

Aus dem  
CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und  
Humangenetik  
Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Jalid Sehouli

## **Habilitationsschrift**

# **Innovative multimodale Ansätze beim interdisziplinären Subgruppen-spezifischen Management gynäkologischer Malignome**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Radoslav Chekerov**

Eingereicht: August 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Sven Mahner, Klinik für Frauenheilkunde, LMU München

2. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Pauline Wimberger, Klinik für Frauenheilkunde, UK Dresden

## Abkürzungen

AE	unerwünschtes Ereignis (adverse event)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOT	Borderlinetumor des Ovars
BRCA1/2	breast cancer gene1/2; Brustkrebsgen 1/2
CCC	klarzelliges Karzinom (clear cell carcinoma)
CR	Komplettremission (complete remission)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EC	endometrioides Karzinom (endometrioid carcinoma)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EpCAM	epitheliales Zelladhäsionsmolekül (epithelial cell adhesion molecule)
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup
HGSC	high-grade seröses Karzinom (high grade serous carcinoma)
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HRD	homologer Rekombinationsmangel (homologous recombination deficiency)
HR	Hazard ratio
i.R.	im Rahmen
IDS	Intervalloperation (interval debulking surgery)
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-Situ-Hybridisierung
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LGSC	low-grade seröses Karzinom (low grade serous carcinoma)
MC	muzinöses Karzinom (mucinous carcinoma)
MOGCT	maligner Keimzelltumor des Ovars (malignant ovarian germ cell tumor)
MOSCST	maligner Keimstrang-Stroma-Tumor des Ovars (malignant ovarian sex cord-stromal tumor)
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NHEJ	nicht-homologe End-Joining Reparatur (non-homologous end-joining)
MMEJ	Mikrohomologie End-Joining Reparatur (Mikrohomology-mediated end-joining)
MRD	minimale Residualerkrankung (minimal residual disease)

OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PARP	Poly-(ADP-Ribose) polymerase
pCR	pathologische Komplettremission (pathological complete remission)
PD	Krankheitsprogession (progressive disease)
PD-1	programmed cell-death protein 1
PD-L1	programmed cell-death ligand 1
PDS	primäre zytoreduktive Operation (primary debulking surgery)
PLD	pegylierter liposomaler Doxorubicin
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
PPE	Palmar-plantare Erythrodyssästhesie (Hand-Fuß-Syndrom)
PR	Partielle Remission (partial remission)
PRO	patientenbezogene Endpunkten (patient reported outcome)
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
SEE-FIM	Sectioning and Extensively Examining FIMbriated End of Fallopian Tube
SD	Erkrankungsstabilisierung (stable disease)
SOP	standard operating procedures
STIC	serous tubal intraepithelial carcinoma
TCGA	The Cancer Genome Atlas ( <a href="https://cancergenome.nih.gov">https://cancergenome.nih.gov</a> )
TFI	Therapie-freies Intervall
TIL's	Tumordinfiltrierende Lymphozyten
TKI	(Multi-) Tyrosinkinase-Inhibitoren
TOC	Tumor Bank Ovarian Cancer ( <a href="http://www.toc-network.de">www.toc-network.de</a> )
v.a.	vor allem
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.T.	zum Teil

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1	Allgemeine Aspekte der malignen Ovarial-, Eileiter und Peritonealtumoren .....	6
1.1.1	Epidemiologie .....	6
1.1.2	Ätiologie und neue Erkenntnisse .....	6
1.2	Tumorcharakterisierung und etablierte Prognosefaktoren .....	7
1.2.1	Stadieneinteilung der malignen Ovarial-, Eileiter und Peritonealtumoren .....	7
1.2.2	Histologie und Grading.....	9
1.2.3	Postoperativer Tumorrest.....	10
1.2.4	Alter, Allgemeinzustand und Fragilität .....	10
1.2.5	Rolle der Platinsensitivität .....	11
1.3	Neue molekularbiologische Aspekte im Hinblick auf deren diagnostischen und therapeutischen Potential .....	11
1.3.1	Molekulargenetische Erkenntnisse.....	12
1.3.2	Neue immunologische Erkenntnisse .....	13
1.4	Herausforderungen in der Diagnostik und Therapiefindung im interdisziplinären Kontext.....	13
1.4.1	Grundsätze und Probleme der Diagnostik.....	13
1.4.2	Tumorkonferenzen als Kernelement der Entscheidungsfindung.....	14
1.5	Leitliniengerechte Therapie und zielgerichtete Behandlungsstrategien.....	15
1.5.1	Möglichkeiten zur Individualisierung der Therapie auf Basis zielgerichteter Strategien .....	15
1.5.2	Therapie in der Primärsituation .....	16
1.5.3	Therapie der rezidierten Erkrankung.....	17
1.5.4	Subgruppen-spezifisches Management bei fragilen Patientinnen mit malignen Eierstocktumoren .....	19
1.6	Zielsetzung.....	20
<b>2</b>	<b>Ausgewählte Originalarbeiten</b> .....	<b>22</b>
2.1	Versorgungsforschung und internationale Zusammenarbeit in der gynäkologischen Onkologie – Herausforderungen und neue Konzepte .....	22
2.1.1	Die online-basierte Tumorkonferenz „Gynäkologische Malignome“ - ein innovatives Projekt der Versorgungsforschung .....	23
2.1.2	Praktische Erfahrungen zum Management von Borderline Tumoren der Ovarien aus der online Tumorkonferenz „Gynäkologische Malignome“ .....	32

