Aus dem
CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit
Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jalid Sehouli

Habilitationsschrift

Klinische Besonderheiten des low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe
mit Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Jacek Grabowski
geboren in Wągrowiec, Polen

Eingereicht: Januar 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter*in: Prof. Dr. med. Pauline Wimberger, Dresden
2. Gutachter*in: Prof. Dr. med. Alexander Mustea, Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen 4

1. Einleitung 5

1.1 Low-grade Ovarial-, Tuben-, und Peritonealkarzinom 5

1.2 Die operative Therapie des primären low- grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms 7

1.3 Systemische Therapie des primären low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms 12

1.4 Therapie des Rezidivs des low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms 15

1.5 Therapieansprechen - Prädiktive Faktoren 18

1.6 Zielsetzung 20

2. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten 21

2.1 Operabilität und Chemotherapieansprechen beim fortgeschrittenen low-grade serösen Ovarialkarzinom. Metaanalyse der AGO Datenbank 21

2.2 Ki67-Expression als Prädiktor des Chemotherapieansprechens beim low-grade serösen Ovarialkarzinom 31

2.3 Lymphovaskuläre Rauminvasion und Ki67 als prädiktive Faktoren der Lymphknotenmetastasen beim primären low-grade serösen Ovarialkarzinom 41

2.4 Inzidenz und Lymphknotenbefallmuster bei Patientinnen mit primärem low-grade serösen Ovarialkarzinom 50

2.5 Überleben- und prognostische Faktoren bei Patientinnen mit Rezidiv eines low-grade epithelialen Ovarialkarzinoms: Analyse von fünf prospektiven Phase II/III Klinischen Studien der NOGGO Metadatenbank 58

3. Diskussion 70
3.1 Operative Therapie 70
3.2 Systemische Therapie des low-grade Ovarialkarzinoms 73
3.3 Weitere Aspekte 76

4. Zusammenfassung 78

5. Literaturverzeichnis 79

Danksagung 93

Erklärung 94

Abkürzungen

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CR	complete remission = Komplettremission
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER/PR	Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor
ESGO	European Society of Gynecological Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	Tumor-Grade
GOG	Gynecologic Oncology Group
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LVSI	lymphovaskuläre Rauminvasion
LGSOC	low-grade seröses Ovarialkarzinom
LNE	Lymphonodektomie
NOGGO	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
OR	Odds-Ratio
ORR	objective response rate
OS/GÜ	Overall survival = Gesamtüberleben
PFS/PFÜ	Progression-free survival = progressionsfreies Überleben
PARPi	Poly(ADP-ribose)-Polymerasen Inhibitoren
PD	progressive disease = Progress der Erkrankung
PR	partial remission = Partialremission
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
R0	komplette Tumorresektion
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SD	stable disease = stabile Erkrankung
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SLA	systematische Lymphonodektomie
TFI	therapy-free interval = therapiefreies Intervall
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus

1. Einleitung

Jährlich werden um die 7500 neue Ovarialkarzinomfälle in Deutschland diagnostiziert. Die Mortalitätsrate von 5.3% macht diese Erkrankung zu der Krebserkrankung mit der höchsten Letalität unter gynäkologischen Malignomen [1, 2]. Über 70% der Fälle werden in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert [2]. Der Hauptgrund dafür ist ein fehlendes Screening und lediglich unspezifische Symptome der Patientinnen, die die Diagnosestellung erschweren.
Anhand der Tumorzelldifferenzierung (Grading) wird zwischen low- und high-grade Ovarialkarzinomen unterschieden [3]. Darüberhinaus unterscheiden sich die beiden Haupttypen hinsichtlich Pathogenese, genetischer Aberrationen und klinischem Erscheinungsbild [3].
Die Therapie des primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms besteht aus einer Operation gefolgt von einer adjuvanten medikamentösen Therapie [4, 5]. Der feste Bestandteil einer Rezidivtherapie bleibt eine systemische Therapie, jedoch kann eine Operation bei manchen Patientinnen je nach Tumorausbreitung erwogen werden.
Die Häufigkeit des low-grade Subtyps beträgt 5-10% aller Ovarialkarzinome [6]. Trotz der Einzigartigkeit der jeweiligen Subgruppe werden die Patientinnen nach allgemeinen Standards für das Ovarialkarzinom behandelt. Das schließt Diagnostik und klinische Studien ein. Die sogenannte personalisierte Medizin betrifft leider die low-grade Karzinome nur marginal. Selbstverständlich macht die Seltenheit der Erkrankung die Entwicklung von adaptierten Therapien schwierig, doch darf dieses nicht daran hindern, diese lohnende Herausforderung anzunehmen und zukünftig die Therapiestrategien in beiden Gruppen – dem low- und high-grade Ovarialkarzinom – zu reevaluieren.

1.1 Low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom

Im Jahr 2004 haben Malpica et al. ein 2-stufiges Zelldifferenzierungs System beim Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom vorgestellt [3]. Die Einteilung basiert auf Zellkernatypien und Mitoseraten, wobei low-grade Karzinome

charakterisiert werden durch milde oder moderate Kernatypien, während high-grade Karzinome eine hohe Variabilität in Form und Größe ihrer Zellkerne aufweisen sowie eine Mitoserate von über 12 pro 10 Hauptgesichtsfelder. Häufig findet man hier BRAF/KRAS/MAPK-Mutationen, wobei die beim high-grade Karzinom häufig auftretende p53-Mutation hier meist fehlt [3, 7]. Unter den histologischen Subtypen kommen die serösen low-grade Ovarialkarzinome am häufigsten vor. Ungefähr 10% der low-grade Ovarialkarzinome sind vom endometrioiden und 3% vom muzinösen Typ [8].

Die low-grade Karzinome machen ungefähr 10% aller Ovarialkarzinomen aus. Die epidemiologischen Daten zeigen ein jüngeres Alter dieser Patientinnen im Vergleich zum high-grade Subtyp (entsprechend 56 Jahre und 63 Jahre) [9]. Darüber hinaus werden die low-grade Karzinome häufiger in früheren Stadien diagnostiziert [9]. Dennoch wird die Hälfte dieses Subtyps erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert [10]. Interessanterweise ist die Prognose bei den low-grade Karzinomen besser als bei den high-grade Karzinomen. Die 5-Jahres Überlebensrate liegt bei 54.2% vs. 32.1% im low-grade Subtyp vs. dem high-grade Subtyp [10]. Das mediane Gesamtüberleben anhand der Auswertung von fast 18000 Fällen liegt beim high-grade Ovarialkarzinom bei 40.7 Monaten und bei Patientinnen mit low-grade Tumoren bei 90.8 Monaten [11].

Die low-grade Ovarialkarzinome verursachen eine ähnliche klinische Symptomatik wie die high-grade Subtypen. Dazu gehören unspezifische abdominelle Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen, Blähungen, Verstopfungen oder eine generelle Verdauungsproblematik. Manchmal treten auch Beschwerden seitens der Blase auf. Die diagnostischen Schritte unterscheiden sich ebenfalls nicht von den anderen Ovarialkarzinomen. Klinisch-gynäkologische Untersuchung, CA125 und bildgebende Verfahren (CT/MRT) gehören zum Standard.

Low-grade seröse Ovarialkarzinome (low-grade serous ovarian cancer - LGSOC) sind charakterisiert durch eine sehr hohe Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptor-Expression [12, 13]. Dadurch wird dieser Subtyp zu einem potenziellen Kandidaten für eine endokrine Therapie. Die bereits erwähnten KRAS/BRAF/MAPK-Mutationen stellen auch einen potenziellen Ansatz für systemische Therapien dar. Obwohl die BRCA-Mutationsrate beim

LGSOC niedrig ist [14], sollte diesen Patientinnen eine genetische Beratung angeboten werden. Bisher wurden zwar die PARP-Inhibitoren bei dieser Indikation nicht zugelassen, doch vermutlich spielt die BRCA Mutation eine entscheidende Rolle, so dass zukünftig diese Genveränderung auch ein Grund zum Einsatz dieser Therapien beim LGSOC sein könnte. Es sind ungefähr 6% der LGSOC-Patientinnen mit BRCA, die von dieser Therapie profitieren könnten [14].
Obwohl die high-grade Karzinome die absolute Mehrheit der Fälle bilden, sollten die gravierende Unterschiede zum low-grade Karzinom zur Spezifizierung der Therapie für diesen Subtyp führen.

1.2 Die operative Therapie beim primären low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom

Die Operation ist nach wie vor die Therapie der Wahl bei Patientinnen mit primärem Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom. S3-leitliniengemäß ist eine primäre Operation mit Staging und kompletter Tumorresektion anzustreben [4]. Die Operation in frühen Stadien (FIGO I-IIA) besteht aus einer Inspektion des Peritoneums, Peritonealproben, Entnahme der Zytologie, Hysterektomie, Adnexektomie beidseits und infragastraler Omentektomie, sowie aus einer pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie. Bei einem low-grade FIGO IA Stadium kann eine fertilitätserhaltende Operation erwogen werden [4, 15]. Allerdings müssen die Patientinnen auf eine erhöhte Rezidivrate hingewiesen werden. Nach Abschluss der Familienplanung muss die Komplettierung der operativen Therapie empfohlen werden [4]. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) stellt die Ausbreitung des Tumors intra-abdominell die größte Herausforderung dar. In der Regel müssen neben den oben genannten Prozeduren auch weitere operative Schritte (u.a. Darmresektion und Anastomosen, Splenektomie) zum Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit durchgeführt werden [4, 16]. Falls es sich um eine potenziell nicht resektable Situation handelt beziehungsweise der Allgemeinzustand der Patientin die Operation nicht zulässt, kann eine neo-adjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation erwogen werden.

Die Diagnose muss allerdings vorab histologisch gesichert worden sein.
Eine gynäkologisch-onkologische Operation verlangt eine sehr anspruchsvolle Technik sowie eine umfangreiche Expertise des Operationsteams. In der Mehrheit der Fälle ist eine multiviszerale Chirurgie notwendig. Beginnend mit den Arbeiten Griffiths et al [17] im Jahr 1975 wurden die ersten Erkenntnisse zur Korrelation von Tumorrest und Prognose der Patientinnen gemacht. Es wurde festgestellt, dass je geringer die Tumorlast nach der Operation, desto besser das Überleben ist. In dieser Studie mit 102 Patientinnen im Stadium II-III des Ovarialkarzinoms lag die Grenze (der cut-off) bei 15 mm Resttumor. Neben dieser Erkenntnis wurde auch der histologische Grad als ein unabhängiger Prognosefaktor festgestellt.
Das aktuelle Konzept der operativen Therapie basiert auf einer Studie von Hoskins et al. Die retrospektive Arbeit dieser Studiengruppe mit 394 Patientinnen zeigte eine signifikant bessere Prognose bei einem Tumorrest von 1 – 10 mm [18]. Darüber hinaus wurden in der multivariaten Analyse weitere Faktoren wie Differenzierungsgrad 2 – 3 und höheres Lebensalter als prognostischer Nachteil identifiziert. Aufgrund dieser Studie wurde die Klassifikation der zytoreduktiven Operationen beim fortgeschrittenen primären Ovarial-, Tuben-, und Peritonealkarzinom etabliert. Als sogenannte optimale Zytoreduktion wurde ein chirurgischer Eingriff bezeichnet, nach dem der größte Resttumor kleiner als oder gleich 10 mm ist. Dagegen bedeutet ein Resttumor von über 10mm eine lediglich suboptimale Zytoreduktion [18].
Weitere wichtige Daten zu der operativen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms kamen im Jahr 2009. Die Metaanalyse basierte auf 3126 Patientinnen die im Rahmen einer Phase III klinischen Studie (AGO 3, 5, 7) behandelt wurden [19, 20]. Der bedeutendste Prognosevorteil konnte bei Patientinnen festgestellt werden, bei denen eine komplette Tumorresektion durchgeführt worden war. In der multivariaten Analyse wurde die komplette Tumorresektion im Vergleich zur Größe des verbleibenden Resttumor nach der Operation mit dem signifikant besseren Progressionsfreien- und Gesamtüberleben assoziiert ($p<0.0001$). Das mediane Gesamtüberleben lag in dieser Gruppe bei 99.1 Monaten. Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe mit Tumorrest 1-10mm bei 36.2 Monaten und >10mm bei 29.6 Monaten ($p<0.0001$). Darüberhinaus wurden weitere

unabhängige Faktoren wie Differenzierungsgrad, Allgemeinzustand, Alter, FIGO-Stadium und histologischer Typ festgestellt.

