität der T-Zellen ohne Vorhandensein der eigentlichen therapeutischen Substanz darzustellen(3). Ein ähnliches Phänomen wird interessanterweise bei der aktuell sehr modernen Therapiestrategie der Checkpoint-Inhibition beobachtet(55, 96). Hier konnten klinische Erfahrungen mit Patientinnen gemacht werden, die ein sehr langanhaltendes Ansprechen zeigten, obwohl die Therapie bereits nach kurzer Zeit, zum Beispiel auf Grund von autoimmuner Toxizität, beendet wurde(96). In solchen Fällen könnte eine anhaltende T-Zell-vermittelte Anti-Tumortoxizität des Immunsystems ebenfalls eine mögliche Erklärung für einen langanhaltenden Erfolg der immunonkologischen Therapie darstellen.

Die Zulassung für Catumaxomab erfolgte von der EMA in 2009 für die Behandlung von malignem Aszites verursacht von EpCam-positiven Tumoren. Wegen dieser Nischenindikation bestand auf dem Markt der Pharmaindustrie jedoch nur eingeschränktes Interesse an dieser Substanz. Aufgrund der limitierten Profitabilität kam es im weiteren Verlauf zur Einstellung des europäischen Vertriebes von Catumaxomab, nachdem die vertreibende Firma von einem anderen Konzern übernommen wurde. Das Potential von Catumaxomab scheint jedoch viel größer, als die durch die EMA zugelassene Indikation der Aszitesbehandlung. Catumaxomab kann nicht nur nachgewiesenermaßen zur immunologischen Zerstörung von Tumorzellen führen, vielmehr wurde auch postuliert, dass EpCam

einen Marker für Tumorstammzellen darstellt und Catumaxomab somit eine Möglichkeit bieten könnte, Tumorstammzellen abzutöten(2, 82, 97). Diese werden immer wieder für Rezidive, Resistenz gegenüber Chemotherapie und Persistenz von Tumoren verantwortlich gemacht(6). Tumorstammzellen zeichnen sich durch einen ruhend-persistierenden Zustand aus und zeigen kaum Proliferation, weshalb sie mit klassischen Therapieoptionen wie Chemotherapie oder Bestrahlung nicht effektiv bekämpft werden können(6). Catumaxomab als potentielle Therapie gegen Tumorstammzellen könnte somit eine große Bedeutung zukommen. In ersten Versuchen, die Substanz auch beim Ovarialkarzinom in der Erst-Linientherapie einzusetzen, waren vielversprechende Ergebnisse zu beobachten(74). So zeigten Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die intraoperativ und postoperativ intraperitoneales Catumaxomab im Rahmen der primären Operation erhielten, einen Gesamtüberlebensvorteil nach dreijähriger Nachverfolgung gegenüber der Kontrollgruppe (85,4 % vs. 63,4 %, $p = 0,041$)(74).

Der große Erfolg der Checkpoint-Inhibitoren löste großes Interesse an immunonkologischen Therapiestrategien aus. Jeder große onkologische Kongress widmet der Immunonkologie aktuell einen beträchtlichen Anteil seines Programms und fast alle führenden Pharmaunternehmen sehen in der Immunonkologie einen Schwerpunkt ihrer weiteren Zukunft. Im Rahmen dieser neuen Entwicklung bietet sich vielleicht auch für die Anti-EpCam-Therapie und gerade für Catumaxomab mit dem ihm eigenen, sehr interessanten Wirkansatz des bispezifischen, trifunktionalen Antikörpers eine neue Chance, dieses große Potential weiter umzusetzen.

3.6 Perspektiven

Als am besten etablierte zielgerichtete Therapiestrategie wird Bevacizumab mittlerweile breit im klinischen Alltag eingesetzt. Hier stellt sich zukünftig die Frage, ob auch für diese Substanz eine Re-Induktion sinnvoll und durchführbar scheint. Auf der Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) wurde 2018 von Sandro Pignata aus Neapel eine Studie vorgestellt, die dies untersuchte(76). Hier konnte an 405 Patientinnen eine Re-Induktion von Bevacizumab nach Chemotherapie gegen eine alleinige Chemotherapie im Rezidiv verglichen werden(76). Es wurde dabei auch für eine

zweite Linie Bevacizumab eine erhaltene Effektivität mit einem Vorteil für das progressionsfreie Überleben von 3,0 Monaten nachgewiesen(76). Dies ist als wichtiges Signal zu werten, da ein Großteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom diese Substanz frühzeitig erhalten und aktuell im Rezidiv nur wenige Erhaltungstherapie-Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Als weitere Perspektive im Bereich der Neoangiogenesehemmung muss die Substanz Sorafenib erwähnt werden. Dieser Multi-Kinase-Inhibitor wurde im Rahmen einer AGO-NOGGO-Intergroup-Studie als orale Erhaltungstherapie nach platinfreier Mono-Chemotherapie an 185 Patientinnen überprüft und konnte einen Vorteil des progressionsfreien Überlebens von 2,3 Monaten gegenüber Plazebo zeigen(13). Ob in dieser Indikation eine Zulassung für diese neue zielgerichtete Erhaltungstherapie erfolgen wird, ist trotz dem hohen klinischen Bedarf jedoch aktuell nicht absehbar.