2.1.3	Herausforderungen einer europäischen Initiative für translationale Forschung - Möglichkeiten und Perspektiven.....	39
2.2	Innovative Ansätze in der Subgruppen-spezifischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome .....	49
2.2.1	Der Stellenwert des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab in der operativen Behandlung des primären Ovarialkarzinoms.....	50
2.2.2	Der Stellenwert der Patientenpräferenz für die Prognose und Entscheidungsfindung bei älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv .....	58
2.2.3	Der Multi-Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib als wirksame Option in der medikamentösen Systemtherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms .....	68
<b>3</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>82</b>
3.1	Integrierte Versorgungsstrukturen und die Optimierung des interdisziplinären Managements gynäkologischer Malignome.....	83
3.2	Neue Wege zur Stärkung der sektorübergreifenden Zusammenarbeit im nationalen und internationalen Kontext.....	86
3.3	Herausforderungen und innovative Ansätze in der operativen Therapie des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms .....	91
3.4	Innovatives Vorgehen im Subgruppen-spezifischen Management des rezidierten Ovarialkarzinoms.....	94
3.4.1	Die Rolle der Patientenpräferenz .....	95
3.4.2	Sorafenib beim therapieresistenten Ovarialkarzinomrezidiv – neue Erkenntnisse und Herausforderungen .....	97
3.5	Ausblick.....	100
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>102</b>
<b>5</b>	<b>Literaturangaben .....</b>	<b>105</b>
<b>6</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>117</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>118</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeine Aspekte der malignen Ovarial-, Eileiter und Peritonealtumoren

Neue molekulargenetische Erkenntnisse erleichtern den Weg für Innovationen in der Diagnostik und Behandlung gynäkologischer Malignome. Das Ovarialkarzinom bleibt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 40% das Sorgenkind in unserem Fach [1, 2]. In dieser Arbeit werden das Eierstockkarzinom, zusammen mit dem tumorbiologisch eng verwandten extraovariellen Malignom vom peritonealen Ursprung (primäres Peritonealkarzinom) und dem Eileiterkarzinom gemäß den aktuellen Empfehlungen vereinfacht als Ovarialkarzinom bezeichnet [3, 4].

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom liegt mit 7.350 Neuerkrankungen pro Jahr an achter Stelle der weiblichen Karzinome in Deutschland [1]. Weltweit ist es für die meisten Todesfälle unter allen gynäkologischen Tumoren verantwortlich [5, 6]. Vor dem Hintergrund der demographischen Alterung erweisen sich die fehlende Symptomatik und Früherkennungsmöglichkeiten bei einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren als problematisch [1]. Eine Zwischenstellung hat das Borderlinetumor (BOT) als nicht-invasiv wachsende Neoplasie der Ovarien mit atypischer Epithelproliferation und überwiegend benigne Merkmale [2]. Diese tritt im jüngeren Alter auf und stellt 15-20% aller epithelialen Ovarialtumoren dar [7, 8]. Keimstrang-Stroma Neoplasien machen 3-10%, solche vom Keimzell-Ursprung 3-5% aller malignen Adnextumore aus [9].

### 1.1.2 Ätiologie und neue Erkenntnisse

Die Ursprungszelle des Ovarialkarzinoms könnte aus dem Oberflächenepithel des Eierstocks oder aus Veränderungen im Bereich des distalen Eileiters stammen, wobei grundsätzlich ein multifaktorielles Geschehen aus erblichen, epigenetischen, reproduktionsassoziierten und hormonellen Faktoren vermutet wird [10-12]. Als pathogenetisch wichtig werden Gewebeschäden durch Eisprung, hormonelle Exposition oder retrograde Kontamination diskutiert [11, 13, 14]. Protektiv wirken sich Multiparität, Stillzeit, Tubenresektion, Hysterektomie oder oraler Kontrazeptiva [13, 15, 16].

Das Ovarialkarzinom ist eine heterogene Erkrankung – einerseits weisen erworbene (somatische) Mutationen an Tumorsuppressorgenen auf eine chromosomale Instabilität auf,

andererseits zeichnen sich Subgruppen wie BOT, low-grade (LGSC) oder klarzellige Karzinome durch aktivierte Onkogen-Expression aus [17]. Mindestens 10% aller Ovarialkarzinome sind hereditär [18]. Das Lebenszeitrisiko an einem Ovarialmalignom zu erkranken ist in Risikofamilien mit „hereditären Brust- und Ovarialkarzinom Syndrom“ (HBOC) 3- bis 4-fach erhöht, wobei die Erkrankungen durchschnittlich 10-20 Jahre früher auftreten [19]. Von Bedeutung ist auch das „Hereditäre nicht-polypöse Kolorektalkarzinom-Syndrom“ (HNPCC) [20].