Die letzten Veränderungen in der bisherigen operativen Therapie sind der AGO – OVAR OP.3 Phase III, einer prospektiv randomisierten LION-Studie (Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms), zu verdanken [21]. Insgesamt wurden 1385 Patientinnen mit Verdacht auf Ovarialkarzinom eingeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren: guter Allgemeinzustand (ECOG 0/1), makroskopische Tumorfreiheit und keine verdächtigen oder vergrößerten Lymphknoten. Intraoperativ konnte das FIGO IIB-IV Stadium bei 647 Patientinnen bestätigt werden. In diesen Fällen erfolgte eine Randomisierung in zwei Therapiearme: „pelvine und paraaortale Lymphadenektomie“ vs. „keine Lymphadenektomie“. Diese Studie zeigte, dass die Entfernung von klinisch unauffälligen Lymphknoten während der Primäroperation beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV nicht mit einem prognostischen Vorteil assoziiert ist [21]. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0.65$). Das mediane Gesamtüberleben im Lymphadenektomie-Arm betrug 65.5 Monate vs. 69.2 Monate. Ebenso im medianen progressionsfreien- Überleben wurde kein statistischer Unterschied festgestellt (jeweils 25.5 Monate). Darüber hinaus wurden signifikante Unterschiede in Bezug auf die Länge der Operation (340 Minuten vs. 280 Minuten, $p<0.001$), Blutverlust ($p<0.001$), Transfusionen ($p=0.005$) und Länge der Liegedauer auf der Intensivstation ($p=0.01$) zu Gunsten der Patientinnen, die keine Lymphknotenentfernung bekommen hatten, gezeigt. Postoperativ sind eine erhöhte Infektionsrate ($p=0.03$), eine häufigere Lymphozelenbildung ($p=0.001$), eine erhöhte Reoperationsrate ($p=0.01$) sowie eine postoperativ erhöhte 60-Tage-Mortalität ($p=0.049$) aufgetreten. Die langjährige Frage bezüglich der Rechtfertigung der Lymphadenektomie beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde in dieser Studie damit beantwortet. Ein fehlender Überlebensvorteil sowie erhöhte Komplikationsraten sprechen eindeutig gegen die Durchführung dieser Prozedur. Damit ist eine Änderung der internationalen Empfehlungen bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB – IV zu erwarten. Bei Patientinnen, die eine makroskopische Komplettresektion bekommen haben und bei klinisch unauffälligen Lymphknoten, sollte auf eine Lymphadenektomie verzichtet

werden.

Die Empfehlungen der bisherigen Leitlinien zur operativen Therapie des Ovarialkarzinoms orientieren sich an dem FIGO (International Federation of Gynecological Oncology) Stadium der Erkrankung [4]. Die Ausnahmen in Bezug auf den histologischen Subtyp betreffen nur wenige Situationen. Zum einen die bereits erwähnte fertilitätserhaltende Operation bei einem low-grade Ovarialkarzinom FIGO IA [4]. Darüberhinaus ist die systematische Lymphadenektomie (SLA) bei klinisch unauffälligen Lymphknoten beim muzinösen Karzinom im Differenzierungsgrad 1 nicht obligat.

In wenigen Übersichtarbeiten wurde das Thema operative Therapie beim low-grade Ovarialkarzinom berührt. Die klinischen Unterschiede zum high-grade Subtyp wurden bereits betont. Lediglich der Fakt eines fehlenden eigenen Therapiekonzeptes für diese Subgruppe wurde bemängelt. In der Publikation von Kaldawy et al. und Diaz-Padilla et al. wird die Wichtigkeit der makroskopischen Komplettresektion hervorgehoben [6, 22]. Ein radikaler chirurgischer Eingriff soll bei geringer Chemotherapiesensibilität präferiert werden. Alle Autoren verweisen auf die geringen Fallzahlen des low-grade Ovarialkarzinoms und somit auf die sehr begrenzte Datenlage. Dies erschwert, eine gesonderte Therapie für diese Subgruppe zu definieren [22 - 24]. Groen et al. fasste in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 epidemiologische, histologische, pathologische und klinische Eigenschaften von den selteneren Subtypen des Ovarialkarzinoms (low-grade serös, muzinös, endometrioid, Klarzelltumor) zusammen. Darüberhinaus gaben die Autoren für jeden Typ eine Empfehlung zur Therapie an [25]. Die operative Therapie wurde als wichtigster Teil der Therapie beim low-grade Ovarialkarzinom genannt. Ähnlich wie in bereits erwähnten Publikationen muss eine radikale Operation angestrebt werden, um möglichst eine Komplettresektion zu erreichen.

Ein direkter Vergleich zwischen low- und high-grade Ovarialkarzinomen wurde in der Studie von Chen et al. unternommen [26]. Insgesamt 381 Fälle von serösen low- und high-grade Ovarialkarzinomen wurden analysiert. Der Anteil an low-grade Karzinomen lag bei 9.2% (33 Patientinnen), dazu waren die Patientinnen durchschnittlich 10 Jahre jünger bei Diagnosestellung. In der multivariaten Analyse wurde der Differenzierungsgrad (Grade) als signifikanter Prognosefaktor in Bezug auf das progressionsfreie Überleben gezeigt

(p=0.022). Stratifiziert nach Tumorrest hatten low-grade Karzinompatientinnen, bei denen eine Zytoreduktion bis auf 1 cm Tumorrest erfolgte, deutlich bessere progressionsfreie Überlebensraten als Patientinnen mit high-grade Karzinomen (entsprechend 36 Monate vs. 16 Monate, p=0.017). Kein Unterschied in Bezug auf die Prognose in beiden Gruppen wurde bei Zytoreduktion mit Tumorreste >1cm festgestellt (10 und 13 Monate, p=0.871).
Das Tumorbefallmuster, insbesondere in Bezug auf Lymphknotenbefall, ist ein weiteres wichtiges Thema aus operativer Sicht beim low- und high-grade Ovarialkarzinom. Eine Arbeit aus dem Jahr 2013 hat den Einfluss der systematischen Lymphadenektomie beim frühen Ovarialkarzinom pT1-2 untersucht [27]. Insgesamt wurden retrospektiv 422 Patientinnen identifiziert (284 Patientinnen mit SLA und 138 Frauen ohne SLA). Lymphknotenmetastasen wurden bei 23 (8.1%) Patientinnen festgestellt. Es wurde weder ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben noch im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen berichtet. Eine Subanalyse in der pT2 Gruppe zeigte ein besseres progressionsfreies Überleben bei den Patientinnen, die eine Lymphadenektomie erhalten hatten (p=0.015). Darüberhinaus war die Prognose deutlich schlechter bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall (p=0.0409). Die Bedeutung der Lymphadenektomie in fortgeschrittenen Stadien wurde in einer Studie von 2010 untersucht [28]. Die Basis für diese retrospektive Analyse waren 3 prospektive Phase III Studien der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO). Insgesamt wurden 1942 Fälle analysiert. Es wurde festgestellt, dass makroskopisch tumorfrei operierte Patientinnen mit anschließender systematischer Lymphadenektomie ein besseres mittleres Überleben hatten (103 vs. 84 Monate) als Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung. Darüber hinaus bot bereits ein Lymphknoten-Sampling einen Vorteil gegenüber einem Verzicht auf die Resektion. Lediglich bei Patientinnen, die noch einen Tumorrest nach der Operation aufwiesen, hatte die systematische Lymphknotenresektion keinen prognostischen Vorteil mehr. Im Jahr 2018 wurde der Lymphknotenbefall in Abhängigkeit vom Stadium und histologischen Subtyp analysiert [29]. Bei 54.7% von 762 Patientinnen, die eine systematische Lymphadenektomie bekommen hatten, wurden lymphatische Metastasen gefunden. Durchschnittlich wurden 69 Lymphknoten entfernt. Kein Befall wurde bei

Patientinnen mit einem endometrioiden low-grade Subtyp festgestellt. Unter den low-grade Ovarialkarzinomen in frühem Stadium wurden bei serösen, muzinösen und klarzelligen Tumoren entsprechend 20%, 0% und 3.6%, Lymphknotenmetastasen gefunden. Die Inzidenz war dagegen bei den serösen low- und high-grade Ovarialkarzinom am höchsten (entsprechend 58.8% und 67.1%). Die Autoren konkludierten, dass das Risiko des Lymphknotenbefalls vom Stadium und histologischen Subtyp abhängig ist. Somit sollte in allen Fällen mit niedrigstem Risiko die Lymphadenektomie immer sorgfältig abgewogen werden. Die Arbeit von Minig et al. konzentrierte sich ausschließlich auf die low-grade Ovarialkarzinome in vermutlich frühem Stadium I [30]. Das Ziel der Studie war die Einschätzung des Überlebens (Progressionsfreies- und Gesamtüberleben) sowie die Inzidenz des Lymphknotenbefalls bei Patientinnen, die eine systematische Lymphadenektomie bekommen hatten. Von 163 eingeschlossenen Patientinnen wurden in 4.3% der Fälle Lymphknotenmetastasen gefunden. 5-Jahres, Progressionsfreies- und Gesamtüberleben lagen entsprechend bei 93.2% (KI95%, 89.4 - 97.1%) und 94.5% (KI95%, 90.9 - 98.0%). Es wurde kein Unterschied zwischen Patientinnen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen festgestellt. Eine geringe Anzahl von Lymphknotenmetastasen stellt den Wert und die Indikation der Lymphadenektomie in Frage. Weitere Studien zu diesem Thema wurden von den Autoren als notwendig bezeichnet.

Die Entscheidung zur operativen Therapie soll einen therapeutischen Zweck verfolgen, ohne die Patientin zu übertherapieren. Je radikaler das Vorgehen desto höher ist auch das Risiko postoperativer Komplikationen.

Dennoch bleibt die Chirurgie natürlich ein Teil des ganzheitlichen Konzepts, welches aus der ausführlichen Diagnostik und ggf. systemischer Therapie besteht.

1.3 Systemische Therapie des primären low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms

Die Prognose der Patientinnen mit Ovarial-, Tuben-, und Peritonealkarzinom hängt von der Qualität der multimodalen Therapie ab. Besonders die komplexe

operative Therapie ist eine infrastrukturelle Herausforderung. Sowohl die Multidisziplinarität als auch die technische Ausstattung müssen den höchsten Versorgungsstandards entsprechen. Darüber hinaus sind auch Ausbildung und Erfahrung des Teams entscheidend und keineswegs selbstverständlich [31]. Schließlich ist natürlich die Systemtherapie von gleichermaßen hervorragender Bedeutung wie die operative Therapie. Dabei übernimmt zunehmend die Kombination klassischer Chemotherapeutika mit zielgerichteten Therapien die entscheidende Rolle in der Behandlung. Eine adjuvante Chemotherapie wird ab dem Stadium FIGO IB/C des low-grade Ovarialkarzinoms empfohlen. In den klinischen Studien ICON1 [32] und Action [33] wurde platinbasierte Chemotherapie gegenüber keiner Therapie verglichen. In beiden Studien konnte ein signifikanter Vorteil der Chemotherapie in Bezug auf das Progressionsfreie- als auch auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Der Vorteil in der ICON1 Studie lag bei 8% hinsichtlich des 5-Jahres progressionsfreien Überlebens (HR 0.67, 95% KI, 0.50 - 0.90, p=0.008) und bei 11% hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0.64, 95% KI, 0.50 - 0.82, p=0.001). Seither sind 6 Zyklen adjuvanter Carboplatin-Monotherapie die Empfehlung beim frühem Ovarialkarzinom (bis FIGO IIB). In einer weiteren Studie, GOG-157, wurden 3 mit 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel Kombinationstherapie verglichen, wobei die längere Therapiedauer trotz schlechterem Toxizitätsprofil zu einem besseren Ergebnis in der Gruppe mit erhöhtem Risiko führte [34, 35]. Jedoch wurde in dieser Studie die Kombinationstherapie nicht direkt mit der Standard Carboplatin-Monotherapie verglichen, somit bleibt die erstere lediglich eine Option. Die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ist für die fortgeschrittenen Stadien gedacht [36, 37, 38]. In einer in 2003 publizierten Studie hat sich die Effektivität der Carboplatin/Paclitaxel (TC-Kombination) und der Cisplatin/Paclitaxel (PT-Kombination) als gleichwertig herausgestellt (PFS: 17.2 Monate, 95% KI 15.2 – 19.3 Monate und 19.1 Monate, 95% KI 16.7 – 21.5 Monate; OS: 43.3 Monate, 95% KI 37.2 – 47.8 Monate und 44.1 Monate, 95% KI 40.2 – 49.4 Monate) [36]. Jedoch erwies sich in Bezug auf Verträglichkeit und Lebensqualität die Paclitaxel/Carboplatin Kombination als signifikant besser. Die Autoren berichteten zwar von häufigeren hämatologischen Toxizitäten, dafür allerdings von eine deutlich geringeren gastro-

enterologischen und neurologischen Symptomatik [36]. Insbesondere in Bezug auf die Lebensqualität war der Vorteil von Carboplatin/Paclitaxel überzeugend (mean global quality-of-life-score TC vs. TP: 65.25 vs. 51.97, Unterschied = -13.28, 95% KI = -18.88 bis -7.68).

Das Konzept der Erhaltungstherapie beim primären Ovarialkarzinom hat sich über die Jahre etabliert. Sowohl in der Studie AGO-OVAR-11 / ICON-7 als auch in der GOG-0218-Studie konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Bevacizumab zur Standardchemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel zu einer Verbesserung der progressionsfreien Überlebensrate führt [39, 40]. In der ersten Studie wurde das Bevacizumab in der Dosis von 7.5 mg/kg parallel zur Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 oder 6 / Paclitaxel 175 mg/m^2 als Erhaltungstherapie für 12 Zyklen über insgesamt 12 Monate eingesetzt. Eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Bevacizumab-Arm (19.0 Monate) im Vergleich zum Standardarm (17.3 Monate) wurde berichtet (HR 0.81, 95% KI 0.70 - 0.94, p=0.004). In der GOG-0218-Studie wurde ebenso ein Vorteil in dem Arm mit Bevacizumab (15 mg/kg) parallel zur Chemotherapie gegenüber dem Standardarm Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m^2 berichtet (14.1 vs. 10.3 HR 0.72, 95% KI 0.63 - 0.82, p<0.001). Bevacizumab wurde ab dem 2. Zyklus und als Erhaltungstherapie für 16 Zyklen nach Abschluss der Chemotherapie für insgesamt 15 Monate eingesetzt.