Zuletzt bleibt für die Therapiestrategie der Neoangiogenesehemmung noch die sehr vielversprechende Perspektive der Kombinationstherapie mit anderen zielgerichteten Ansätzen. Gerade Therapien aus dem Bereich der Immunonkologie bieten sich hier als Kombinationspartner an. Einerseits ist VEGF nicht nur als Wachstumsfaktor bekannt, sondern besitzt auch eine immunsupprimierende Wirkung(49). Andererseits scheint das Nebenwirkungsprofil von Anti-Neoangiogenesehemmern kein kumulatives Risiko mit den Nebenwirkungen von immunonkologischen Therapiestrategien zu bergen(58).

Die Checkpoint-Inhibitoren als größter Hoffnungsträger der Immunonkologie zeigen im Gegensatz zu anderen Fachgebieten noch keinen durchschlagenden Effekt in der Behandlung des Ovarialkarzinoms(31, 41, 105). Um auch hier den Durchbruch zu erreichen, muss entweder ein Weg gefunden werden die möglichst immunogenen Tumoren mit der höchsten Mutationslast zu identifizieren oder der Weg der Kombinationstherapie besritten werden. Die Kombination mit Chemotherapie bietet hier viele Synergien, sei es durch die Erhöhung der Ansprechrate, aber auch durch eine Induktion der PD-L1-Expression und die Elimination von immunsuppressiven Leukozyten(104, 107). Aber auch die Kombination mit anderen zielgerichteten Substanzen scheint als Chemotherapie-freie Therapie wissenschaftlich vielversprechend und besonders für die Patientin

sehr interessant. Vor allem die etwas in Vergessenheit geratene Substanz Catumaxomab, ein trifunktionaler anti-EpCam-Antikörper, könnte potentiell große Synergien mit Checkpoint-Inhibitoren zeigen. Denn um eine erfolgreiche T-Zell-vermittelte Tumorzell-Elimination zu erreichen, bedarf es einerseits der Approximation der Tumor- und T-Zelle und andererseits der Überwindung der Checkpoint-vermittelten Inaktivierung der T-Zelle. Eine Kombination von Catumaxomab mit einem Checkpoint-Inhibitor hätte das Potential diese beiden Hindernisse zu überwinden und scheint als zukünftiges Konzept im Rahmen immunonkologischer Ansätze sehr vielversprechend.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Ohne Übertreibung lässt sich sagen, dass das Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms voll im Zeitalter der zielgerichteten Strategien angekommen ist. Die Zulassungen des letzten Jahrzehntes beinhalten kaum noch klassische Zytostatika mehr, sondern bestehen fast ausschließlich aus zielgerichteten Therapieansätzen. Diese Entwicklung ist als sehr positiv zu bewerten und ging mit einer deutlichen Verbesserung für die Patientinnen, sowohl im Sinne der Prognoseverbesserung, als auch bezüglich des Nebenwirkungsspektrums, einher. Auch die modernen Veränderungen der chirurgischen Therapie des Ovarialkarzinoms mit einem Rückschritt in der Radikalität bei erhaltener Effektivität unterstützen erfreulicherweise diese Entwicklung.

Die Neoangiogenesehemmung und die PARP-Inhibition haben sich als Therapiekonzepte bereits fest im klinischen Alltag etabliert und sorgten für eine massive Steigerung der Effektivität systemischer Therapien(1, 50, 62, 67, 77).

Als vielversprechende und völlig neuartige Behandlungsmethode zeichnet sich die Immunonkologie in Form der Checkpoint-Inhibition ab. Die revolutionären Ergebnisse dieser neuartigen Substanzklasse konnten sich bisher nicht ohne Weiteres auf die Entität des Ovarialkarzinoms übertragen lassen(70). Hier wird eine der großen Herausforderung des nächsten Jahrzehntes darin liegen, durch Selektion der stark immunogenen Patientinnen und Kombination mit geeigneten Zytostatika, die Ansprechraten und Effektivität in die entsprechenden Höhen zu steigern, die bereits bei anderen Tumorentitäten das Therapiemanagement völlig revolutionierten(64, 79).

In der Zukunft ergeben sich durch den völlig neuen Ansatz der Immunonkologie noch viele Perspektiven und Möglichkeiten zur Kombination und Findung von Synergien. Kombinationen mit anderen immunonkologischen Substanzen wie zum Beispiel Catumaxomab, aber auch PARP-Inhibitoren und Neoangiogenesehemmer scheinen vielversprechend und werden in aktuell laufenden Studien überprüft. Auch Chemotherapie-freie Kombinationen scheinen zum ersten Mal in der Geschichte des Ovarialkarzinoms vielversprechend(19). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entwicklung zielgerichteter Therapien bereits einen massiven Beitrag zur