Unser Verständnis zu den grundlegenden Mechanismen der ovariellen Karzinogenese wandelte sich durch neue molekulargenetische Erkenntnisse, durch die Hypothese zum dualen Ursprung ovariellen Neoplasien und durch die STIC-Hypothese über die zellulären in-situ-Vorläuferläsionen (serous tubal intraepithelial carcinoma) fundamental [10, 17, 21].

## **1.2 Tumorcharakterisierung und etablierte Prognosefaktoren**

### **1.2.1 Stadieneinteilung der malignen Ovarial-, Eileiter und Peritonealtumoren**

Das Erkrankungsstadium hat eine entscheidende prognostische Bedeutung [9, 22, 23]. Die Einteilung und Diagnosesicherung erfolgt nach klinischen, sowie prä- und intraoperativen Kriterien (intraoperatives Staging) anhand der TNM- und FIGO- Klassifikation [2]. Dabei gelten seit 2014 gemeinsame molekularbiologische, histopathologische und pathogenetische Kriterien für die Stadieneinteilung [4, 24]. Die aktualisierte TNM-Einteilung nach UICC hat diese Änderungen übernommen und gilt auch für BOT und für nicht-epitheliale Keimzell- und Keimstrangtumoren [25, 26]. Heute empfiehlt man die viel exaktere TNM-Klassifikation vorzugsweise in den pathologischen Berichten unter der fakultativen Angabe des FIGO-Stadiums abzubilden (Tabelle 1) [2].

Die neue Klassifikation erlaubt eine präzisere diagnostische und prognostische Einstufung, wie z.B. beim Ic-Stadium zwischen Kapselinfiltration, iatrogene Ruptur und positive Zytologie oder eine rein retroperitoneal, lymphogene Ausbreitung i.S. der N1 im Unterscheid zum ungünstigeren mesenterialen/peritonealen Tumorbefall [2].

**Tabelle 1:** Stadieneinteilung des Ovarial-, des Tuben- und des primären Peritonealkarzinoms nach TNM und FIGO (2014) [2, 26, 27].

TNM	FIGO	Definitionen in der Vergleichsdarstellung		
<b>T1</b>	<b>I</b>	<b>Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt</b>		
		Alt		Neu
T1a	la	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars		la Tumor beschränkt ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	lb	Tumor auf beide Ovarien; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien		lb Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	lc	Tumor begrenzt auf ein o. beide Ovarien; Kapselruptur o. maligne Zellen im Aszites/ Peritonealspül.		lc Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1				lc1 iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2				lc2 präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3				lc3 maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
<b>T2</b>	<b>II</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom</b>		
		Alt		Neu
T2a	IIa	Ausbreitung auf kl. Becken und/ oder Implantate an Uterus/Tuben		IIa Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIb	Ausbreitung auf andere Beckenorgane		IIb Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T2c*	IIc*	T2a/ T2b und maligne Zellen im Aszites oder Peritonealspülung		
<b>T3 u/o N1</b>	<b>III</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen</b>		
		Alt		Neu
T3				Nur retroperitoneale Lymphknoten-metastasen
N1a				IIIa1 IIIa1(i) Metastasen ≤ 10 mm
N1b				IIIa1(ii) Metastasen > 10 mm
T3a jedes N	IIIa	mikroskopische Peritoneal-metastasen jenseits des Beckens		IIIa2 mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kl. Beckens mit/ohne retroperitoneale LK-Metastasen
T3b jedes N	IIIb	makroskopische Peritoneal-metastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2cm		IIIb makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf Peritoneum außerhalb des kl. Beckens ≤ 2 cm mit/ohne retroperitoneale LK-Metastasen
T3c jedes N	IIIc	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm, und/oder regionäre LK-Metastasen		IIIc makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf Peritoneum außerhalb des kl. Beckens > 2 cm mit/ohne retroperitoneale LK-Metastasen; Ausbreitung auf Leber- und/oder Milzkapsel
<b>M1</b>	<b>IV</b>	<b>Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen</b>		
		Alt		Neu
M1a	IV	Fernmetastasen (ausgeschl. Peritonealmetastasen)		IVa Pleuraerguß mit positiver Zytologie
M1b				IVb Parenchymatöse Metastasen der Leber, Milz oder in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschl. inguinaler und/oder extraabdomineller LK-Metastasen)
<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Die Ergänzung zum Tumorursprung erfolgt über das jeweilige Suffix</b>		
Tov				OV – Ovar
Tfp				FT – Tube
Tp				P – Peritoneum
Tx				X- kann nicht bestimmt werden

\* Das alte Stadium IIc wird nicht weitergeführt

Allgemeine Empfehlungen: 1. Die histologische Einstufung soll beim Staging festgelegt werden. 2. Der primäre Tumorursprung soll beim Staging festgelegt werden