In der retrospektiven Analyse von Gershenson et al. wurde der Effekt einer endokrinen Erhaltungstherapie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben beim low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom untersucht [41]. Über 200 Patientinnen mit LGSOC wurden im Zeitraum zwischen 1981 und 2013 im Stadium FIGO II - IV und einem mindestens zweijährigen Follow-up identifiziert. 70 Patientinnen davon hatten eine endokrine Erhaltungstherapie bekommen. Die Mehrheit der Patientinnen (38 Patientinnen/54.3%) hat den Aromatasehemmer Letrozol bekommen. Die mediane Dauer der Therapie betrug 33.3 Monate. Eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens in dieser Gruppe der Patientinnen konnte gezeigt werden (64.9 vs. 26.4 Monate, p<0.001). Allerdings wurde kein Vorteil im medianen Gesamtüberleben gezeigt (115.7 vs. 102.7 Monate, p=0.36). Bei Patientinnen, bei denen nach der Chemotherapie

eine Komplettremission erreicht wurde und welche anschließend eine endokrine Erhaltungstherapie bekommen hatten, konnte ein Vorteil im progressionsfreien- sowie in Gesamtüberleben berichtet werden (PFS: median 81.1 versus 29.9 Monate, p<0.001, OS: 191.3 vs. 106.8 Monate, p=0.04). Die Analyse von Gershenson et al. stellt zwar eine sehr interessante Hypothese zu Behandlung von LGSOC-Patientinnen dar, doch lassen sich wegen fehlender definierter Ein- und Ausschlusskriterien, heterogener Erhaltungstherapien, sehr langer Rekrutierungszeiträume sowie unterschiedlichem Follow-up keine eindeutigen Schlussfolgerungen daraus ziehen. Somit ist eine endokrine Erhaltungstherapie beim LGSOC noch kein Standard sondern lediglich eine Option. Weitere prospektive Studien zu diesem Thema wären sehr wünschenswert.

Zusammenfassend unterscheiden sich die aktuellen Empfehlungen zur Systemtherapie zwischen low- und high-grade Subtypen bis auf den Einsatz von PARP Inhibitoren nicht. Somit gelten die beschriebenen Therapieregime für die gesamte Gruppe der primären Ovarialkarzinome. Es gibt jedoch zunehmend Versuche, neue Therapieansätze - u.a. mit endokrinen Erhaltungstherapien - beim LGSOC zu finden. Der Bedarf an prospektiven Studien bei diesem Subtyp bleibt bisher allerdings unerfüllt.

1.4 Therapie des Rezidivs des low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms

Sowohl operative- als auch systemische Therapie gehören zur Behandlungsstrategie eines Rezidivs des Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms [42, 43, 44]. Die DESKTOP-Studienreihe der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) befasst sich mit der operativen Therapie und deren Indikation beim Ovarialkarzinomrezidiv [45, 46, 47, 48]. In der DESKTOP I - Studie wurde die Hypothese eines möglichen positiven Prädiktivfaktors einer Komplettresektion bei Patientinnen mit erstem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms entwickelt [45]. Der so genannte AGO-Score besteht aus drei retrospektiv definierten Faktoren: Allgemeinzustand (ECOG Performance Status = 0), Tumorfreiheit nach der Erstoperation und Aszites

<500ml. Die DESKTOP II - Studie hat diesen Score in einer prospektiven multizentrischen Analyse bestätigt [46, 47]. Bei 76% der Patientinnen, die diese Kriterien erfüllten, konnte eine Tumorfreiheit bei der Rezidivoperation erreicht werden. Somit lässt sich das operative Ergebnis bei $^{3}/_{4}$ der AGO-Score positiven Patientinnen vorhersagen. Die randomisierte Phase-III DESKTOP III - Studie untersuchte den prognostischen Einfluss der Zweitoperation beim rezidivierenden Ovarialkarzinom [48]. In die Studie wurden Ovarialkarzinompatientinnen mit einem ersten Rezidiv und einem positiven AGO-Score eingeschlossen. Die Patientinnen wurden in zwei Arme randomisiert aufgeteilt: in eine direkte platinbasierte Chemotherapie einerseits oder in eine zytoreduktive Operation mit darauffolgender Platinum-basierter Chemotherapie andererseits. In der 2017 präsentierten Zwischenanalyse ergab sich für das progressionsfreie Überleben ein signifikanter Vorteil von 5.6 Monaten (19.6 vs. 14.0 Monate; HR 0.66, 95% KI 0.52–0.83, p<0.001) für die Patientinnen, die operiert und anschließend chemotherapiert wurden. Ebenso konnte ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei diesen Patientinnen gezeigt werden (53.7 Monaten versus 46.2 Monaten, HR 0.76, 95% KI 0.59 - 0.97, p=0.03) [49]. Diese Ergebnisse unterstützen die Diskussion über eine mögliche Rezidivoperation als Standard bei ausgewählten Ovarialkarzinompatientinnen. Dennoch besteht anhand der Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2015 auch bei Patientinnen mit einem negativen AGO-Score eine hohe Wahrscheinlichkeit, eine Komplettresektion zu erreichen. Bei Patientinnen, die beim ersten Rezidiv eines Ovarialkarzinoms zwei von drei im AGO-Score beinhalteten Faktoren aufwiesen, konnte in nahezu 50% der Fälle eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden [50|. Berücksichtigt man die relativ niedrige Chemotherapieansprechrate der LGSOC, gewinnt die operative Therapie noch zusätzlich an Bedeutung.

Die aktuelle Empfehlung einer Chemotherapie beim rezidivierenden Ovarialkarzinom wird unterteilt in platinhaltige und platinfreie Regime. Je nach klinischer Situation und Möglichkeit eines Einsatzes von platinhaltiger Chemotherapie wird eine entsprechende Indikation gestellt. Dieses Vorgehen gilt auch für die low-grade Ovarialkarzinome. Die letzte bedeutende Änderung im Standard der Rezidivtherapie bezieht sich auf den Einsatz von

Bevacizumab. Die rasante Entwicklung von PARP - Inhibitor - Therapien der letzten Jahre gilt dagegen lediglich für den high-grade Subtyp.

Die Daten der OCEANS Phase-III-Studie führten zur Zulassungserweiterung von Bevacizumab bei platinsensiblen Ovarialkarzinomen [51]. Die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin und Gemcitabin und anschließender kontinuierlicher Bevacizumab-Monotherapie solange wie kein Progress auftrat bewirkte bei diesem Patientinnenkollektiv eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (median 8.4 vs. 12.4 Monate, HR 0.484, $p<0.001$) [51]. Darüber hinaus wurde eine höhere objektive Ansprechrate von 78.5% im Vergleich zu 57.4% ohne Bevacizumab (HR 0.534, $p<0.0001$) berichtet. Die Ergebnisse der OCEANS-Studie bestätigten damit die Wirksamkeit von Bevacizumab auch in der Rezidivsituation. Auch bei den sogenannten platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiven wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab untersucht. In der randomisierten Phase-III-Studie AURELIA führte die Kombination von Bevacizumab mit entweder Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder wöchentlichem Paclitaxel zur Risikoreduktion einer Tumorprogression im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um 62% (HR 0.38, $p<0.0001$) [52]. Der Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben lag median bei 4.2 Monaten (8.1 vs. 3.9 Monate, HR 0.48, $p<0.0001$).

Die oben genannten Therapiemöglichkeiten gelten für alle Ovarialkarzinome, somit also auch für den low-grade Subtyp. Seither sind allerdings nur wenige Daten und keine neuen Zulassungen für die Therapie des LGSOC dazu gekommen. Ein Hoffnungsträger ist die von Gershenson et al. präsentierte Phase II/III Studie zum Einsatz von Trametinib (MEK-Inhibitor) im Vergleich zu einer Standardtherapie je nach klinischer Entscheidung (entweder Letrozol oder pegylierte liposomale Doxorubicin, Paclitaxel, Tamoxifen oder Topotecan) bei rezidivierendem oder progredientem low-grade Ovarialkarzinom [53]. Bei 260 rekrutierten Patientinnen konnte eine PFS-Verbesserung durch Trametinib gezeigt werden (13.0 Monate vs. 7.2 Monate, HR 0.48, 0.36-0.64). Die Gesamtansprechrate lag mit Trametinib bei 26.2% vs. 6.2% mit Standardtherapie. Somit steht mit dem MEK-Inhibitor eine interessante Therapieoption zur Verfügung (off-label). Es bleibt zu hoffen, dass weitere

prospektive Studien diesen Effekt bestätigen oder andere Substanzen für den low-grade Subtyp entwickelt werden.
Zusammenfassend gelten für die low-grade Ovarialkarzinome in einer Rezidivsituation die allgemeinen Empfehlungen für die operative wie für die systemische Therapie. Im Kontrast zur operativen Therapie, bei der die Entwicklung in der Behandlung des LGSOC bereits berücksichtigt wird, scheinen die Neuerungen der systemischen Therapie an den selteneren Subtypen vorbei gelaufen zu sein. Nicht nur fehlende Zulassungen von therapeutischen Substanzen, sondern auch der Mangel an Studien, die explizit für den low-grade Subtyp konzipiert sind, stellen Problemfelder da, an deren Beseitigung in Zukunft gearbeitet werden muss. Schließlich muss die Nachsorge nach der Primär- wie auch der Rezidivtherapie wegen des spezifischen klinischen Verlaufs beim LGSOC neu aufgegriffen und definiert werden.

1.5 Therapieansprechen - Prädiktive und prognostische Faktoren

Die low-grade Ovarial- Tuben- und Peritonealkarzinome charakterisiert eine günstigere Prognose trotz fraglichen Ansprechens auf die standardmäßig angewandten Chemotherapien. Da die Datenlage mehrheitlich auf dem high-grade Subtyp basiert, der eine andere klinische Tumorbiologie aufweist, muss sowohl das Ausmaß der operativen als auch der medikamentösen Therapie beim low-grade Subtyp kritisch betrachtet werden.
Auch existieren bisher keine verlässlichen prädiktiven histologischen Faktoren in Bezug auf die Prognose bzw. Therapieeffektivität bei low-grade Ovarialkarzinomen. Es wurde lediglich auf generelle klinische Unterschiede zwischen den high- und low-grade Karzinomen hingewiesen [3, 6].
Der Marker Ki67 wurde in den 80-er Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckt. Es gilt als Marker der Zellteilung [54]. Die Expression von Ki67 ist ausschließlich in der aktiven G1, S und G2 Phase des Zellzyklus vorhanden und kann einfach in der Immunohistochemie nachgewiesen und gemessen werden [55]. Die prognostische und prädiktive Rolle von Ki67 wurde am umfangreichsten bei Brustkrebs untersucht [56, 57, 58]. Werden standarisierte

Untersuchungsmethoden bei diesen Patientinnen eingehalten, zeigte sich Ki67 als verlässlicher, reproduzierbarer und valider Marker [59]. Zu Ki67 und Ovarialkarzinom sind bisher einzelne Studien veröffentlicht worden [13, 60, 61, 62]. Im Jahr 2018 wurden erste Daten zur Ki67-Expression beim low-grade serösen Ovarialkarzinom präsentiert. Hier wurden deutlich niedrigere mediane Ki67-Expressionsraten (<6.28%) berichtet. Darüber hinaus hatten Patientinnen mit höherer Ki67-Expression (>6.28%) eine signifikant schlechtere Prognose (HR = 1.07, 95% KI, 1.01 - 3.67, p=0.048) [13].

Lymphovaskuläre Rauminvasion (Lymphovascular space invasion - LVSI), auch als L1/V1 bekannt, ist eine histologische Bezeichnung für den Nachweis von Tumorzellen in den lymphatischen Gefäßen oder in den Blutgefäßen des Tumors. Die Bedeutung von LVSI wurde bereits bei unterschiedlichen gynäkologischen Karzinomen (Zervix-, Endometrium-, Vulvakarzinom) untersucht [63 – 77]. Beim Ovarialkarzinom ist die Datenlage sehr gering und dementsprechend unklar ist auch die Bedeutung von LVSI bei dieser Erkrankung. Vor kurzem wurde von einem Zusammenhang zwischen LVSI-Positivität und schlechterer Prognose beim Ovarialkarzinom berichtet [78 – 81]. Die einzige Studie zu LVSI beim low-grade Ovarialkarzinom stammt aus dem Jahr 2018 [82]. LVSI wurde als Risikofaktor für Metastasen im Omentum majus (87.0% vs. 64.9%, OR 3.62, p=0.001), für den Befall von pelvinen Lymphknoten (median 12.9% vs. 0%, p=0.012) und für Aszites berichtet (49.3% vs. 32.6%, OR 2.01, p=0.035). Darüberhinaus wurde LVSI mit einer schlechteren progressionsfreien Überlebensrate (5-Jahres Ratio 21.0% vs. 35.7%, HR 1.57, 95% KI 1.06-2.34, p=0.026) und höherem Risiko von Lymphknotenrezidiven (Odds-Ratio 2.62, 95% KI, 1.08-6.35, p=0.047) assoziiert.

Die erwähnten Daten stammen aus einzelnen Studien, die wegen der Seltenheit der Erkrankung eher auf kleinen Patientenkohorten basieren. Wohl deswegen werden weder der Ki67-Wert noch der LVSI-Status in der klinischen Routine und bei Therapieempfehlungen berücksichtigt. Dennoch sind die bisherigen Daten als wegweisend zu betrachten. Weitere Validierungen in prospektiven klinischen Studien, in denen ausschließlich low-grade Ovarialkarzinome eingeschlossen werden, sollten folgen.