Verbesserung der Behandlungsqualität in der Gynäkologischen Onkologie erreicht hat und auf absehbare Zeit auch der entscheidende Motor für die zukünftige Entwicklung in diesem Fachgebiet bleiben wird.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. Oceans: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Trial of Chemotherapy with or without Bevacizumab in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2039-45.
2. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective Identification of Tumorigenic Breast Cancer Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:3983-8.
3. Atanackovic D, Reinhard H, Meyer S, Spock S, Grob T, Luetkens T, Yousef S, Cao Y, Hildebrandt Y, Templin J, Bartels K, Lajmi N, Stoiber H, Kroger N, Atz J, Seimetz D, Izbicki JR, Bokemeyer C. The Trifunctional Antibody Catumaxomab Amplifies and Shapes Tumor-Specific Immunity When Applied to Gastric Cancer Patients in the Adjuvant Setting. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:2533-42.
4. Aust S, Felix S, Auer K, Bachmayr-Heyda A, Kenner L, Dekan S, Meier SM, Gerner C, Grimm C, Pils D. Absence of Pd-L1 on Tumor Cells Is Associated with Reduced Mhc I Expression and Pd-L1 Expression Increases in Recurrent Serous Ovarian Cancer. *Sci Rep*. 2017;7:42929.
5. Azoury SC, Straughan DM, Shukla V. Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Therapy: Clinical Efficacy and Safety. *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;15:452-62.
6. Badve S, Nakshatri H. Breast-Cancer Stem Cells-Beyond Semantics. *Lancet Oncol*. 2012;13:e43-8.
7. Battista MJ, Cotarelo C, Jakobi S, Steetskamp J, Makris G, Sicking I, Weyer V, Schmidt M. Overexpression of Epithelial Cell Adhesion Molecule Protein Is Associated with Favorable Prognosis in an Unselected Cohort of Ovarian Cancer Patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1097-102.

8. Bommert M, Harter P, Heitz F, du Bois A. When Should Surgery Be Used for Recurrent Ovarian Carcinoma? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30:493-7.
9. Brufsky A. Trastuzumab-Based Therapy for Patients with Her2-Positive Breast Cancer: From Early Scientific Development to Foundation of Care. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:186-95.
10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX, Gynecologic Oncology G. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473-83.
11. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, Douglas J, Burger RA, Armstrong D, Wenham R, McGuire W. Phase II Study of Bevacizumab in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5180-6.
12. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, DiSilvestro PA, Rubin SC, Martin LP, Davidson SA, Huh WK, O'Malley DM, Boente MP, Michael H, Monk BJ. Weekly Vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:738-48.
13. Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, El-Balat A, Harter P, De Gregorio N, Fridrich C, Markmann S, Potenberg J, Lorenz R, Oskay-Oezcelik G, Schmidt M, Krabisch P, Lueck HJ, Richter R, Braicu EI, du Bois A, Sehouli J, Noggo, Investigators AT. Sorafenib Plus Topotecan Versus Placebo Plus Topotecan for Platinum-Resistant Ovarian Cancer (Trias): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1247-58.
14. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, Li L, Xu F, Zhou E, Yang K. The Predictive Value of Ki-67 before Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Future Oncol*. 2017;13:843-57.
15. Coward JI, Middleton K, Murphy F. New Perspectives on Targeted Therapy in Ovarian Cancer. *Int J Womens Health*. 2015;7:189-203.

16. Deng K, Yang C, Tan Q, Song W, Lu M, Zhao W, Lou G, Li Z, Li K, Hou Y. Sites of Distant Metastases and Overall Survival in Ovarian Cancer: A Study of 1481 Patients. *Gynecol Oncol.* 2018;150:460-5.
17. DiNatale A, Fatatis A. The Bone Microenvironment in Prostate Cancer Metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1210:171-84.
18. Dobzhansky T. Recombination and Variability in Populations of *Drosophila Pseudoobscura*. *Genetics.* 1946;31:269-90.
19. Drew Y, Kaufman B, Banerjee S, Lortholary A, Hong SH, Park YH, Zimmermann S, Roxburgh P, Ferguson M, Alvarez RH, Domcheck S, Gresty C, Angell HK, Rocher Ros V, Meyer K, Lanasa M, Herbolzheimer P, de Jonge M. Phase II Study of Olaparib + Durvalumab (Mediola): Updated Results in Germline Brca-Mutated Platinum-Sensitive Relapsed (Psr) Ovarian Cancer (Oc). *ESMO*; Sept. 29, 2019; Barcelona: *Annals of Oncology*; 2019. p. 475-532.
20. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-Ovar) and the Groupe D'investigateurs Nationaux Pour Les Etudes Des Cancers De L'ovaire (Gineco). *Cancer.* 2009;115:1234-44.
21. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Gyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghani S, Reinthaller A, Harter P, Sehouli J. Randomized Controlled Phase III Study Evaluating the Impact of Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: Ago Desktop III/Engot Ov20. *ASCO*; Chicago: *Journal of Clinical Oncology*; 2017. p. 5501-.
22. Duska LR, Petroni GR, Varhegyi N, Brown J, Jelovac D, Moore KN, McGuire WP, Darus C, Barroilhet LM, Secord AA. A Randomized Phase II Evaluation of Weekly Gemcitabine Plus Pazopanib Versus Weekly Gemcitabine Alone in the Treatment of Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019.