## 1.2.2 Histologie und Grading

Das Staging legt die histologische Einteilung und das Grading samt Angabe des Tumorursprungs fest (Tabelle 2) [2, 21, 27]. Rein morphologisch unterscheiden wir fünf histologische Subgruppen – seröses high-grade (HGSC, 70-75%) oder low-grade Karzinom des Ovars (LGSC, 5%), endometrioid, klarzellige (je 10%) oder muzinöse Karzinome (3%) [28]. Das dualistische Modell der ovariellen Karzinogenese unterscheidet zwei separate Tumorentitäten - das Typ-I-Karzinom mit drei Subgruppen, welche schrittweise aus subkapsulären Vorläuferläsionen im Eierstock (Zystadenom, BOT, Endometriose) und nur selten *de novo* entstanden sind – 1.) LGSC, 2.) gut differenzierte endometrioid, seromuzinöse und klarzellige, sowie 3.) muzinöse Tumore [21]. Zum Typ-II zählen die high-grade seröse, endometrioid und undifferenzierte Karzinome [21]. Für seröse Karzinome gilt heute ein zweistufiges Graduierungssystem, welches nunmehr zwischen low-grade und high-grade unterscheidet und das alte System abgelöst hat [27].

**Tabelle 2:** Kriterien zur tumorbiologischen Charakterisierung von malignen epithelialen Ovarialtumoren, modifiziert nach [2, 21, 27].

Histologie	Grading*	Pathogenese	Molekulargenetik
Endometrioid	G1-3	atypische Endometrioseherde	ARID1A-Mutation
Seromuzinös	eher G3	atypische Endometrioseherde	ARID1A-Mutation
Klarzellig	G3	atypische Endometrioseherde	ARID1A-Mutation Ras/Raf/MEK/MAPK-Signaltransduktion
Muzinös Intestinalen Typ	kein	GI-/ Übergangsepithel	BRAF-, KRAS-Mutation ERBB2-Mutation
Brenner-Tumor		Epithel vom Transitionalzelltyp	-
Serös <sup>#</sup> Low-grade (LGSC) High-grade (HGSC)	G1 G3	Vorläuferläsionen (Zystadenom, BOT) komplexes Mutationsgeschehen, STIC	BRAF-, KRAS-Mutation p53-Mutation
Karzinom	entdifferenziert	Biphasisch, hochmaligne, STIC	p53-Mutation
BOT	kein	atypische Epithelproliferation (>10%)	-

\* Graduierung - entsprechend der WHO-Klassifikation (2014); <sup>#</sup> Duales Modell der Karzinogenese des Ovarialkarzinoms nach Kurman et al.; die Entität des Transitionalzellkarzinoms wurde komplett abgeschafft.

Laut der aktuellen WHO-Klassifikation werden Karzinom als entdifferenzierte, biphasische Karzinome des Ursprungsorgans aufgenommen [27]. Bei der dominanten Komponente handelt es sich meist um ein HGSC, wobei die mesenchymale Komponente entweder homolog oder heterolog sein kann [2].

STIC's gelten als maligne Vorläuferläsionen der HGSC und werden häufig bei prophylaktischer Salpingektomie diagnostiziert, sind aber auch in bis zu 60% der nicht-hereditären HGSC präsent [2, 21].

BOT der Ovarien als nicht-invasive Neoplasien kommen als seröse (55%), muzinöse (40%) und seltener endometrioid, klarzellige Subtypen vor [25]. Die atypische Epithelproliferation ( $\geq$

10%) gilt als differenzialdiagnostische Grenze zwischen einem Zystadenom und einem BOT [2, 27]. Muzinöse BOT sollen wegen der Möglichkeit einer potenziellen Fernmetastasierung eines gastrointestinalen Malignoms (Magen, Darm) immer referenzpathologisch untersucht werden [29]. Die sichere Unterscheidung zwischen sog. invasive und nicht-invasive Implantaten, welche teils unspezifische Peritonealläsionen darstellen bleibt schwierig [25]. Seit 2014 gelten invasive Implantate beim serösen BOT als LGSC-Karzinome [2].

### **1.2.3 Postoperativer Tumorrest**

Der postoperative Tumorrest ist der stärkste unabhängige Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom [2]. In einer Analyse an 3126 Patientinnen nach Platin/Taxan-basierten Chemotherapie zeigte sich bei optimaler Tumorreduktion einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie (PFS) und für das Gesamtüberleben (OAS) [30]. Eine Metaanalyse zur Rolle der primären zytoreduktiven Chirurgie bestätigte diesen Effekt an einem größeren Kollektiv aus 13257 Patientinnen mit einem mittleren OAS von 44,4 Monaten. In der Regressionsanalyse konnte je 10% Tumorreduktion (für die Gruppe mit maximaler makroskopischer Resektion) eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens um 2,3 Monate ausgerechnet werden (95%CI 0,6-4,0;  $p=0,011$ ) und für die Kohorte mit Tumorresiduen  $\leq 1$  cm lag der errechnete Überlebensvorteil bei 1,8 Monaten (95%CI 0,6-3,0;  $p=0,004$ ) [31].