1.6 Zielsetzung

Diese Habilitationsschrift hat zum Inhalt, die klinischen Eigenschaften des low-grade serösen Ovarial-, Tuben-, und Pertionealkarzinoms zu identifizieren und zu beschreiben. Daraus ergeben sich folgende Zielsetzungen:

- Vergleich des Ansprechens auf die Standard-Platin/Taxan Chemotherapie zwischen dem low-grade Subtyp des Ovarialkarzinoms und dem high-grade Subtyp
- Prognostische Bedeutung der primären Operation beim low-grade Ovarial-, Tuben- und Ovarialkarzinom
- Analyse von Ki67 als Prädiktor des Chemotherapieanspechens beim low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom
- Analyse von lymphovaskulärer Rauminvasion (LVSI) und Ki67 als prädiktive Faktoren der Lymphknotenmetastasierung beim primären low-grade serösen Ovarialkarzinom
- Analyse von Inzidenz und Lymphknotenbefallmuster bei Patientinnen mit primärem low-grade serösem Ovarialkarzinom
- Analyse von Überlebensraten und prognostischen Faktoren bei Patientinnen mit Rezidiv eines low-grade epithelialen Ovarialkarzinoms

2. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten

2.1 Operabilität und Chemotherapieansprechen beim fortgeschrittenen low-grade serösen Ovarialkarzinom. Metaanalyse der AGO Datenbank.

Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Heitz J, Traut A, Pfisterer J, du Bois A.
Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group Metadatabase. Gynecol Oncol 2016;140:457-62
DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.022

Das low-grade seröse Ovarialkarzinom (LGSOC) ist einer dieser Subtypen, bei dem aufgrund berichteter unterschiedlicher klinischer Effektivität, die Standard-Chemotherapie mit Platin und Taxan zunehmend in Frage gestellt wird.
Eine explorative Analyse von vier randomisierten klinischen Phase-III-Studien wurde durchgeführt. Die low-grade serösen Ovarialkarzinome wurden mit einer Kontrollgruppe mit fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom verglichen. Es wurden 145 (2.8%) low-grade seröse Ovarialkarzinome identifiziert. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei LGSOC Patientinnen nach Komplettresektion bei 85% (median 97 Monate, Spannweite 60 – 124 Monate) und bei Tumorrest >1 cm bei 32% (median 35 Monate, Spannweite 31 – 39 Monate) ($p<0.001$). Bezogen auf die progressionsfreie Überlebensrate wurden ebenfalls signifikante Unterschiede festgestellt ($p<0.001$). Ein ähnlicher Effekt wurde auch bei high-grade serösen Ovarialkarzinomen (HGSOC) je nach Resektionsstatus beobachtet.
Daraufhin wurden die progressionsfreie- und die Gesamtüberlebensrate bei LGSOC und HGSOC in Bezug auf den postoperativen Tumorrest analysiert und verglichen. Kein Unterschied wurde bei Patientinnen mit einem Tumorrest >1 cm (PFS 10.9% beim LGSOC vs. 5.6% beim HGSOC, $p=0.955$ und OS 32% beim LGSOC vs. 28% beim HGSOC, $p=0.813$) festgestellt. Signifikante Unterschiede in den Überlebensraten zwischen LGSOC und HGSOC sind aber sowohl bei Patientinnen mit kompletter Zytoreduktion als auch mit postoperativen Tumorrest von 1-10 mm bemerkbar. LGSOC Patientinnen zeigten nach kompletter Tumorresektion eine 5-Jahres-progressionsfreie

Überlebensrate von 63% und HGSOC Patientinnen nur von 30% (p<0.001). Gleichartige Effekte konnten bei der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 85% beim LGSOC (median 97 Monate) und von 61% beim HGSOC (median 72 Monate), (p=0.001) nachgewiesen werden. In den Gruppen mit Tumorrest von 1-10 mm lag das mediane progressionsfreie Überleben entsprechend bei 32 und 15 Monaten (p=0.04).

In beiden Gruppen wurde eine komplette primäre Zytoreduktion im Vergleich zu verbleibenden Tumorresten mit besserem progressionsfreiem- sowie Gesamtüberleben assoziiert (p>0.001). Dennoch macht sich auch hier der Einfluss der unterschiedlichen Tumorbiologien in den unterschiedlichen progressionsfreien- und Gesamtüberlebensraten bemerkbar. Die Unterschiede werden umso geringer je größer der Tumorrest nach der Primäroperation ist. Der Tumorrest scheint der stärkste negative prognostische Faktor zu sein, der sogar den histologischen Subtyp überschattet.

Die Subgruppe von 39 (24.1%) LGSOC Patientinnen mit postoperativen Tumorrest war am besten geeignet, um das Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilen zu können. Ein Ansprechen der Chemotherapie (Partialremission = PR oder Komplettremission = CR) wurde bei 10 (23.1%) dieser Patientinnen festgestellt. Bei 30 (76.9%) konnte kein Ansprechen (stabile Erkrankung = SD oder Progress der Erkrankung = PD) auf die Chemotherapie beobachtet werden. Die SD-Rate lag bei 69.2% und die PD-Rate bei 7.7% der Patientinnen mit Resttumor. Bei den durch match-pair Verfahren ausgewählten 80 Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom lag das Ansprechen (PR und CR) bei 90.1% (p<0,001). Von diesen wurde bei 67 (83.8%) Patientinnen eine Komplett- und bei 5 (6.3%) eine Partialremission erreicht (p<0.001).

Ein geringeres Ansprechen auf die Platin / Taxan- Chemotherapie wurde bei low-grade serösen fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen im Vergleich zu high-grade Subtyp beobachtet. Die operative Therapie zeigte jedoch einen ähnlichen Effekt auf die Prognose in beiden Subtypen. Beim HGSOC hängt die Prognose sowohl von der erfolgreichen Operation als auch von der Chemotherapie ab. Das LGSOC scheint dagegen deutlich mehr von der Operation zu profitieren und weniger von der Standard Chemotherapie. Wegen der günstigeren Prognose - trotz geringerer Remissionsrate unter

Chemotherapie - ist das Ansprechen, bzw. dessen Bedeutung bei low-grade serösen Ovarialkarzinomen neu zu definieren.

Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Heitz J, Traut A, Pfisterer J, du Bois A.
Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group Metadatabase.
Gynecol Oncol 2016;140:457-62.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.01.022

2.2 Ki67-Expression als Prädiktor des Chemotherapieansprechens beim low-grade serösen Ovarialkarzinom

Grabowski JP, Martinez-Vila C, Richter R, Taube E, Plett H, Braicu EI, Sehouli J

Ki67 expression as a predictor of chemotherapy outcome in low-grade serous ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2020; 30:498-503
DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000976

Low-grade seröse Ovarialkarzinome charakterisiert ein günstiger klinischer Verlauf trotz geringerer Ansprechrate auf die Chemotherapie. Diese Erfahrung basiert auf retrospektiven Analysen. Die Prädiktive Faktoren in Bezug auf das Ansprechen wurden bisher nicht untersucht. Die Expressionsrate von Ki67 wird als prognostischer Faktor in unterschiedlichen Krebserkrankungen betrachtet. Anhand der publizierten Daten fällt die mediane Ki67-Expressionsrate im Vergleich zum dem high-grade Subtypen geringer aus. Jedoch wurden innerhalb der LGSOC-Gruppe höhere Ki67-Werte mit schlechterer Prognose assoziiert [13]. Dessen Rolle als Prädiktor eines Chemotherapieansprechens wurde aber bisher nicht untersucht.

Patientinnen mit low-grade serösem Ovarialkarzinom und bekanntem Ki67-Wert wurden in der institutionellen Datenbank identifiziert. Die Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurvenanalyse wurde durchgeführt, um die cut-off Werte des Ki67 zu bestimmen und somit die Patientinnen mit und ohne Resttumor nach der Operation sowie zwischen Platinsensitivität und Platinresistenz unterscheiden zu können.

Insgesamt wurden 80 Patientinnen mit low-grade serösem Ovarialkarzinom in allen FIGO-Stadien identifiziert. 68 Patientinnen, bei denen der Ki67-Wert eruierbar war, wurden eingeschlossen. Alle Patientinnen wurden operiert, bei 15 (22.1%) konnte keine makroskopische Komplettremission bei der Primäroperation erreicht werden. 61 (89.7%) Patientinnen erhielten eine platinbasierte Chemotherapie. 50 (82.0%) von diesen wurden primär operiert und 11 (18.0%) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Intervalloperation.

Innerhalb von 54 Monaten medianer Beobachtungszeit wurde bei 34 (55.7%) Patientinnen ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms diagnostiziert, bei 43 innerhalb

von 6 Monaten nach der Chemotherapie und bei 11 später als 6 Monate.
Der cut-off Wert für Ki67 und Resttumor nach der Operation lag bei <3.6% vs. ≥ 3.6%. Patientinnen mit Ki67 ≥ 3.6% hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Tumorrest nach der Operation sowohl in der Uni- als auch in der Multivariatanalyse (OR 6.75, 95% KI, 1.39 – 32.87, p=0.018 / OR 8.1, 95% KI 1.45-45.18, p=0.017). Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Patientinnen im FIGO-Stadium III/IV gemacht (OR 7.48, 95% KI, 1.50 – 37.20, p=0.014 / OR 10.30, 95% KI, 1.70 – 62.39, p=0.011).
Der cut-off Wert für Ki67 und das therapiefreie Intervall (TFI) lag bei <3.6 versus ≥ 3.6%. Patientinnen mit Ki67 Expression <3.6% hatten signifikant häufiger TFI über 6 Monate in der Uni- und Multivariatanalyse (OR 13.9, 95% KI, 1.62 - 118.40, p=0.016 / OR 17.6, 95% KI, 1.56 - 197.52, p=0.020). Bei Patientinnen im FIGO-Stadium III/IV wurde der Effekt ebenso beobachtet (OR 15.33, 95% KI 1.78 – 132.44 p=0.013 / OR 27.08, 95% KI, 1.85 – 396.66, p=0.016).
Unter den 61 Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten hatten, wiesen 21 entweder einen Resttumor auf und/oder erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Somit war bei diesen Patientinnen das Ansprechen auf die Chemotherapie evaluierbar. 12 (57.1%) hatten entweder eine Komplett- oder eine Partialremission (CR = Komplettremission, PR = Partialremission) und 9 (42.9%) hatten eine stabile Erkrankung oder Progress der Erkrankung (SD = stabile Erkrankung, PR = Progress der Erkrankung). Der cut-off Wert für Ki67 lag für das Ansprechen bei <4.0% vs. ≥ 4.0%. Patientinnen mit Ki67 ≥ 4.0% hatten signifikant höhere Ansprechraten (CR und PR) in der Uni- und Multivariatanalyse (OR 38.5, 95% KI, 2.92 - 508.46, p=0.006 / OR 44.1, 95% KI, 2.36 - 825.17, p=0.011).
Im Rahmen dieses Projektes wurde auch die Präsenz von Hormonrezeptoren (Östrogen und Progesteron) und das Chemotherapieansprechen untersucht. 20 Patientinnen mit bekanntem Östrogen/Progesteron-Status, die entweder noch einen Resttumor nach der Primäroperation hatten oder sich in der Neoadjuvanz befanden, wurden identifiziert. Es wurde keine Korrelation zwischen Östrogen Rezeptor (cut-off ≥80% nach ROC Analyse) und Ansprechen in der Univariat- und Multivariatanalyse (OR 8.8, 95% KI, 0.77 – 100.26, p=0.080 / OR 15.2, 95% KI, 0.74 – 311.92, p=0.078) gefunden. Auch mit dem Progesteron-Rezeptor (cut-off ≥ 10% nach ROC Analyse) in der

Univariatanalyse wurde keine Korrelation festgestellt (OR 9.8, 95%KI 0.90 – 106.85, p=0.061). Ausschließlich in der Multivariatanalyse wurde eine solche Korrelation identifiziert (OR 20.68, 95% KI, 1.00 – 426.66, p=0.050).

Dieses ist nach unserer Kenntnis die erste Studie, in der die Korrelation zwischen Ki67-Expression und Resttumor-Risiko sowie Chemotherapieansprechen beim low-grade Ovarialkarzinom untersucht wurde. Unsere Daten - neben der Publikation von Sehouli et al. von 2019 [58] - zeigen Ki67 nicht nur als prognostischen sondern auch als auch prädiktiven Faktor für Operationsergebnis, Ansprechen auf die Chemotherapie und therapiefreies Intervall. Weitere prospektive Studien sollen geplant werden, um diese Effekte weiter zu untersuchen.

Grabowski JP, Martinez-Vila C, Richter R, Taube E, Plett H, Braicu EI, Sehouli J.
Ki67 expression as a predictor of chemotherapy outcome in low-grade serous ovarian cancer.
Int J Gynecol Cancer 2020; 30:498-503
DOI: 10.1136/ijgc-2019-000976

2.3 Lymphovaskuläre Rauminvasion und Ki67 als prädiktive Faktoren der Lymphknotenmetastasen beim primären low-grade serösen Ovarialkarzinom.

Grabowski JP, Glajzer J, Richter R, Plett H, Muallem MZ, Braicu EI, Taube E, Sehouli J

Lymphovascular space invasion and Ki67 as predictors of lymph-node metastasis in primary low-grade serous ovarian cancer.

Int J Gynecol Cancer. 2020 Oct 30:ijgc-2020-001950.
DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001950.

Die Inzidenz der Lymphknotenmetastasierung beim primären low-grade serösen Ovarialkarzinom fällt je nach Datenlage unterschiedlich aus [11, 16, 30]. Dennoch bleibt die Lymphadenektomie ein Bestandteil der operativen Therapie beim LGSOC. Eine niedrigere Ki67-Expression-Rate wurde bei den LGSOC berichtet. Lymphovaskulare Rauminvasion (lymphovascular space invasion = LVSI) wird mit einem erhöhten Risiko von lymphatischen Metastasen und schlechterem Überleben beim Ovarialkarzinom verbunden. Dennoch wurde weder die Ki67-Expression noch die Kombination von beiden Faktoren in der Prädiktion der Lymphknotenmetastasierung bisher untersucht.