23. Feldheiser A, Yosef AB, Braicu EI, Bonomo T, Kaufner L, Spies C, Sehouli J, Fotopoulou C, Pietzner K. Surgery at Primary Versus Relapsed Epithelial Ovarian Cancer: A Study on Aspects of Anaesthesiological Management. *Anticancer Res.* 2015;35:1591-601.
24. Ferrara N. Vegf and the Quest for Tumour Angiogenesis Factors. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:795-803.
25. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary Follicular Cells Secrete a Novel Heparin-Binding Growth Factor Specific for Vascular Endothelial Cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:851-8.
26. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and Development of Bevacizumab, an Anti-Vegf Antibody for Treating Cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:391-400.
27. Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *N Engl J Med.* 1971;285:1182-6.
28. Frampton JE. Catumaxomab: In Malignant Ascites. *Drugs.* 2012;72:1399-410.
29. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L, Investigators K-. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:2018-28.
30. Gastl G, Spizzo G, Obrist P, Dunser M, Mikuz G. Ep-Cam Overexpression in Breast Cancer as a Predictor of Survival. *Lancet.* 2000;356:1981-2.
31. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, Kanai M, Mori Y, Matsumoto S, Chikuma S, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Ueda A, Hosoe Y, Morita S, Yokode M, Shimizu A, Honjo T, Konishi I. Safety and Antitumor Activity of Anti-Pd-1 Antibody, Nivolumab, in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:4015-22.

32. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schroder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian C, Group AGOOCs. Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (Ago) Desktop Ovar Trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1702-10.
33. Harter P, Hilpert F, Mahner S, Kommoss S, Heitz F, du Bois A. Role of Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:917-22.
34. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380:822-32.
35. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Landoni F, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Wagner UAG, Du Bois A. Lion: Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms—a Prospective Randomized Ago Study Group Led Gynecologic Cancer Intergroup Trial. *ASCO May 20, 2017; Chicago: Journal of Clinical Oncology; 2017. p. 5500-*.
36. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Polcher M, Kurzeder C, Canzler U, Petry KU, Obermair A, Petru E, Schmalfeldt B, Lorusso D, du Bois A. Prospective Validation Study of a Predictive Score for Operability of Recurrent Ovarian Cancer: The Multicenter Intergroup Study Desktop Ii. A Project of the Ago Kommission Ovar, Ago Study Group, Noggo, Ago-Austria, and Mito. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:289-95.
37. Hartwell LH, Szankasi P, Roberts CJ, Murray AW, Friend SH. Integrating Genetic Approaches into the Discovery of Anticancer Drugs. *Science*. 1997;278:1064-8.

38. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittel A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. The Trifunctional Antibody Catumaxomab for the Treatment of Malignant Ascites Due to Epithelial Cancer: Results of a Prospective Randomized Phase II/III Trial. *Int J Cancer*. 2010;127:2209-21.
39. Hortobagyi GN. Anthracyclines in the Treatment of Cancer. An Overview. *Drugs*. 1997;54 Suppl 4:1-7.
40. Ibrahim T, Farolfi A, Scarpi E, Mercatali L, Medri L, Ricci M, Nanni O, Serra L, Amadori D. Hormonal Receptor, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, and Ki67 Discordance between Primary Breast Cancer and Paired Metastases: Clinical Impact. *Oncology*. 2013;84:150-7.
41. Infante JB, F.; Emens, L.; Balmanoukian, A.; Oaknin, A.; Wang, Y.; Liu, B.; Molinero, L.; Fasso, M.; O'Hear, C.; Gordon, M. Safety, Clinical Activity and Biomarkers of Atezolizumab in Advanced Ovarian Cancer. . ESMO Copenhagen, Denmark: *Annals of Oncology*; 2016. p. 296-312.
42. Joerger M. Treatment Regimens of Classical and Newer Taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:221-33.
43. Hunter J, Owen, R. *Essays and Observations on Natural History, Anatomy, Physiology, Psychology, and Geology*. London: J van Voorst, 1861;II Volumes.
44. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K, Japanese Gynecologic Oncology G. Long-Term Results of Dose-Dense Paclitaxel and Carboplatin Versus Conventional Paclitaxel and Carboplatin for Treatment of Advanced Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (Jgog 3016): A Randomised, Controlled, Open-Label Trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1020-6.
45. Kaye SB. Bevacizumab for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: Will This Be Its Finest Hour? *J Clin Oncol*. 2007;25:5150-2.