### **1.2.4 Alter, Allgemeinzustand und Fragilität**

Alter, Allgemeinzustand, sowie geriatrische Faktoren - Vorerkrankungen, Medikation, kognitive und psychosoziale Ressourcen, rücken häufiger im Fokus der onkologischen Forschung [32-35]. Etwa 43% aller Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und 64% aller Todesfälle durch Eierstockkrebs ereignen sich jenseits des 65 Lebensjahrs [36]. Zwischen Alter und Zunahme der funktionellen Defiziten bestehen vielfältige Zusammenhänge, welche zu Komplikationen und gesundheitsrelevante Folgen wie Verlust der Selbstständigkeit, Verschlechterung der Lebensqualität oder Behinderung führen [37].

Die Aussagekraft onkologischer Funktionsscores wie ECOG oder Karnofski-Index ist limitiert, da diese nur akute funktionelle Einschränkungen abbilden, indes bei älteren oder multimorbiden Patientinnen auf deutliche Einschränkungen stoßen [38]. Daher soll das geriatrische Assessments zur Abklärung von Fragilität angestrebt werden [38, 39]. Mittlerweile konnten einzelne Arbeitsgruppen die prognostische Signifikanz einiger Fragilitätsvariablen prospektiv untersuchen [40, 41].

## 1.2.5 Rolle der Platinsensitivität

Die Entscheidung zur Art und Zusammenstellung der Rezidivtherapie orientierte sich lange Zeit ausschließlich über das platin-freie Therapieintervall - das mittlerweile als unpräzise und überholt gilt (Tabelle 3) [2, 42]. Nunmehr erfolgt die prognostische Einschätzung des Therapie-freien Intervalls zur letzten Behandlung (TFI) auch unabhängig vom Platin [2, 42].

**Tabelle 3:** Prognosefaktoren für die Substanz- und Therapieauswahl im Rezidiv [2, 42].

<b>Vorangegangene Therapie - Art, Ausmaß und Effektivität</b>
Operativ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumorbefall / Tumorlast</li> <li>- Tumorrest</li> </ul> Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Substanzen – Platin, Non-Platin, Biological (anti-VEGF-Antikörper, PARP-Inhibitor), andere</li> <li>- Ansprechen – CR, PR, SD, Progress</li> </ul> ☞ Einschätzung des Remissionsdrucks – asymptomatischer Tumormarkeranstieg vs. persistierende vs. multiviszeral progressive Erkrankung
<b>Anzahl der bisherigen (Chemo-) Therapielinien</b>
<b>Therapie-freies Intervall (TFI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TFI-p (Platin)</li> <li>- TFI-np (non-Platin)</li> <li>- TFI-b ("biological" – sollte spezifiziert werden)</li> </ul> ☞ Einschätzung der Responsewahrscheinlichkeit, Substanzauswahl
<b>Symptome (Vorhandensein, Art und Schwere)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abdominale Schmerzen, Subileus, Ileus</li> <li>- Aszites, Pleuraerguß</li> <li>- Niereninsuffizienz</li> <li>- Dyspnoe</li> <li>- Präexistente Nebenwirkungen: z.B. periphere Polyneuropathie, Knochenmarkttoxizität</li> </ul> ☞ Einschätzung des Remissionsdrucks, Responsewahrscheinlichkeit, Kumulation von Nebenwirkungen
<b>Tumorbiologische Faktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologie: low-grade vs. high-grade</li> <li>- BRCA Status: gBRCA, somatic BRCA und andere potenzielle Prädiktoren (z.B. HRD)</li> </ul> ☞ Einschätzung der Substanzpotenz, zielgerichtete Strategie
<b>Fragilität – Patientenbezogene Einschränkungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multimorbidität</li> <li>- altersbedingte Einschränkungen</li> </ul> ☞ Einschätzung der Behandlungsziele und Verträglichkeit

Als Problemfall gilt das nicht-platingeeignete Rezidiv, der durch eine Multiresistenz und stark eingeschränkten Prognose gekennzeichnet ist [9]. Bei einer „Platin-sensitiven“ Erkrankung (Intervall > 6 Monate) ist die Prognose günstiger, sodass hier eine Lebenszeitverlängerung therapeutisch durchaus erreichbar erscheint [2, 9].

## 1.3 Neue molekularbiologische Aspekte im Hinblick auf deren diagnostischen und therapeutischen Potential

Der Einzug der Molekularbiologie, Genetik und Bioinformatik revolutionieren die onkologische Forschung. Krebs gilt nunmehr als eine Erkrankung der zellulären Transformation, die sich sowohl durch somatische als auch durch epigenetische Aberrationen des Humangenoms

manifestiert [17, 43]. Das klinische Ziel ist möglichst nur die Patientinnen auszuwählen, die i.S. der Prognose am ehesten für eine Therapie geeignet und i.S. der Prädiktion, von dieser am stärksten profitieren werden [44, 45].