Insgesamt wurden 109 Patientinnen mit primärem low-grade serösem Ovarialkarzinom in der Datenbank identifiziert und bei 61 (84.7%) davon die Daten zur Ki67-Expression sowie LVSI-Status, bei denen eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt worden ist, eruiert. Die lymphovaskuläre Rauminvasion ist mit einem erhöhten Risiko von Lymphknotenmetastasen assoziert (OR 12.78, 95% KI 3.15 – 51.81, $p<0.001$). In der multivariaten Analyse (Alter >65, Aszites >500ml, Peritonalkarzinomatose) konnte diese Beobachtung bestätigt werden (OR 35.11, 95% KI, 2.38 – 517.69, $p=0.010$). Eine höhere LVSI Präsenz wurde bei Patientinnen mit Ki67 ≥ 6% berichtet (OR 3.67, 95% KI, 1.26 – 10.64, $p=0.017$).

Es wurde keine Korrelation zwischen Ki67-Expression und Lymphknotenmetastasen registriert (OR 2.19, 95% KI, 0.76 – 6.26, $p=0.145$).

Dies ist nach unserer Kenntnis die erste Publikation, in der die Kombination von LVSI und Ki67-Expression in der Prädiktion von Lymphknotenmetastasen beim primären low-grade serösen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom

untersucht wurde. In fortgeschrittenen Stadien ist die Lymphadenektomie nur in wenigen Fällen notwendig. Dennoch ist diese Prozedur in frühen Stadien noch ein Standardverfahren. Die Korrelation von Lymphknotenmetastasen und LVSI-Präsenz sowie eine erhöhte Inzidenz von LVSI wenn Ki67 >6% ist, könnte die Identifikation von Risikopatientinnen präoperativ ermöglichen. Somit würde die Indikation zur Lymphadenektomie bei diesen Patientinnen gestärkt und andererseits bei Patientinnen ohne LVSI und Ki67 <6% der Verzicht auf diese Prozedur naheliegen. Obwohl die Datenlage vor allem wegen der Seltenheit von low-grade Karzinomen sehr spärlich ist, kann eine chirurgische Staging-Prozedur von fraglicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf, nicht die möglichen postoperativen Komplikationen rechtfertigen. Weitere prospektive Studien sollten zum LGSOC sowie zu den anderen Subtypen geplant werden, um die Relevanz der Kombination von LVSI mit Ki67 als Prädiktor der Lymphknotenmetastasierung zu überprüfen.

Grabowski JP, Glajzer J, Richter R, Plett H, Muallem MZ, Braicu EI, Taube E, Sehouli J.
Lymphovascular space invasion and Ki67 as predictors of lymph-node metastasis in primary low-grade serous ovarian cancer.
Int J Gynecol Cancer 2020 Oct 30:ijgc-2020-001950.
DOI: 10.1136/ijgc-2020-001950.

2.4 Inzidenz und Lymphknotenbefallmuster bei Patientinnen mit primärem low-grade serösem Ovarialkarzinom.

Wafa M, Braicu EI, Muallem MZ, Richter R, Taube E, Sehouli J*, **Grabowski JP*** (*shared authorship)

Incidence and pattern of spread of lymph nodes metastasis in patients with low-grade serous ovarian cancer. Anticancer Res 2019; 39:5617-5621
DOI: https://doi.org/10.21873/anticanres.13757

Die Inzidenz des Lymphknotenbefalls beim low-grade serösen Ovarialkarzinom bleibt umstritten. Auch wurde das Lymphknotenbefallsmuster bei diesen Patientinnen wenig untersucht.

Alle analysierten Patientinnen hatten eine systematische pelvine und para-aortale Lymphadenektomie erhalten (Resektion von Lymphknoten aus folgenden anatomischen Regionen: pelvin, beidseitig entlang der Arteria iliaca communis, der A. iliaca externa und interna und aus der Fossa obturatoria, paraaortal bis auf die Höhe der Nierengefäße, interaortocaval, paracaval).

Insgesamt konnten 80 Patientinnen mit low-grade serösem Ovarialkarzinom in unserer Institutsdatenbank identifiziert werden. Eingeschlossen werden konnten 37 Patientinnen mit der Primärdiagnose eines low-grade Ovarialkarzinoms, die auch eine primäre Operation mit systematischer Lymphknotenresektion erhalten hatten. Alle histopathologischen Befunde wurden im Institut für Pathologie der Charité in Bezug auf das zweistufige (two-tier) Graduierungskriterium (grading) revidiert.

Bei 27 (72.9%) Patientinnen wurden Lymphknotenmetastasen festgestellt. Die Mehrheit von diesen Patientinnen (24, 88.9%) hatte bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung (pT3 Status).

Im Median wurden 41 (Spannweite: 10 – 97) Lymphknoten entfernt. Davon waren es im Median 21 pelvine (Spannweite: 1 – 47) und 18 para-aortale Lymphknoten (Spannweite: 3 – 65). Ein isolierter pelviner Lymphknotenbefall wurde bei 8 (29.6%) und ein isolierter para-aortaler Lymphknotenbefall bei 3 (11.1%) Patientinnen berichtet. Gleichzeitiger Befall in beiden anatomischen Regionen wurde bei 15 (55.5%) Patientinnen festgestellt. Die häufigste Lokalisation der Lymphknotenmetastasen waren die rechte und die linke Fossa obturatoria-Region, entsprechend 37.9% und 29.7% der Patientinnen.

Es wurde kein Unterschied in den progressionsfreien Überlebensraten zwischen Patientinnen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen gefunden ($p>0.05$). Ebenso konnte kein Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p>0.05$) zwischen diesen Gruppen gezeigt werden.

Dieses ist nach unserer Kenntnis die erste und gleichzeitig die größte Analyse des Lymphknotenbefallsmusters und dessen prognostischem Wert beim low-grade serösen Ovarialkarzinom. Die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasierung bleibt zwar umstritten, sie scheinen allerdings anhand der aktuellen Daten keine Seltenheit beim low-grade serösen Ovarialkarzinom zu sein. Gleichwohl scheint die Hauptlokalisation des pelvinen Lymphknotenbefalls typisch für diesen histologischen Subtyp zu sein. Da sich keine Verschlechterung der Prognose durch die Lymphknotenmetastasierung zeigen lässt, muss der Sinn einer Resektion in Frage gestellt werden. Weitere prospektive, multizentrische Studien mit einem größeren Kollektiv sollten geplant werden.

Wafa M, Braicu EI, Muallem MZ, Richter R, Taube E, Sehouli J, Grabowski JP. Incidence and pattern of spread of lymph nodes metastasis in patients with low-grade serous ovarian cancer.
Anticancer Res 2019; 39:5617-5621
DOI: 10.21873/anticanres.13757

2.5 Überleben- und prognostische Faktoren bei Patientinnen mit Rezidiv eines low-grade epithelialen Ovarialkarzinoms: Analyse von fünf prospektiven Phase II/III klinischen Studien der NOGGO Metadatenbank.

Canaz E*, **Grabowski JP***, Richter R, Braicu EI, Chekerov R, J. Sehouli. (*shared authorship)

Survival and Prognostic Factors in Patients with Recurrent Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: An analysis of five prospective phase II/III trials of NOGGO metadata base. Gynecol Oncol 2019:154:539-546
DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.014

Die bisherige Datenlage zeigt eine günstigere Prognose der low-grade serösen Ovarialkarzinome im Vergleich zu den high-grade Subtypen. Es ist sehr wenig bekannt, wie sich die prognostischen Unterschiede zwischen den beiden Subtypen hinsichtlich der Art des Rezidivs (Platinsensitivität vs. Platinresistenz) und weiterer Subtypisierungen (serös vs. non-serös) erklären.

In diese explorative Analyse aus der Datenbank der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) wurden fünf randomisierte Phase II/III Studien eingeschlossen. Im Rahmen dieser klinischen Studien wurden unterschiedliche Chemotherapieregime beim rezidivierenden Ovarialkarzinom verglichen. Es wurden ausschließlich Patientinnen mit erstem Rezidiv eingeschlossen. Ferner wurden die Patientinnen anhand des Grading getrennt: low-grade (G1) und high-grade (G2-3). Folgende Kriterien wurden zwischen den beiden Subgruppen verglichen: Alter, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)- Status, FIGO Stadium, Aszites, histologischer Subtyp (serös vs. nicht-serös), Platinsensitivität vs. Platinresistenz (Rezidiv >6 vs. <6 Monate nach der letzten platinhaltigen Chemotherapie), Tumorrest nach der Rezidivoperation und abgeschlossenen Chemotherapiezyklen der Rezidivtherapie.

Insgesamt konnten 1050 Patientinnen mit erstem Rezidiv und kompletten histologischen Befunden sowie Verlaufskontrolle in der NOGGO Datenbank identifiziert und eingeschlossen werden. 42 (4%) hatten ein low-grade und 1008 (96%) ein high-grade Ovarialkarzinom. Patientinnen mit low-grade Ovarialkarzinom waren durchschnittlich jünger als die mit high-grade Subtyp (Median 56 vs. 62 Jahre, p=0.02). Bei den high-grade Ovarialkarzinomen war

die Frequenz des serösen Subtyps signifikant höher als bei low-grade Ovarialkarzinomen (p<0.001). Darüber hinaus wurden die high-grade Subtypen deutlich häufiger in einem fortgeschrittenem FIGO III/IV Stadium diagnostiziert (p<0.001). Die klinischen Charakteristika des Rezidivs waren ähnlich bei beiden Subtypen. Die Mehrheit der Patientinnen hatten ein platinsensitives Rezidiv, die Komplettresektionsrate war vergleichbar (38.1% vs. 48.3% bei low- und high-grade Subtypen, p=0.62). Die mediane Anzahl an abgeschlossenen Chemotherapiezyklen der Rezidivtherapie lag bei beiden Subtypen bei 6 (p=0.23). Auch wurde kein Unterschied im ECOG-Status (p=0.07) sowie im Aszitesvorkommen (p=0.18) festgestellt.

Die mediane Beobachtungszeit betrug 14.5 Monate (Spannweite: 0 – 79 Monate) in der Gesamtstudienpopulation. Das Gesamtüberleben lag bei 18.9 Monaten (95% KI, 17.2 - 20.5 Monate) und das progressionsfreie Überleben bei 7.6 Monaten (95% KI, 7.1 - 8.0 Monate). Bei Patientinnen mit erstem Rezidiv des low- und high-grade Ovarialkarzinoms lagen die Überlebenszeiten entsprechend hinsichtlich Gesamtüberleben bei 24.0 (95% KI, 14.3 - 33.6 Monate) und 18.6 Monaten (95% KI, 16.8 - 20.3 Monate) (p=0.02) sowie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben bei 8.1 Monaten (95% KI, 6.2 - 9.9 Monate) und 7.6 Monaten (95% KI, 7.1 - 8.0 Monate) (p=0.23).

Bei Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv wurde weder im progressionsfreien Überleben noch im Gesamtüberleben ein Unterschied zwischen low- und high-grade Karzinomen festgestellt (PFS: 8.7 Monate, 95% KI, 6.7 - 10.6 Monate vs. 9.7 Monate 95% KI, 9.1 - 10.2 Monate, p=0.70; OS: 23.9 Monate 95% KI, 17.5 - 30.2 Monate vs. 24.8 Monate 95% KI, 22.6 - 26.9 Monate, p=0.9).

In der platinresistenten Situation war das progressionsfreie Überleben signifikant länger bei Patientinnen mit low-grade Subtyp: 7.6 Monate (95% KI, 6.8 - 8.3 Monate) vs. 3.6 Monate (95% KI, 3.0 - 4.1 Monate) (p=0.03). Ebenso war das Gesamtüberleben signifikant länger, nämlich bei 41.9 Monaten (95% KI, 10.7 - 73.0 Monate] vs. 9.5 Monate (95% KI, 8.1 - 10.8 Monate) (p=0.002).

Bei Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom waren progressionsfreies- und Gesamtüberleben deutlich länger beim low-grade Subtyp im Vergleich zum high-grade Subtyp: PFS 11.3 Monate (95% KI, 7.6 - 14.9 Monate) vs. 7.7 Monate (95% KI, 7.2 - 8.1 Monate) (p=0.002) und OS 41.9 Monate (95% KI,

19.5 - 64.2 Monate) vs. 19.5 Monate (95% KI, 17.5 - 21.4 Monate) (p=0.01). Bei den non-serösen wurde zwar ein etwas besseres PFS beim low-grade Ovarialkarzinom festgestellt (p=0.046), jedoch war hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Unterschied festzustellen (p=0.90).

Unter den Patientinnen mit low-grade serösem vs. nicht-serösem Subtyp wurden Unterschiede im progressionsfreien- und im Gesamtüberleben identifiziert. Die nicht-serösen hatten im Vergleich zum serösen Subtypen ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben von 2.8 Monaten (95% KI, 1.4 - 4.1 Monate) vs. 11.3 Monate (95% KI, 7.6 - 14.9 Monate), (p=0.004) und auch ein kürzeres Gesamtüberleben von 20.7 Monaten (95% KI, 11.0 - 30.3 Monate) vs. 41.9 Monate (95% KI, 19.5 - 64.2 Monate), (p=0.059).

Im Vergleich zwischen platinsensiblem und platinresistentem low-grade Ovarialkarzinomrezidiv wurden keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf progressionsfreies- und Gesamtüberleben identifiziert (p=0.91 und p=0.25). Betrachtet man ausschließlich den serösen Subtyp wurden ebenso keine Unterschiede im progressionsfreien- und Gesamtüberleben berichtet (p=0.69 und p=0.1).