46. Kimura H, Kato H, Faried A, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Fukuchi M, Kuwano H. Prognostic Significance of Epcam Expression in Human Esophageal Cancer. *Int J Oncol.* 2007;30:171-9.
47. Konstantinopoulos PAW, S.E.; Vidal, G.A.; Mita, M.M.; Fleming, G.F.; Holloway, R.W.; Van Le, L.; Sachdev, J.C.; Chapman-Davis, E.; Colon-Otero, G.; Penson, R.T.; Matulonis, U.A.; Kim, Y.B.; Moore, K.N.; Swisher, E.M.; Dezube, B.M.; Wang, J.Y.; Buerstatte, N.; Arora, S; Munster, P.N. Topacio/Keynote-162 (Nct02657889): A Phase 1/2 Study of Niraparib + Pembrolizumab in Patients (Pts) with Advanced Triple-Negative Breast Cancer or Recurrent Ovarian Cancer (Roc)—Results from Roc Cohort. ASCO; Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*; 2018.
48. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal Carcinoma Antigens Detected by Hybridoma Antibodies. *Somatic Cell Genet.* 1979;5:957-71.
49. Lapeyre-Prost A, Terme M, Pernot S, Pointet AL, Voron T, Tartour E, Taieb J. Immunomodulatory Activity of Vegf in Cancer. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017;330:295-342.
50. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-92.
51. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous Recombination Deficiency and Ovarian Cancer. *Eur J Cancer.* 2016;60:49-58.
52. Lee M. Prognostic Impact of Epithelial Cell Adhesion Molecule in Ovarian Cancer Patients. *J Gynecol Oncol.* 2014;25:352-4.
53. Liao JB, Swensen RE, Ovenell KJ, Hitchcock-Bernhardt KM, Reichow JL, Apodaca MC, D'Amico L, Childs JS, Higgins DM, Buening BJ, Goff BA, Disis ML. Phase II Trial of Albumin-Bound Paclitaxel and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor as an Immune Modulator in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;144:480-5.

54. Litvinov SV, Velders MP, Bakker HA, Fleuren GJ, Warnaar SO. Ep-Cam: A Human Epithelial Antigen Is a Homophilic Cell-Cell Adhesion Molecule. *J Cell Biol.* 1994;125:437-46.
55. Liu YL, Zhou Q, Iasonos A, Emengo VN, Friedman C, Konner JA, O'Cearbhaill RE, Aghajanian C, Zamarin D. Subsequent Therapies and Survival after Immunotherapy in Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;155:51-7.
56. LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX. Trastuzumab Emtansine: A Unique Antibody-Drug Conjugate in Development for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6437-47.
57. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of Cancer Therapy: Oncogene and Non-Oncogene Addiction. *Cell.* 2009;136:823-37.
58. Manegold C, Dingemans AC, Gray JE, Nakagawa K, Nicolson M, Peters S, Reck M, Wu YL, Brustugun OT, Crino L, Felip E, Fennell D, Garrido P, Huber RM, Marabelle A, Moniuszko M, Mornex F, Novello S, Papotti M, Perol M, Smit EF, Syrigos K, van Meerbeeck JP, van Zandwijk N, Yang JC, Zhou C, Vokes E. The Potential of Combined Immunotherapy and Antiangiogenesis for the Synergistic Treatment of Advanced Nscl. *J Thorac Oncol.* 2017;12:194-207.
59. Mathijssen RH, Loos WJ, Verweij J, Sparreboom A. Pharmacology of Topoisomerase I Inhibitors Irinotecan (Cpt-11) and Topotecan. *Curr Cancer Drug Targets.* 2002;2:103-23.
60. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage Iii and Stage Iv Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1-6.
61. Mikula-Pietrasik J, Witucka A, Pakula M, Uruski P, Begier-Krasinska B, Niklas A, Tykarski A, Ksiazek K. Comprehensive Review on How Platinum- and Taxane-Based Chemotherapy of Ovarian Cancer Affects Biology of Normal Cells. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:681-97.

62. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Madry R, Christensen RD, Berek JS, Dorum A, Tinker AV, du Bois A, Gonzalez-Martin A, Follana P, Benigno B, Rosenberg P, Gilbert L, Rimel BJ, Buscema J, Balsler JP, Agarwal S, Matulonis UA, Investigators E-ON. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:2154-64.
63. Mittica G, Capellero S, Genta S, Cagnazzo C, Aglietta M, Sangiolo D, Valabrega G. Adoptive Immunotherapy against Ovarian Cancer. *J Ovarian Res*. 2016;9:30.
64. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P, CheckMate I. Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-13.
65. Munkarah AR, Coleman RL. Critical Evaluation of Secondary Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95:273-80.
66. Niu G, Chen X. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-Angiogenic Target for Cancer Therapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11:1000-17.
67. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ, investigators It. Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Women with Newly Diagnosed Ovarian Cancer (Icon7): Overall Survival Results of a Phase 3 Randomised Trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:928-36.
68. Patriarca C, Macchi RM, Marschner AK, Mellstedt H. Epithelial Cell Adhesion Molecule Expression (Cd326) in Cancer: A Short Review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:68-75.