### **1.3.1 Molekulargenetische Erkenntnisse**

Die große Gewebheterogenität der Adnextumore ist das Ergebnis vielfältiger molekularer Veränderungen [46]. Die Angiogeneseforschung erbrachte überhaupt die erste zielgerichtete Therapiestrategie beim Ovarialkarzinom [47]. Für die Karzinogenese sind hier neben der ubiquitären Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) auch komplexe Interaktionen mit intrazellulären Signaltransduktionskaskaden und der unmittelbaren Tumorumgebung eine Rolle [47, 48]. Das epitheliale Zelladhäsionsmolekül EpCAM stellt ein ubiquitär exprimiertes molekulares Target mit Einfluss auf die Tumorausbreitung und von innovativem, therapeutischem Potential für die Behandlung des malignen Aszites dar [49, 50].

HGSC, als größte Gruppe, sowie STIC als deren Vorstufe, zeichnen sich durch eine hohe Prävalenz von p53- Mutationen aus [51]. Prädominant sind Mutationen der BRCA1-/BRCA2- Genen und gelegentlich der Tumorsuppressorgenen SPARC, NOEY2, RAD51, BRIP1, PALB2, BARD1 [17, 52]. Der BRCA-Status hat eine außerordentliche Bedeutung [53]. Im Rahmen der homologen Rekombination (HR) gewährleisten die BRCA-Proteine eine fehlerfreie DNA-Reparatur [51, 54]. Hereditäre Karzinome weisen in 80% BRCA1 und 15% BRCA2- Keimbahnmutationen, welche über eine hochgradig defizitäre homologe Rekombination (HRD) verfügen [18, 55, 56]. Schäden können dann nur über fehleranfälligeren Mechanismen, wie die nicht-homologe „end-joining“ Reparatur (NHEJ) oder die Mikrohomologie-Reparatur (MMEJ), beseitigt werden [56, 57]. In dieser Konstellation sind Poly-(ADP-ribose)- Polymerasen (PARP), zuständig für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen essentiell, wobei deren therapeutische Blockade eine starke klinische Wirkung entfalten kann [58]. Bei nicht-hereditären Ovarialkarzinomen sind dagegen sporadische Genaberrationen führend [56]. Über genetische Aberrationen, wie z.B. die p53-Mutation, die aktivierte Signaltransduktion, ARID1A oder KRAS/BRAF-Mutationen lässt sich eine präzise, molekularpathologische Unterscheidung erreichen [59, 60]. Trotzdem bleibt eine große Herausforderung für Kliniker aus der Vielzahl von molekularbiologischen Daten neue diagnostische und therapeutische Strategien abzuleiten [61, 62]. Die Etablierung des Next Generation Sequencing (NGS) und raffinierte bioinformatische Analysen erlauben eine differenzierte und prognostisch neuartige genomische Unterscheidung [46, 63, 64]. Im Rahmen der Cancer Genome Initiative (TCGA) gelang anhand einer komplexen Faktorenanalyse der transkriptionellen Daten in Übereinstimmung mit der DNA-Methylierung erstmalig die Identifizierung von vier Subgruppen

(cluster) beim Ovarialkarzinom - „immunreaktiv“, "differenziert", "proliferativ" und "mesenchymal". Auch hier basierten die Unterschiede auf spezifische Tumor-Stroma-Interaktionen und eine differentielle Genexpression [17]. Die prognostische Einordnung und Reproduzierbarkeit der Cluster wird weiter untersucht. So erscheint die VEGF-Blockade bei Tumoren vom proliferativen und mesenchymalen Subtyp von besonderem klinischem Nutzen [65]. Interessanterweise ist die Gewebheterogenität so stark, dass nicht selten in einer Tumorprobe verschiedene molekulare Subtypen gleichzeitig identifizierbar sind, wodurch die Dateninterpretation erschwert wird [17, 66].

### **1.3.2 Neue immunologische Erkenntnisse**

Nur die Hälfte aller Patientinnen mit Eierstockkrebs entwickeln eine spontane Immunantwort i.S. einer immunologisch-aktiven Erkrankung, welche als prognostisch günstig gilt [67, 68]. Der Nachweis einer Immunreaktion wird von tumor-induzierten oder peripheren T-Zellen über tumor-spezifische Antigene vermittelt. Das Verständnis dieser T-Zell-vermittelten Immunität beruhen auf der Hypothese des Krebsimmunitätszyklus [69]. Mehrere Faktoren der angeborenen oder erworbenen Immunität wie z.B. Interferone, sind an der Tumorproliferation beteiligt und werden als potenzielle immunologische Ziele untersucht [68].

Der aktuelle Fokus immunologisch-basierter Studienprotokolle beim Ovarialkarzinom richtet sich auf die Rolle von Immun-Checkpoint-Modulatoren, wie das cytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Protein 4 (CTLA-4) und das PD-1 mit seinem Liganden PD-L1 [68]. Diese stellen vielversprechende intrinsische Mechanismen dar, welche durch eine negative Regulation die normale T-Zellaktivierung abschwächen und gleichzeitig die natürliche Immunität beeinflussen.