In der multivariaten Analyse wurden Aszites (HR 3.92, 1.53-10.01, p=0.004) und Tumorrest (HR 5.92, 1.17-29.89) (p=0.03) nach der Rezidivoperation als unabhängige Faktoren, assoziiert mit schlechterem progressionsfreien Überleben, identifiziert.

Zusammenfassend haben die Platinsensitivität und Platinresistenz keinen prognostischen Wert beim low-grade Ovarialkarzinom. Diese Beobachtung verlangt nach einer neuen Definition des Ansprechens auf die Therapie bzw. nach einer Umbenennung in „therapiefreies Intervall“ beim low-grade Subtyp. Unabhängig vom Platinansprechen zeigen low-grade seröse Ovarialkarzinome eine deutlich bessere Prognose als der non-seröse Subtyp. Darüberhinaus bleiben operative Therapie und Komplettresektion auch bei der Rezidivoperation eine effektive Therapieoption sowie ein unabhängiger prognostischer Faktor beim low-grade Ovarialkarzinom. Weitere prospektive Studien zu diesen Themen sollten unbedingt folgen.

Canaz E, Grabowski JP, Richter R, Braicu EI, Chekerov R, J. Sehouli.
Survival and Prognostic Factors in Patients with Recurrent Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: An analysis of five prospective phase II/III trials of NOGGO metadata base.
Gynecol Oncol 2019:154:539-546
DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.06.014

3. Diskussion

3.1 Operative Therapie

Die Operation bleibt der Grundpfeiler der Therapie bei einem primären Ovarialkarzinom. Auch die Datenlage bezüglich der Bedeutung der operativen Therapie des Rezidivs nimmt ständig zu und zeigt diese Methode als effektiv [45, 46, 47]. In Bezug auf die primären low-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonalkarzinome wurde in unserer Studie ebenso einen Vorteil der Komplettresektion gegenüber einem verbleibenden Tumorrest gezeigt. Die Patientinnen ohne Residuen des Tumors hatten deutlich längere progressionsfreie Überlebensraten im Vergleich zu denen mit Tumorrest von >1cm und auch zu denen mit Tumorrest 1-10mm. Über eine hohe Rate an Komplettresektionen von >50% der Eingriffe wurde ebenfalls berichtet. Dieses wurde trotz des Einschlusses von Patientinnen im fortgeschrittenen FIGO-Stadium und trotz der Multizentrität der Studie und somit also auch der unterschiedlichen chirurgischen Standards der teilnehmenden Zentren erreicht. In einem im Jahr 2017 veröffentlichen Artikel haben Fader et al. den Effekt der primären Zytoreduktion und anschließender endokriner Therapie analysiert [83]. Bei über 85% von 27 Patientinnen mit primärem fortgeschrittenem low-grade Ovarialkarzinom konnte komplette makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Dennoch wurden in der Studie die unterschiedlichen operativen Ergebnisse (Tumorrest 0 cm vs. > 0 cm) und deren Auswirkungen auf die Prognose nicht verglichen. Der primäre Endpunkt war der Vergleich zwischen anschließender Chemotherapie gegenüber alleiniger anschließender endokriner Therapie. Diese Daten zeigen zwar den Vorteil einer endokrinen Therapie gegenüber der Chemotherapie, allerdings kann bei einer hohen Rate an Komplettresektionen die Bedeutung einer Operation gar nicht überschätzt werden [83]. Trotzdem bleibt unsere Publikation von 2016 mit über 140 eingeschlossenen Patientinnen die größte Veröffentlichung zur Operabilität und deren Effektivität beim low-grade Ovarial-, Tuben-, und Peritonealkarzinom. Diese Datenlage unterstützt die Operation beim primären low-grade Ovarialkarzinom als Therapie der Wahl und unverzichtbar, um die Prognose der Patientinnen zu verbessern.

Der Nutzen einer Lymphknotenresektion beim Ovarialkarzinom wurde in den letzten Jahren viel diskutiert. Seit der Veröffentlichung der LION-Daten auf dem Amerikanischem Krebskongress (ASCO – American Society of Clinical Oncology) im Jahr 2017 wird die Lymphknotenresektion bei makroskopischer Unauffälligkeit beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht mehr empfohlen [21, 84]. Somit ist die Frage der Indikation zur Lymphadenektomie beim Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB – IV eigentlich beantwortet. Allerdings wurde in der LION-Studie keine Differenzierung in low- und high-grade Subtypen vorgenommen, sodass diese Frage für das LGSOC noch nicht endgültig beantwortet ist. Wichtiger noch erscheint die Frage nach dem Sinn der Lymphknotenentfernung beim frühen Ovarialkarzinom. Die Datenlage beim low-grade Ovarialkarzinom ist bisher äußerst lückenhaft und rein retrospektiv. Der Grund liegt in der Seltenheit des low-grade Subtyps. Zudem dient die Indikation zur Lymphadenektomie in frühen Stadien der Vervollständigung des Stagings, weil radiologische Untersuchungen nicht aussagekräftig genug sind und auch zur Einschätzung der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie. Bei diesen Patientinnen stellt ein solche ausgedehnte operative Prozedur ein deutliches Risiko für post-operative Komplikationen wie Lymphozele oder Lymphödeme sowie deren Folgen dar. Insbesondere beim low-grade Ovarialkarzinom mit einem niedrigen Risiko für einen Lymphknotenbefall laut bisheriger Datenlage ist die Beantwortung der Frage von großer Bedeutung [27, 30, 85]. Die verfügbaren Daten konnten bisher auch keinen Vorteil in Bezug auf die Prognose bei Patientinnen nach Lymphadenektomie zeigen. Somit bleibt die Indikation zu dieser Prozedur fraglich.

Die Bearbeitung von Themen wie Lymphknotenbefallmuster und Prädiktive Faktoren für eine lymphatische Metastasierung sind von große Bedeutung für die Lösung des Problems. Anhand des Lymphknotenbefallmusters könnte die anatomische Ausbreitung besser definiert werden [85] und potentiell zur Entwicklung einer Wächterlymphknoten-Strategie führen. Anhand der prädiktiven Faktoren wie LVSI-Status und Ki67 könnte die potentielle Risikogruppe identifiziert werden. Zur Diagnosestellung eines frühen Ovarialkarzinoms führt in der Regel eine Bauchspiegelung mit Entfernung eines verdächtigen Adnexbefundes. Somit ist die Bestimmung des LVSI-Status sowie der Ki67-Expression einfach und frühzeitig möglich und könnte ggf.

weitere operative Schritte beeinflussen. Die statistisch signifikante Assoziation zwischen LVSI-Status und Lymphknotenmetastasen könnte in einigen Fällen zur Vermeidung der operativen Lymphknotenentfernung führen. Somit könnte die Vermeidung der aktuellen Standard-Lymphknotenresektion beim frühen low-grade Ovarialkarzinom ohne LVSI-Präsenz einigen Patientinnen mögliche Komplikationen ohne prognostischen Nachteil ersparen. Im Hinblick auf die Korrektur des FIGO-Stadiums („upstaging“) durch die Ermittlung der Lymphknotenmetastasen und somit die Indikation zur adjuvanten Therapie sollte das Thema weiter verfolgt werden, um die Gruppe mit einem hohem Risiko einer lymphatischen Metastasierung genauer identifizieren zu können. Bei den fortgeschrittenen Stadien zeigte eine vor kurzem publizierte Studie eine negative Korrelation zwischen Lymphknotenmetastasen und Prognose [86]. Eine statistisch schlechtere Prognose wurde bei Patientinnen im Stadium FIGO IIIA, IIIB, IIIC und Lymphknotenratio (Anzahl der befallenen Lymphknoten geteilt durch die Anzahl der entfernten Lymphknoten) von über 0.09 berichtet [86]. Insbesondere im Hinblick auf die Ergebnisse der LION (Lymphadenectomy in ovarian neoplasms) Studie [84] muss das Thema beim low-grade Ovarialkarzinom erneut evaluiert werden. In dem Fall könnte der LVSI-Status und die Ki67-Expression ebenso als ein einfaches und effektives prädiktives Instrument der Lymphknotenmetastasierung dienen. Weitere prospektive Studien zu diesem Thema sollen deshalb geplant werden.

Wir haben keine negative Korrelation zwischen LVSI-Status und Prognose gefunden. Dennoch wurde in anderen Studien LVSI-Präsenz als ein negativer prädiktiver Faktor für ein schlechteres progressionsfreies Überleben (5-Jahres Rate 21.0% vs 35.7%, HR 1.57, 95% KI, 1.06 - 2.34, $p = 0.026$) berichtet [75]. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch von Aslan et al. beschrieben [86]. Die prognostischen Unterschiede benötigen weitere Untersuchungen in prospektiven Studien beim low-grade Ovarialkarzinom. Diese negative Korrelation scheint ein zusätzliches Argument in Bezug auf die Diskussion um die Lymphknotenresektion darzustellen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Suche nach prädiktiven Faktoren, um die Patientinnen mit erhöhtem Risiko frühzeitig identifizieren und einer Lymphknotenresektion zuführen zu können. Weitere prospektive, multizentrische Studien zu diesem Thema sollten auch unabhängig vom Subtyp beim frühem Ovarialkarzinom folgen.

3.2 Systemische Therapie des low-grade Ovarialkarzinoms

Die low-grade Ovarialkarzinome gelten im Vergleich zu den high-grade Subtypen grundsätzlich als weniger chemotherapiesensibel [16, 87, 88, 89]. Schmeler et al. haben über 4% Komplettremissionen und 88% stabile Erkrankungen bei 25 low-grade serösen Ovarialkarzinompatientinnen nach neoadujvanter Chemotherapie berichtet [88]. In der Rezidivsituation wurde eine Gesamtansprechrate von 25% auf eine Chemotherapie gezeigt [89]. Gleichzeitig haben die Autoren über eine Progressionsrate von 50% berichtet [89]. In einer weiteren Publikation wurde eine Ansprechrate von 3.7% nach RECIST- (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien festgestellt [87]. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen platinsensibler und platinresistenter Erkrankung [87]. In den zitierten Studien wurden kleinere Gruppen aus verschiedenen Instituten analysiert und ausgewertet. Im Vergleich zeigt die bei uns durchgeführte Analyse mit einer Gesamtansprechrate von 23.1% mit Abstand eine der höchsten Ansprechraten im Vergleich zu den Daten aus anderen Studien. Zwar handelt es sich um eine retrospektive Studie, basierte aber gleichwohl auf der bisher größten Kohorte von Patientinnen mit einem low-grade Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinom. In ihr wurde ein direkter Vergleich der Chemotherapieansprechraten zwischen low- und high-grade Subtyp vorgenommen. Das Ergebnis bedeutet nicht, dass die low-grade Ovarialkarzinome überhaupt nicht auf eine Chemotherapie ansprechen. Die nahezu 25%ige Ansprechrate lässt eine Gruppe herauskristallisieren, bei der ein Effekt einer Chemotherapie festgestellt wurde. Diese Patientinnen vorab zu identifizieren wäre zukünftig - insbesondere beim Einsatz von alternativen, nicht-zytostatischen Substanzen - essentiell.

Die Ki67-Expression wurde als prädiktiver Faktor einer Komplettresektion beim primären low-grade Ovarialkarzinom aufgezeigt. Darüber hinaus hängen Ansprechen auf die Chemotherapie sowie therapiefreies Intervall mit der Ki67-Expressionsrate zusammen. Eine Ki67-Expression von >4% wurde in unserer Analyse mit einer höheren Ansprechrate assoziiert. Aus diesen Gründen sind weitere prospektive und multizentrische Studien wünschenswert, ebenso wie die Suche nach wirksamen neuen Substanzen.

Nicht-zytostatische Substanzen sind bereits im Einsatz in der Therapie des low-

grade Ovarialkarzinoms. Dazu gehören das Bevacizumab sowie die endokrinen Therapien. Die Hinzunahme von Bevacizumab zur Chemotherapie beim primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom zeigte eine Verbesserung der progressionsfreien Überlebensrate [39, 40]. In die Subanalyse der ICON7-Studie wurden 80 Patientinnen mit fortgeschrittenem low-grade Ovarialkarzinom eingeschlossen. Es wurde trotz fehlender statistischer Signifikanz eine positive Tendenz in Bezug auf die Prognose durch Hinzunahme von Bevacizumab in dieser Gruppe verzeichnet (HR 0.78, 95% KI, 0.31 – 1.97, p=0.07) [90]. In einer weiteren Studie berichteten Grisham et al. von einer erhöhten Ansprechrate (55%) auf die Chemotherapie durch Hinzunahme von Bevacizumab [91]. Ähnliche Beobachtungen assoziiert mit der Hinzunahme von Bevacizumab wurden auch beim Rezidiv des low-grade Ovarialkarzinoms festgestellt [92, 93]. Schmeler et al. zeigten eine 38.5%ige Partialansprechrate bei Patientinnen, die den VEGF-Inhibitor erhalten hatten [92]. Eine weitere Studie von Dalton et al. bestätigte diese Feststellung. Bei den 40 eingeschlossenen Patientinnen verbesserte sich die Gesamtansprechrate auf 47.5% durch die Hinzunahme von Bevacizumab (progressionfreie Überlebensrate 10.2 Monate, 95% KI, 7.9-14.4 Monate) [93]. Die Anzahl von Studien die sich mit zytostatikafreien Therapien beschäftigt nimmt immer mehr zu. In diesem Zusammenhang wurden auch erste Publikationen zur Effektivität von Bevacizumab-Monotherapie beim low-grade Ovarialkarzinom veröffentlicht [91, 94]. Grisham et al. zeigten ein Gesamtansprechen von 55% auf Bevacizumab beim low-grade serösem Ovarialkarzinom [91]. Rose et al. berichteten über ein medianes progressionsfreies Überleben von 48 Monaten (Spannweite: 5 - 123+ Monate) bei LGSOC-Patientinnen, die Bevacizumab erhalten hatten [94]. Beide Arbeiten enthalten vielversprechende Hinweise zur Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überleben durch den Einsatz von Bevacizumab.