69. Petrelli F, Barni S. Role of Her2-Neu as a Prognostic Factor for Survival and Relapse in Pt1a-Bn0m0 Breast Cancer: A Systematic Review of the Literature with a Pooled-Analysis. *Med Oncol.* 2012;29:2586-93.
70. Pietzner K, Nasser S, Alavi S, Darb-Esfahani S, Passler M, Muallem MZ, Sehouli J. Checkpoint-Inhibition in Ovarian Cancer: Rising Star or Just a Dream? *J Gynecol Oncol.* 2018;29:e93.
71. Pietzner K, Oskay-Oezcelik G, El Khalfaoui K, Boehmer D, Lichtenegger W, Sehouli J. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer: Overview and Optimal Management. *Anticancer Res.* 2009;29:2793-8.
72. Pietzner K, Richter R, Chekerov R, Erol E, Oskay-Ozcelik G, Lichtenegger W, Sehouli J. Bevacizumab in Heavily Pre-Treated and Platinum Resistant Ovarian Cancer: A Retrospective Study of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology (Noggo) Ovarian Cancer Study Group. *Anticancer Res.* 2011;31:2679-82.
73. Pietzner K, Woopen H, Richter R, Joens T, Braicu EI, Dimitrova D, Mellstedt H, Darb-Esfahani S, Denkert C, Lindhofer H, Fotopoulou C, Sehouli J. Expression of Epithelial Cell Adhesion Molecule in Paired Tumor Samples of Patients with Primary and Recurrent Serous Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:797-802.
74. Pietzner KC, R.; Reinthaller, A.; Reimer, D.; Reimer, T.; Angleitner-Boubenizek, L.; Tschirschmann, M.; Lindhofer, H.; Braicu, E.I.; Fotopoulou, C.; Sehouli, J. A Matched Pair Analysis of Intra- and Postoperative Catumaxomab in Patients with Ovarian Cancer from a Multicenter, Single-Arm Phase II Trial Versus a Consecutive Single-Center Collective of Ovarian Cancer Patients without Immunotherapy. ASCO; Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*; 2012.
75. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of Recurrent Ovarian Cancer. *Ann Oncol.* 2017;28:viii51-viii6.
76. Pignata SL, D.; Joly, F.; Gallo, C.; Colombo, N.; Sessa, C.; Bamias, A.; Pisano, C.; Selle, F.; Zaccarelli, E.; Scambia, G.; Pautier, P.; Nicoletto, M.O.; De Giorgi, U.; Dubot, C.; Bologna, A.; Orditura, M.; Ray-Coquard, I.L.; Perrone, F.;

Daniele, G. Chemotherapy Plus or Minus Bevacizumab for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer Patients Recurring after a Bevacizumab Containing First Line Treatment: The Randomized Phase 3 Trial Mito16b-Mango Ov2b-Engot Ov17. ASCO; Chicago, USA: Journal of Clinical Oncology.

77. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The Aurelia Open-Label Randomized Phase Iii Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302-8.

78. Ratner ES, Sartorelli AC, Lin ZP. Poly (Adp-Ribose) Polymerase Inhibitors: On the Horizon of Tailored and Personalized Therapies for Epithelial Ovarian Cancer. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:564-71.

79. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbe C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without Braf Mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320-30.

80. Rose PG. Surgery for Recurrent Ovarian Cancer. *Semin Oncol.* 2000;27:17-23.

81. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Puztai L, Bloom KJ. The Her-2/Neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. *Oncologist.* 2003;8:307-25.

82. Ruf P, Gires O, Jager M, Fellingner K, Atz J, Lindhofer H. Characterisation of the New Epcam-Specific Antibody Ho-3: Implications for Trifunctional Antibody Immunotherapy of Cancer. *Br J Cancer.* 2007;97:315-21.

83. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, Sehouli J, Meier W, Wimberger P, Baumann KH, Kurzeder C, Schmalfeldt B, Cibula D, Bidzinski M, Casado A, Martoni A, Colombo N, Holloway RW, Selvaggi L, Li A, del Campo J, Cwiertka K, Pinter T, Vermorken JB, Pujade-Lauraine E, Scartoni S, Bertolotti M, Simonelli C, Capriati A,

Maggi CA, Berek JS, Pfisterer J. Abagovomab as Maintenance Therapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the AGo Ovar, Cogi, Gineco, and Geico--the Mimosa Study. *J Clin Oncol.* 2013;31:1554-61.

84. Schmeler KM, Vadhan-Raj S, Ramirez PT, Apte SM, Cohen L, Bassett RL, Iyer RB, Wolf JK, Levenback CL, Gershenson DM, Freedman RS. A Phase II Study of GM-CSF and Rifin-Gamma1b Plus Carboplatin for the Treatment of Recurrent, Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;113:210-5.

85. Schmidt M, Ruttinger D, Sebastian M, Hanusch CA, Marschner N, Baeuerle PA, Wolf A, Goppel G, Oruzio D, Schlimok G, Steger GG, Wolf C, Eiermann W, Lang A, Schuler M. Phase Ib Study of the EPCAM Antibody Adecatumumab Combined with Docetaxel in Patients with EPCAM-Positive Relapsed or Refractory Advanced-Stage Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2012;23:2306-13.

86. Sehouli J, Olschewski J, Schotters V, Fotopoulou C, Pietzner K. Prognostic Role of Early Versus Late Onset of Bone Metastasis in Patients with Carcinoma of the Ovary, Peritoneum and Fallopian Tube. *Ann Oncol.* 2013;24:3024-8.

87. Sehouli J, Papanikolaou G, Braicu EI, Pietzner K, Neuhaus P, Fotopoulou C. Feasibility of Surgery after Systemic Treatment with the Humanized Recombinant Antibody Bevacizumab in Heavily Pretreated Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1326-33.