## **1.4 Herausforderungen in der Diagnostik und Therapiefindung im interdisziplinären Kontext**

### **1.4.1 Grundsätze und Probleme der Diagnostik**

Die große Herausforderung in der Diagnostik maligner Ovarialtumore resultiert nach wie vor aus dem anfangs asymptomatischen Erkrankungsverlauf und der geringen Spezifität der verfügbaren diagnostischen Verfahren, welche keine verlässliche Möglichkeiten für eine Früherkennung und Risikoeinschätzung erlauben [2]. Einzig bei Frauen mit familiärer Belastung bzw. hereditärer Erkrankung erscheint die Aufnahme in einem Früherkennungsprogramm prognostisch vorteilhaft. Die Sonographie und die Bestimmung des Tumormarkers CA125 finden die breiteste Anwendung im klinischen Alltag, sind aber nicht für

das Screening geeignet. Aktuell richtet sich der Fokus auf die Identifikation von ultrasonographischen und serologischen Risikomerkmale für eine bessere Differenzierung [70]. Grundsätzlich soll jeder verdächtige Ultraschallbefund radiologisch per Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), beide äquivalent in ihrer Sensitivität und Spezifität, trotz schwieriger Einordnung von pleuraler, peritonealer oder mesenterialer Befunde, abgeklärt werden [2].

Im klinischen Alltag kann eine Zweitbegutachtung der Histologie sehr hilfreich sein. Beispielsweise kann selbst für erfahrene Pathologen die Unterscheidung zwischen eines primär muzinösen Karzinoms und einer Metastase eines kolorektalen Karzinoms problematisch sein [71]. Hier ist ein interdisziplinärer Austausch sinnvoll, da klinische Beobachtungen ein unvollständiger Staging seltener Tumoren mit deutlich schlechteren Prognose assoziiert. Die Reevaluation der Primärhistologie kann in bis zu 60% der Fälle zu einer Umklassifizierung der Befunde führen [2]. Retrospektive Analysen ergaben, dass bei den selteneren BOT oder Uterussarkome in 10-15% eine prognostisch ungünstige Fehleinschätzung der Primärhistologie vorliegt [72]. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit von interdisziplinären Strukturen für die Diagnosebestätigung.

#### **1.4.2 Tumorkonferenzen als Kernelement der Entscheidungsfindung**

Die "State of the Art"-Behandlung gynäkologischer Malignome setzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen voraus. [1]. Hier spielen Tumorkonferenzen (Tumorboards) eine zentrale Rolle als Instrument der Diagnosefestlegung, Therapieplanung, Verlaufskontrolle, Qualitätssicherung sowie Ausbildung, welche seit der Etablierung der gynäkologischen Organzentren deutlich an Bedeutung zugenommen hat [2]. Die Herausforderungen sind dabei sehr komplex und umfassen u.a. die Auswahl der richtigen onkologischen Therapie und die Balance zwischen den verschiedenen Optionen – multidisziplinär aggressiv, radikal chirurgisch, multimodal oder abwartend i.S. von „watch and wait“ [73]. Die Therapieentscheidung sollte unbedingt an die gesamt-onkologische Situation und der Patientenpräferenz angepasst sein [74]. Die Behandlung an Einrichtungen mit wissenschaftlicher Expertise und Studienerfahrung gilt als einen unabhängigen Prognosefaktor für das Ansprechen und Überleben [75, 76].

Vor allem die Etablierung und Zertifizierung von Organtumorzentren nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft konnte erste positive Auswirkungen auf das therapeutische Management zeigen. Die Durchsetzung von einheitlichen Standards kann durch die Einführung von interdisziplinären Tumorkonferenzen positiv beeinflusst werden, denn immer noch werden Empfehlungen standardisiert oder ohne Rücksicht auf die Präferenzen ausgesprochen [73, 77].

## **1.5 Leitliniengerechte Therapie und zielgerichtete Behandlungsstrategien**

Neue multimodale Behandlungskonzepte markieren einen Paradigmenwechsel in der gynäkologischen Onkologie. Neben der zytoreduktiven Chirurgie und der Chemotherapie gehören zielgerichtete Konzepte fest zum Drei-Säulen-Modell der Behandlung beim fortgeschrittenen Eierstockkrebs. Problematisch bleiben die mäßige Effektivität und die hohe Rate an Resistenzentwicklung, aber auch die Betreuung älterer und multimorbider Patienten.