Eine weitere interessante Therapiemöglichkeit bei low-grade Ovarialkarzinomen stellen die endokrinen Therapien dar. Anhand der bisherigen Daten ist bei der Mehrheit der low-grade Ovarialkarzinome eine Expression von Östrogen-/Progesteron-Rezeptoren vorhanden [13]. Die bisher größte retrospektive Analyse von Gershenson et al. zeigt einen Vorteil von endokriner Erhaltungstherapie im Vergleich zu keiner solchen Therapie beim

primären low-grade Ovarialkarzinom [41]. Auch über den Einsatz von endokrinen Therapien anstelle Chemotherapie wurde berichtet. Obwohl die mediane Beobachtungszeit in Bezug auf progressionsfreie- und Gesamtüberlebensraten bisher nicht erreicht wurde, wurde von einer positiven prognostischen Tendenz bei Patientinnen mit einer hohen ER/PR-Rezeptorenexpression und endokriner Erhaltungstherapie berichtet [41].
Eine zuletzt viel analysierte Substanzgruppe beim low-grade Ovarialkarzinom sind die MEK-Inhibitoren. Eine auf dem Europäischen Krebskongress im Jahr 2019 präsentierte Studie von Gershenson et al., zeigt eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch den Einsatz des MEK-Inhibitors Trametinib im Vergleich zu einer Standardtherapie (Letrozol, Caelyx® q28d, Taxol® q1w, Tamoxifen oder Topotecan d1,8,15 q28d) [53]. Bei 260 Patientinnen mit rezidivierendem oder progredientem low-grade Ovarialkarzinom konnte ein progressionsfreies Überleben von 13.0 vs. 7.2 Monaten zugunsten von Patientinnen unter Trametinib gezeigt werden (HR 0.48, 95% KI, 0.36-0.64, $p<0.0001$). Auch die Gesamtansprechrate konnte durch den Einsatz von MEK-Inhibitoren verbessert werden (26.2% vs. 6.2%, OR 5.40, 95% KI, 2.39-12.21, $p<0.0001$). Eine weitere Option aus der Gruppe der MEK-Inhibitoren wurde zuletzt von Grisham et al. im Jahr 2019 präsentiert [95, 96]. Hier wurde Binimetinib in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht. Insgesamt wurden 303 Patientinnen eingeschlossen. Obwohl kein Unterschied im progressionsfreien Überleben berichtet wurde (Median 9.1 Monate 95% KI, 7.3 - 11.3 vs. 10.6 Monate 95% KI, 9.2 -14.5; HR 1.21, 0.79 - 1.86), konnte eine höhere Gesamtansprechrate (Komplett- und Partialremission) von 16% vs. 13% gezeigt werden. Darüberhinaus verlängerte sich auch die Dauer des Ansprechens auf die Therapie unter Binimetinib (Median 8.1 vs. 6.7 Monate). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens bot der MEK-Inhibitor einen Vorteil (Median 25.3 vs. 20.8 Monate). Obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, ist eine Aktivität des MEK-Inhibitors gezeigt worden und begründet somit die Notwendigkeit weiterer Studien beim low-grade Ovarialkarzinom. In den letzten Jahren wurden mehrere Substanzen beim high-grade Ovarialkarzinom zugelassen. Mit diesen vorgenannten Substanzen sind auch weitere und neue Therapieoptionen beim low-grade Ovarialkarzinom zu erwarten.

3.3 Weitere Aspekte

Die fehlende Therapiemöglichkeiten beim low-grade serösen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom fordern weitere Analysen um neue Behandlungsansätze identifizieren zu können [97]. Dabei spielen die molekulargenetischen Untersuchungen zunehmend eine entscheidende Rolle. In dieser kürzlich publizierten Studie, wurden bei 71 Patientinnen jeweils 127 Gene untersucht um die LGSOC besser charakterisieren zu können. Als potentiell therapierelevante Ziele wurden u.a. KRAS/BRAF-Mutationen (MEK-Inhibitoren), CDKN2A-Abberation (CDK4/6-Inhibitoren) und HRD (PARP-Inhibitoren) identifiziert. Diese Studie ermöglicht uns, diesen Subtyp besser beschreiben und verstehen zu können, jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig. Die Heterogenität des LGSOC scheint einerseits ein Hindernis darzustellen, jedoch eröffnen sich dadurch auch andererseits über den Einsatz von molekulargenetischen Untersuchungen viele weitere greifbare Therapiemöglichkeiten. In Anbetracht der fehlenden neuen Zulassungen wäre dies eine bedeutende Verbesserung und Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen mit LGSOC. In vielen Fällen könnte dank der modernen diagnostischen Möglichkeiten auf die toxische und doch wenig effektive Chemotherapie verzichtet werden. In dieser Richtung sollten weitere Studien geplant werden.

Weitere wichtige Aspekte bilden die Erwartungen der Patientinnen, und deren Lebensqualität sowie die Nachsorge und Kontrolle während der Erhaltungstherapien [98, 99, 100]. Die Datenlage zu dieser wichtigen Thematik wird kontinuierlich erweitert und gewinnt an Bedeutung als relevanter Faktor für den Erfolg der Therapie. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich ein großes Interesse der Patientinnen an der Aufklärung über die Therapieoptionen und an Informationen über Nebenwirkungen feststellen [98]. Akzeptanz, Bereitschaft und Adhärenz der Patientinnen steigen je mehr sie in die Behandlungsprozesse eingebunden werden. Dies konnte am Beispiel der Erhaltungstherapien, während der die Patientinnen über einen längeren Zeitraum begleitet wurden, beobachtet werden [99, 100]. Insbesondere die Aufklärung über Therapieziele und prognostische Faktoren spielen dabei eine essentielle Rolle. Dies wurde nicht nur aus Sicht der Patientinnen sondern auch

aus dem Dialog zwischen medizinischem Fachpersonal und Betroffenen berichtet [100]. Die erwähnten Studien aus der NOGGO-Expression Studienreihe liefern eine sehr gute Basis für weitere Analysen. Aufgrund der klinischen Einzigartigkeit des low-grade serösen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinoms müssen diese Themen spezifisch für diese Gruppe untersucht werden.

4. Zusammenfassung

Der low-grade Subtyp gehört zwar zur Minderheit der Ovarialkarzinome, und stellt aber auf Grund seiner spezifischen Eigenschaften und fehlender neuer Therapieoptionen eine große klinische Herausforderung dar. Wegen der Seltenheit sind Studien nur schwer durchführbar, sodass jegliche wissenschaftliche Veröffentlichung zu diesem Thema einen großen Wert hat. Mit den in dieser Habilitationsschrift präsentierten Arbeiten konnten weitere Informationen zu Operationseffektivität und Lymphknotenbefallmuster sowie dessen Prädiktion geschaffen werden. Darüber hinaus wurde die Problematik des Chemotherapieansprechens der Subgruppe und dessen Prädiktion sowie des Rezidivverhaltens der low-grade Ovarialkarzinome herausgearbeitet. Diese Arbeit wird zukünftig wissenschaftlich mit bereits begonnenen und geplanten prospektiven Studien von uns fortgeführt.

5. Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. "Cancer statistics, 2015." CA Cancer J Clin 2015; 65:5-29
2. Krebs in Deutschland: Eierstöcke (Accessed June 27 2018 at https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c56_eierstoecke.pdf?__blob=publicationFile)
3. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am. J. Surg. Pathol. 2004; 28:496–504.
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 3.0 – Januar 2019) AWMF-Registernummer: 032/035OL.
5. Grabowski JP, Sehouli J. Current management of ovarian cancer. Minerva Med. 2015; 106:151-6
6. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. Gynecol Oncol 2016; 143: 433–438.
7. Russell Vang MD, Ie-Ming Shih MD PhD, and Robert J. Kurman MD. Ovarian Low-grade and High-grade Serous Carcinoma Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems. Adv Anat Pathol. 2009; 5:267-82
8. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology Ann Oncol. 2012 Sep;23 Suppl 10:x111-7
9. Plaxe SC. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:459
10. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, Schildkraut JM, Doherty JA. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. J Natl Cancer Inst 2019; 111:60-68
11. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Clemmer JT, Birrer M, Schorge JO, Del Carmen MG, Rauh-Hain JA. Outcomes of women with high-grade and low-grade advanced-stage serous epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2017; 129:439-447

12. Wong KK, Lu KH, Malpica A, Bodurka DC, Shvartsman HS, Schmandt RE, Thornton AD, Deavers MT, Silva EG, Gershenson DM. Significantly greater expression of ER, PR, and ECAD in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinoma as revealed by immunohistochemical analysis. Int J Gynecol Pathol 2007; 26:404–409
13. Sehouli J, Braicu EI, Richter R, Denkert C, Jank P, Jurmeister PS, Kunze CA, Budczies J, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, Traut A, Grabowski J, Taube E, Plett H. Prognostic significance of Ki-67 levels and hormone receptor expression in low-grade seros ovarian carcinoma: an investigation of the tumor bank ovarían cáncer network. Hum Pathol 2019; 85:299-308
14. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernards SS, Casadei S, Yi Q, Burger RA, Chan JK, Davidson SA, Mannel RS, DiSilvestro PA, Lankes HA, Ramirez NC, King MC, Swisher EM, Birrer MJ. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol 2016; 2:482–490
15. Fader AN, Java J, Ueda S, Bristow RE, Armstrong DK, Bookman MA, Gershenson DM. Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 2013; 122:225-232
16. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, Deavers MT, Silva EG, Bodurka DC, Clinical behaviour of stage II-IV low-grade serous carcinoma oft he ovary. Obstet Gynecol 2006;108:361-368
17. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975; 42:101-104
18. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1992; 47:159-166
19. 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; 15:1234-44

20. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland – Dritte Stufe der Qualitätssicherungserhebung QS-OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission OVAR. Frauenarzt 2009; 9:742-51
21. 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
22. Diaz-Padilla I, Malpica AL, Minig L, Chiva LM, Gershenson DM, Gonzalez-Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. Gynecol Oncol. 2012; 126:279-85
23. Della Pepa C, Tonini G, Santini D, Losito S, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Gargiulo P, Pignata S. Low Grade Serous Ovarian Carcinoma: from the molecular characterization to the best therapeutic strategy. Cancer Treat Rev. 2015; 41:136-43
24. Romero I, Sun CC, Wong KK, Bast RC Jr, Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma: new concepts and emerging therapies. Gynecol Oncol. 2013; 130:660-6
25. Groen RS, Gershenson DM, Fader AN. Updates and emerging therapies for rare epithelial ovarian cancers: one size no longer fits all. Gynecol Oncol. 2015; 136:373-83
26. Chen M, Jin Y, Bi Y, Yin J, Wang Y, Pan L. A survival analysis comparing women with ovarian low-grade serous carcinoma to those with high-grade histology. Oncol. Targets Ther. 2014; 7:1891–1899
27. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, Tanimoto H, Noma J, Hayase R, Murakami A, Fujimoto H, Kanamori Y, Kitada F, Shitsukawa K, Nagaji M, Minagawa Y, Fujiwara M, Kigawa J. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. Int J Clin Oncol. 2013; 18:1107-13

28. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol. 2010; 28:1733-9.
29. Heitz F, Harter P, Ataseven B. Stage- and histologic subtype-dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2018; 25:2053-2059
30. Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A,.Dowdy SC, Kalogera E, Zapardiel I, Lindemann K, Harter P, Scambia G, Petrillo M,Zorrero C, Zanagnolo V, Ca´rdenas Rebollo JM, du Bois A, Fotopoulou C. Patterns of lymph node metastases in apparent stage I low-grade epithelial ovarian cancer: a multicenter study. Ann Surg Oncol 2017; 24:2720–2726.
31. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience and outcome in ovarian cancer: a systematic review. Gynecol Oncol 2009; 112:422-36
32. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S, Lissoni A, Swart AM. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy In ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003; 95:105-12
33. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM Torri V, Williams C, Lissoni A, Bonazzi C. International collaborative ovarian neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:125-32
34. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, Rose GS, Spirtos NM. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006; 102:432-9
35. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog JH, Kapp DS, Bell J. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women

with early-stage high risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2010;116:301-6

36. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1320-9
37. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003; 21:3194-200
38. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzales-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv259
39. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365:2484-96
40. Burger RA, Brady MF, Bookmann MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365:2473-83
41. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. J Clin Oncol 2017; 35:1103-1111
42. Sehouli J, Grabowski JP. Surgery for recurrent ovarian cancer: options and limits. Best Pract Rex Clin Obstet Gyneacol 2017; 41:88-95
43. Sehouli J, Grabowski JP. Surgery in recurrent ovarian cancer. Cancer 2019;125 Suppl 24:4598-4601

44. Glajzer J, Grabowski JP, Sehouli J, Pfisterer J. Recurrent treatment in ovarian cancer patients: what are the best regimens and ordert hey should be given? Curr Treat Options Oncol. 2020; 21:49
45. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Munstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006; 13:1702-10
46. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, Poelcher M, Wimberger P, Ortmann O, Canzler U, Richter B, Wagner U, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Meier W, Huober J, Fink D, Schroeder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, du Bois A. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis oft he DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2009; 15:1324-30
47. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Pölcher 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
48. du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Pernille TJ, Salle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghami S, Reinthaller A, Harter P, Sehouli. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. ASCO 2017. J Clin Oncol 2017; 35: Abstr. 5501
49. du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghami S, Reinthaller A, Harter P. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary

cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. J Clin Oncol 2020; 38, no. 15_suppl