88. Sehouli J, Pietzner K, Harter P, Munstedt K, Mahner S, Hasenburger A, Camara O, Wimberger P, Boehmer D, Buehling KJ, Richter R, El Khalifaoui K, Oskay-Ozcelik G. Prognostic Role of Platinum Sensitivity in Patients with Brain Metastases from Ovarian Cancer: Results of a German Multicenter Study. *Ann Oncol.* 2010;21:2201-5.

89. Selcuk I, Meydanli MM, Yalcin I, Gungorduk K, Akgol S, Celik H, Ayhan A. Comparison of Survival Outcomes in Optimally and Maximally Cytoreduced Stage IIIC Ovarian High-Grade Serous Carcinoma: Women with Only Peritoneal Tumor Burden Versus Women with Both Peritoneal and Lymphogenous Dissemination. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:2074-81.

90. Seligson DB, Pantuck AJ, Liu X, Huang Y, Horvath S, Bui MH, Han KR, Correa AJ, Eeva M, Tze S, Beldegrun AS, Figlin RA. Epithelial Cell Adhesion Molecule (Ksa) Expression: Pathobiology and Its Role as an Independent Predictor of Survival in Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2659-69.
91. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor Cells Secrete a Vascular Permeability Factor That Promotes Accumulation of Ascites Fluid. *Science.* 1983;219:983-5.
92. Siddik ZH. Cisplatin: Mode of Cytotoxic Action and Molecular Basis of Resistance. *Oncogene.* 2003;22:7265-79.
93. Soomro R, Beg MA, ur Rahman SS. Discordance of Biomarker Status in Recurrent Breast Cancer. *J Pak Med Assoc.* 2014;64:163-5.
94. Spizzo G, Went P, Dirnhofner S, Obrist P, Moch H, Baeuerle PA, Mueller-Holzner E, Marth C, Gastl G, Zeimet AG. Overexpression of Epithelial Cell Adhesion Molecule (Ep-Cam) Is an Independent Prognostic Marker for Reduced Survival of Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103:483-8.
95. Story SK, Chamberlain RS. A Comprehensive Review of Evidence-Based Strategies to Prevent and Treat Postoperative Ileus. *Dig Surg.* 2009;26:265-75.
96. Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T, Urata Y, Hattori Y, Hata A, Katakami N, Yokota S. Efficacy of Anti-Pd-1/Pd-L1 Antibodies after Discontinuation Due to Adverse Events in Non-Small Cell Lung Cancer Patients (Hanshin 0316). *BMC Cancer.* 2018;18:946.
97. Tayama S, Motohara T, Narantuya D, Li C, Fujimoto K, Sakaguchi I, Tashiro H, Saya H, Nagano O, Katabuchi H. The Impact of Epcam Expression on Response to Chemotherapy and Clinical Outcomes in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Oncotarget.* 2017;8:44312-25.
98. Tew WP, Colombo N, Ray-Coquard I, Del Campo JM, Oza A, Pereira D, Mammoliti S, Matei D, Scambia G, Tonkin K, Shun Z, Sternas L, Spriggs DR. Intravenous Aflibercept in Patients with Platinum-Resistant, Advanced Ovarian Cancer: Results of a Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel-Arm Study. *Cancer.* 2014;120:335-43.

99. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, Burger RA, Thigpen JT, Birrer MJ, Waggoner SE, Moore DH, Look KY, Koh WJ, Monk BJ. Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390:1654-63.
100. Thiersch C. *Der Epithelialkrebs, Namentlich Der Haut. Eine Anatomische Clinische Untersuchung Mit Einem Atlas Microbiologischer Abbildungen Von 11 Tafeln*. 1st edition Leipzig: Wilhelm Engelmann; 1865. 310 p.
101. Trzpis M, McLaughlin PM, de Leij LM, Harmsen MC. Epithelial Cell Adhesion Molecule: More Than a Carcinoma Marker and Adhesion Molecule. *Am J Pathol*. 2007;171:386-95.
102. Van Baal J, van Noorden CJF, Nieuwland R, Van de Vijver KK, Sturk A, van Driel WJ, Kenter GG, Lok CAR. Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *J Histochem Cytochem*. 2018;66:67-83.
103. Van der Gun BT, Melchers LJ, Ruiters MH, de Leij LF, McLaughlin PM, Rots MG. Epcam in Carcinogenesis: The Good, the Bad or the Ugly. *Carcinogenesis*. 2010;31:1913-21.
104. Van Der Kraak L, Goel G, Ramanan K, Kaltenmeier C, Zhang L, Normolle DP, Freeman GJ, Tang D, Nason KS, Davison JM, Luketich JD, Dhupar R, Lotze MT. 5-Fluorouracil Upregulates Cell Surface B7-H1 (Pd-L1) Expression in Gastrointestinal Cancers. *J Immunother Cancer*. 2016;4:65.
105. Varga AP-P, S.A.; Ott, P.A.; Mehnert, J.M.; Berton-Rigaud, D.; Johnson, E.A.; Cheng, J.D.; Yuan, S.; Rubin, E.H.; Matei, D.E. Antitumor Activity and Safety of Pembrolizumab in Patients (Pts) with Pd-L1 Positive Advanced Ovarian Cancer: Interim Results from a Phase Ib Study. ASCO Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*; 2017.
106. Varga M, Obrist P, Schneeberger S, Muhlmann G, Felgel-Farnholz C, Fong D, Zitt M, Brunhuber T, Schafer G, Gastl G, Spizzo G. Overexpression of Epithelial

Cell Adhesion Molecule Antigen in Gallbladder Carcinoma Is an Independent Marker for Poor Survival. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3131-6.