50. Muallem MZ, Gasimli K, Richter R, Almuheimid J, Nasser S, Braicu IE, Sehouli J. AGO Score as a predictor of surgical outcome at secondary cytoreduction in patients with ovarian cancer. Anticancer Res. 2015; 35:3423-9
51. 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
52. 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; 32:1032-8
53. Gershenson DM, Miller A, Brady W, Paul J, Carty K, Rodgers W, Millan D, Coleman RL, Moore KN, Banerjee S, Connolly K, Secord AA, O'Malley DM, Dorigo O, Gaillard S, Gabra H, Hanjani P, Huang H, Wenzel L, Gourley C. A Randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer. Annals of Oncology 2019;30 (suppl_5): v851-v934
54. Verheijen R, Kuijpers HJ, Schlingemann RO, Boehmer AL, van Driel R, Brakenhoff GJ, Ramaekers FC. Ki-67 detects a nuclear matrix-associated proliferation-related antigen. I. Intracellular localization during interphase. J Cell Sci 1989; 92:123-30
55. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 2000; 182:311–322
56. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101:736–50

57. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, Maffini F, Maiorano E, Colleoni M, Price KN, Golouh R, Perin T, Brown RW, Kovacs A, Pillay K, Ohlschlegel C, Gusterson BA, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS. Predictive value of tumor Ki67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:207–12
58. von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S, Müller BM, Blohmer JU, Sinn BV, Eidtmann H, Eiermann W, Gerber B, Tesch H, Hilfrich J, Huober J, Fehm T, Barinoff J, Rüdiger T, Erbstoesser E, Fasching PA, Karn T, Müller V, Jackisch C, Denkert C. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. Clin Cancer Res 2013 15; 19:4521-31
59. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol 2010; 11:174-83
60. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, Leung S, Bowen NJ, Ionescu DN, Rajput A, Prentice LM, Miller D, Santos J, Swenerton K, Gilks CB, Huntsman D. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. PLoS Med 2008; 5:e232
61. Kritpracha K, Hanprasertpong J, Chandeying V, Dechsukhum C, Geater A. Survival analysis in advanced epithelial ovarian carcinoma in relation to proliferative index of MIB-1 immunostaining. J Obstet Gynaecol Res. 2005; 31:268-76
62. Mahadevappa A, Krishna SM, Vimala MG. Diagnostic and Prognostic Significance of Ki-67 Immunohistochemical Expression in Surface Epithelial Ovarian Carcinoma. J Clin Diagn Res. 2017; 11:EC08-EC12
63. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, Morrow CP. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. Gynecol Oncol 1998; 68:220–225
64. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP, Ye w, Groshen SG, Roman LD. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. Gynecol Oncol 2006; 100:288–293

65. Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, Ostrzega N, Saber PA, Busuttil A, Scott EL, Berek JS. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for earlystage cervical cancer. Obstet Gynecol. 2003; 102:612–619
66. Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H, Jacobs IJ. Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma. Ann Surg Oncol 2008; 15:2581–2588
67. Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, Sideris L, Pomel C, Duvillard P, Castaigne D. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. Ann Oncol. 2003; 14:1511–1517
68. Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, Takeda M, Wada Si, Yamamoto R, Fujimoto S. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. Cancer 2000; 88:2578–2583
69. Guntupalli SR, Zighelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Goodfellow PJ, Mutch DG. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2011; 124:31–35
70. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, Hoshiai H. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 2010; 116:1027–1034
71. Tsuruchi N, Kaku T, Kamura T, Tsukamoto N, Tsuneyoshi M, Akazawa K, Nakano H. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in endometrial cancer when conventional hemotoxylin and eosin staining is compared to immunohistochemical staining. Gynecol Oncol. 1995; 57:307–312
72. O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. BJOG 2009; 116:991–994

73. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, Iwasaka T, Kawarabayashi T, Sugimori H, Mori M. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. Cancer 1999; 86:2090–2097
74. Matsuo K, Garcia-Sayre J, Medeiros F, Casabar JK, Machida H, Moeini A, Roman LD. Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. J Surg Oncol 2015; 112:669–676
75. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchione F, Kusamura S. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 2006; 102:333–337
76. Rouzier R, Preti M, Haddad B, Martin M, Micheletti L, Paniel BJ. Development and validation of a nomogram for predicting outcome of patients with vulvar cancer. Obstet Gynecol 2006; 107:672–677
77. Cheng X, Zang R, Wu X, Li Z, Cai S, Zhang Z. Recurrence patterns and prognostic factors in Chinese patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with primary surgery. Int J Gynecol Cancer 2009; 19:158–162
78. Matsuo K, Sheridan TB, Yoshino K, Miyake T, Hew KE, Im DD, Rosenshein NB, Mabuchi S, Enomoto T, Kimura T, Sood AK, Roman LD. Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. Cancer Med 2012; 1:156–164
79. Matsuo K, Yoshino K, Hiramatsu K, Banzai C, Hasegawa K, Yasuda M, Nishimura M, Sheridan TB, Ikeda Y, Shiki Y, Mabuchi S, Enomoto T, Kimura T, Fujiwara K, Roman LD, Sood AK. Effect of lymphovascular space invasion on survival of stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2014; 123:957–965
80. Matsuo K, Yoshino K, Hasegawa K, Murakami R, Ikeda Y, Adachi S, Hiramatsu K, Yokoyama T, Nishimura M, Sheridan TB, Enomoto T, Fujiwara K, Matsumura N, Konishi I, Fotopoulou C, Roman LD, Sood AK. Survival outcome of stage I ovarian clear cell carcinoma with lymphovascular space invasion. Gynecol Oncol. 2015; 136:198–204
81. Matsuo K, Sheridan TB, Mabuchi S, Yoshino K, Hasegawa K, Studeman KD, Im DD, Rosenshein NB, Roman LD, Sood AK. Estrogen receptor expression and increased risk of lymphovascular space invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2014; 133: 473–479

82. Matsuo K, Kwong-Kwok W, Fotopoulou C, Blake EA, Robertson SE, Pejovic T, Firmer M, Pardeshi V, Wei H, Jung-Son C, Sun CC, Richmond AM, Marcus JZ, Hilliard MAM, Mostofuzadeh S, Mhawech-Fauceglia P, Abdulfatah E, Post MD, Saglam O, Shahzad MMK, Karabakhtsian RG, Ali-Fehmi R, Gabra H, Roman LD, Sood AK, Gershenson DM. Impact of lympho-vascular space invasion on tumor characteristics and survival outcome of women with low-grade serous ovarian carcinoma. J Surg Oncol 2018; 117:236-244
83. Fader AN, Bergstrom J, Jeringan J, Tanner EJ 3rd, Roche KL, Stone RL, Levinson KL, Ricci S, Wethingon S, Wang TL, Shih IM, Yang B, Zhang G, Armstrong DK, Gaillard S, Michener C, DeBernardo R, Rose PG. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: reducing overtreatment without compromising survival? Gynecol Oncol 2017; 147:85-91
84. 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. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5500)
85. Simon V, Ngo C, Pujade-Lauraine E, Ferron G, Pomel C, Leblanc E, Nadeau C, Ray-Cocquard I, Lecuru F, Bonsang-Kitzis H. Should we abandon systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in low-grade serous ovarian cancer? Ann Surg Oncol 2020; 27:3882-90
86. Aslan K, Meydanli MM, Akilli H, Durmus Y, Gökcu M, Kayikcioglu F, Demirkiran F, Ayhan A. Does lymph node ratio have any prognostic significance in maximally cytoreduced node-positive low-grade serous ovarian carcinoma? Arch Gynecol Obstet 2020; 302:183-190
87. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Deavers M, Malpica AL, Kavanagh JJ. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. Gynecol Oncol 2009; 114:48–52
88. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, Deavers MT, Malpica A, Coleman RL, Ramirez PT, Gershenson DM. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade

serous carcinoma of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol 2008; 108: 510–514

89. Bristow RE, Gossett DR, Shook DR, Zahurak ML, Tomacruz RS, Armstrong DK, Montz FJ. Recurrent micropapillary serous ovarian carcinoma. Cancer 2002; 95:791-800
90. 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; ICON7 trial investigators. 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
91. Grisham RN, Iyer G, Sala E, Zhou Q, Iasonos A, DeLair D, Hyman DM, Aghajanian C. Bevacizumab shows activity in patients with low-grade serous ovarian and primary peritoneal cancer. Int J Gynecol Cancer 2014; 24:1010-4
92. Schmeler K, Tao X, Sun CC, Malpica A, Deavers M, Sood AK, Coleman RL, Bodurka DC, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Encouraging responses with bevacizumab in recurrent low-grade serous ovarian cancer. J Clin Oncol 2010;28 (Suppl. 15): e15503-e15503 doi:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e15503
93. Dalton HJ, Fleming ND, Sun CC, Bhosale P, Schmeler KM, Gershenson DM. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: a singel institution experience. Gynecol Oncol 2017; 145:37-40
94. Rose PG, Mahdi H, Jernigan A, Yang B. Activity of Bevacizumab in patients with low-grade serous ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2016; 26:1048-52
95. Grisham R, Monk BJ, Banerjee S, Coleman RL, Oza AM, Oehler K, Kalbacher E, Mirza MR, del Campo MJ, Marth C, Westermann A, Pignata S, Colombo N, Cibula D, Hilpert F, Aghajanian C, Drill E, Sandor V, Boyd AP, Vergote I. MILO/EBGOT-OV11: Phase-3 Study of binimetinib versus physician's choice chemotherapy (PCC) in recurrent or persistene low-

grade serous carcinomas of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneum. Int J Gynecol Cancer 2019;29(Suppl 3):A1-A197

96. Monk BJ, Grisham R, Banerjee S, Kalbacher E, Mirza MR, Romero I, Vuylsteke P, Coleman RL, Hilpert F, Oza AM, Westermann A, Oehler MK, Pignata S, Aghajanian C, Colombo N, Drill E, Cibula D, Moore KN, Christy-Bittel J, Del Campo JM, Berger R, Marth C, Sehouli J, O'Malley DM, Churruca C, Boyd AP, Kristensen G, Clamp A, Ray-Coquard I, Vergote I. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas oft he ovary, fallopian tube, or primary peritoneum. J Clin Oncol 2020; 38:3753-62
97. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, Hunter S, Etemadmoghadam D, Semple T, Allan P, Carey MS, Fernandez ML, Dawson A, Köbel M, Huntsman DG, Le Page C, Mes-Masson AM, Provencher D, Hacker N, Gao Y, Bowtell D, deFazio A, Gorringe, Campbell IG. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. J Pathol 2020 Sep 9, doi: 10.1002/path.5545
98. Oskay-Özcelik G, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Cecere SC, Cormio G, Joly F, Kurtz JE, du Bois A, Maciejewski M, Jedryka M, Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, Casado A, Mendiola C, Achimas-Cadariu P, Vlad C, Reimer D, Zeimet AG, Friedlander M, Sehouli J. Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management – results oft he international NOGGO/ENGOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from european countries. Ann Oncol 2018; 29:910-16
99. Rohr I, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Oskay-Özcelik G, Heinrich M, Taskiran C, Joly F, Berger R, du Bois A, Gornjec A, Vergote I, Achimas-Cadariu P, Lorusso D, Maenpaa J, Sehouli J. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: a NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). Int J Gynecol Cancer 2020; 30:509-14
100. Armbrust R, Alavi S, Pirmorady A, Chen F, Colombo N, Gultekin M, Hierro C, Lemley B, Mirza MR, Urkmez E, Fotopoulou C, Vinzent J, Gonzalez Martin A, Krull A, Heepe J, Rose M, Sehouli J. Results oft he interprofessional and interdisciplinary Berlin round table on patient-

reported outcomes, quality of life, and treatment expectations of patients with gynecological cancer under maintenance treatment. Int J Gynecol Cancer 2020; 30:1603-7

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli für seine dauerhafte Unterstützung, Förderung und Vertrauen. Vor allem jedoch dafür, dass er als Mentor und Visionär meine berufliche und wissenschaftliche Weiterentwicklung und somit diese Arbeit ermöglicht hat.
Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Andreas du Bois, der mich zu dem Thema low-grade Ovarialkarzinome inspiriert und die ersten Publikationen maßgeblich gefördert hat.
Ein weiterer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Philipp Harter, der mich bei gemeinsamen Projekten stets mit seinem Engagement und hilfreichen Anregungen unterstützt hat.
Außerdem gilt mein Dank Frau Professor Dr. n. med. Ewa Nowak-Markwitz, die mein Interesse an der Gynäkologischen Onkologie geweckt hat.
Ein besonderer Dank geht an Frau Professor Dr. n. med. Janina Markowska die mir die Möglichkeit einer Weiterentwicklung in der Gynäkologischen Onkologie eröffnet hat und meine wissenschaftliche Arbeit zur Promotion begleitet hat.
Allen Ko-Autoren sowie meinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für die inspirierende klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung in allen Belangen.
Ein sehr wichtiger Dank geht an Herrn Dr. med. Ulrich Dittmer, meinen Schwiegervater, der zum Gelingen der Arbeit wesentlich beigetragen hat.
Ein weiterer besonderer Dank gilt meiner Familie - meinen Eltern für die lebenslange Unterstützung - jedoch insbesondere meiner Frau Christine und unseren Kindern Theo und Timo ohne deren Zuspruch, stets motivierende Wirkung und Geduld diese Arbeit nicht entstanden wäre.

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.

....

Datum Unterschrift