107. Vincent J, Mignot G, Chalmin F, Ladoire S, Bruchard M, Chevriaux A, Martin F, Apetoh L, Rebe C, Ghiringhelli F. 5-Fluorouracil Selectively Kills Tumor-Associated Myeloid-Derived Suppressor Cells Resulting in Enhanced T Cell-Dependent Antitumor Immunity. *Cancer Res.* 2010;70:3052-61.

108. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste: Erster Band: Dreissig Vorlesungen, Gehalten Während Des Wintersemesters 1862-1863 an Der Universität Zu Berlin. Berlin: Springer; Softcover reprint of the original 1st ed. 2013.

109. Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, Bonaventura T, Vergote I, Piccirillo MC, Fossati R, GebSKI V, Lauraine EP. Final Overall Survival Results of Phase Iii Gcig Calypso Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Vs Paclitaxel and Carboplatin in Platinum-Sensitive Ovarian Cancer Patients. *Br J Cancer.* 2012;107:588-91.

110. Ward HW. Anti-Oestrogen Therapy for Breast Cancer: A Trial of Tamoxifen at Two Dose Levels. *Br Med J.* 1973;1:13-4.

111. Weber WP, Soysal SD, El-Tamer M, Sacchini V, Knauer M, Tausch C, Hauser N, Gunthert A, Harder Y, Kappos EA, Schwab F, Fitzal F, DubsKY P, Bjelic-Radisic V, Reitsamer R, Koller R, Heil J, Hahn M, Blohmer JU, Hoffmann J, Solbach C, Heitmann C, Gerber B, Haug M, Kurzeder C. First International Consensus Conference on Standardization of Oncoplastic Breast Conserving Surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:139-49.

112. Wimberger P, Heubner M, Lindhofer H, Jager M, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Influence of Catumaxomab on Tumor Cells in Bone Marrow and Blood in Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:1787-91.

113. Woopen H, Pietzner K, Darb-Esfahani S, Oskay-Oezcelik G, Sehouli J. Extraperitoneal Response to Intraperitoneal Immunotherapy with Catumaxomab in a Patient with Cutaneous Lymphangiosis Carcinomatosa from Ovarian Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Med Oncol.* 2012;29:3416-20.

114. Woopen H, Pietzner K, Richter R, Fotopoulou C, Joens T, Braicu EI, Mellstedt H, Mahner S, Lindhofer H, Darb-Esfahani S, Denkert C, Sehouli J. Overexpression of the Epithelial Cell Adhesion Molecule Is Associated with a More Favorable Prognosis and Response to Platinum-Based Chemotherapy in Ovarian Cancer. *J Gynecol Oncol*. 2014;25:221-8.
115. Zand B, Coleman RL, Sood AK. Targeting Angiogenesis in Gynecologic Cancers. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26:543-63, viii.
116. Zuazo-Gaztelu I, Casanovas O. Unraveling the Role of Angiogenesis in Cancer Ecosystems. *Front Oncol*. 2018;8:248.

6 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Mentor und Vorbild Prof. Dr. Jalid Sehouli bedanken. Er hat mir den Weg in das wissenschaftliche Arbeiten gezeigt und mich immer gefördert aber auch gefordert und durch seine einmalige Art immer wieder motiviert diesen Weg weiter zu gehen. Seine Energie, sein unbedingter Wille ein Projekt nicht aufzugeben, aber auch seine menschliche Art im Umgang mit Patientinnen und Angehörigen, sind für mich bis heute eine große Inspiration.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Heribert Kentenich der mich schon als Student für das Fachgebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe begeistert hat und der mir den Einstieg ins Berufsleben durch meine erste Anstellung überhaupt erst ermöglichte. Durch seinen einzigartigen Charakter und seine großartige Art Mitarbeiter zu führen, ist er mir immer ein Vorbild geblieben.

Danken möchte ich auch PD Dr. Aarne Feldheiser, für die großartige interdisziplinäre Zusammenarbeit und seine Freundschaft. Von ihm habe ich viel gelernt.

Auch bei den wissenschaftlich arbeitenden Kolleginnen und Kollegen wie Dr. Radoslav Chekerov und Prof. Dr. Ioana Braicu und vielen mehr, möchte ich für die großartige Zusammenarbeit danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Nicht zu vergessen sind die klinisch-arbeitenden pflegerischen und ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, denen ich für den Spaß an der täglichen Arbeit und die Inspiration danken möchte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Partnerin Sarah Kroegel für ihre Geduld und ihre Unterstützung und bei meinen Geschwistern Vera und Jörg für ihren Rückhalt.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Alexa und Rainer für ihre unglaubliche Unterstützung und ihre Liebe.

7 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 05.09.2020

Dr. med. Klaus Pietzner