### **1.5.1 Möglichkeiten zur Individualisierung der Therapie auf Basis zielgerichteter Strategien**

Die anti-angiogenetische Blockade über den monoklonalen Antikörper Bevacizumab (Avastin®) war die erste zugelassene zielgerichtete Therapie in der gynäkologischen Onkologie [78]. Vor allem die Möglichkeit zur Erhaltungstherapie, d.h. nach Abschluss der Chemotherapie, bewirkte der stärkste bis dahin gemessenen PFS-Effekt einer zielgerichteten Substanz. Phase-III-Studien in der Adjuvanz (GOG-218, ICON7) und im Rezidiv beim Eierstockkrebs (OCEANS, AURELIA) zeigten ein klinisch relevantes Ansprechen und eine signifikante PFS-Verlängerung unter dem anti-VEGF-Einsatz [79-82]. Der Effekt auf das Gesamtüberleben blieb aber aus [2, 80-82]. Unklar ist auch, warum die VEGF-Expression, außer bei einer proliferativ aktiven Subgruppe, keinen prädiktiven Stellenwert für das Vorhersagen des Ansprechens besitzt [65]. Die Hinzunahme der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Nintedanib (AGO-Ovar 12) und Pazopanib (AGO-Ovar 16) zeigten auch eine statistisch signifikante PFS-Verbesserung, beide Substanzen sind aber für diese Indikation nicht zugelassen [2, 83, 84]. Weitere potenzielle antiangiogenetische Ansätze befassen sich mit den TK-Inhibitoren Cediranib, Sorafenib oder Trebananib [85].

Ein starkes therapeutisches Potenzial besitzt weiterhin die medikamentöse Hemmung der DNA-Reparatur z.B. durch die Blockade der PARP-vermittelten Einzelstrangreparatur, welche insbesondere dann am effektivsten ist, wenn gleichzeitig mehrere HR- und BRCA-Reparatursysteme gestört sind. Das personalisierte Behandlungskonzept setzt eine Testung auf eine BRCA-1/2- oder verwandte Genmutation voraus [53, 56, 86]. Dieser Therapiekonzept kann zum ersten Mal das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben signifikant verlängern und die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv um bis zu 80% reduzieren [87]. Zulassung für die Behandlung bei high-grade serösen und endometrioiden Ovarialkarzinome fanden bisher drei Substanzen – Olaparib, Niraparib und Rucaparib. Aufgrund des überschaubaren Nebenwirkungsspektrum erscheinen PARP-Inhibitoren optimal für eine Erhaltungsstrategie geeignet und werden mittlerweile als dritte Therapiesäule in der Behandlung des fortgeschrittenen und rezidivierten Ovarialkarzinoms akzeptiert.

Die Suche nach Platin- oder Chemotherapie-freien Alternativen insbesondere dort, wo eine zytostatische Behandlung nicht in Frage kommt, wie beispielsweise Kombinationen aus PARP-Inhibitoren mit VEGF-Blocker (AVANOVA 2-Studie) oder mit TK-Inhibitoren (Barocco, CLIO) bieten einen großen, innovativen Potential.

### **1.5.2 Therapie in der Primärsituation**

Die leitliniengerechte Behandlung maligner Eileiter, Ovarial- und primärer Peritonealtumoren basiert auf die Operation und die systemische, medikamentöse Behandlung. Im Rahmen eines „chirurgischen Staging“ soll das gesamte Abdomen evaluiert und die Möglichkeiten und Grenzen einer Tumorsektion festgelegt werden. Häufig ist ein multiviszeraler, interdisziplinärer Eingriff notwendig, welcher, wenn hierdurch eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann, nachweislich mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist [88]. Neue wissenschaftliche Evidenz bestätigte kürzlich, dass eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei intraoperativ makroskopischer Tumorfreiheit und unauffälligen Lymphknoten keinen Überlebensvorteil bringt, aber die Morbidität erhöht. Als Konsequenz daraus wird diese bei den fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIb-IV) nicht mehr allgemein empfohlen [2, 89].

Die Rolle der Intervalloperation (IDS) bleibt kontrovers. Davon können meist nur suboptimal Operierte profitieren, bei denen die Voraussetzungen für ein adäquates operatives Staging aufgrund fehlender Ressourcen oder chirurgischer Expertise primär nicht gegeben und eine Partialremission nach 2-4 Zyklen neoadjuvanter Behandlung (NACT) nachweisbar sind [2, 9]. Das heißt, dass eine Empfehlung zur NACT nicht generell zu formulieren ist, sondern nur an erfahrenen gynäkologisch-onkologischen Zentren erfolgen sollte. Die Wahrscheinlichkeit für ein optimales operatives Ergebnis hängt nachweislich von der Erfahrung des Operateurs, der Anzahl und Qualität der jährlich durchgeführten Eingriffe und von der Studienexpertise des Zentrums ab. Die neu initiierte AGO-Ovar-OP.7/TRUST-Studie analysiert prospektiv den Stellenwert der NACT an selektierten, hoch-spezialisierten Zentren, ausgewählt nach deren chirurgischen Expertise [90]. Weiterhin unklar ist, ob klinische oder molekularbiologische Markern die Prädiktion des operativen Ergebnisses vorhersagen können [90].

Im Anschluss an die Operation stellt die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel die zweite Säule der Erstlinientherapie dar [91]. Die VEGF-Blockade durch Bevacizumab fand seit 2011 bei Lymphknotenbefall (alt FIGO IIIb) oder makroskopisch sichtbaren Tumorresten als erste zielgerichtete Therapie den Einzug in die Leitlinienempfehlungen. In einer Dosierung von Bevacizumab 15mg/kgKG (GOG-218) oder 7,5mg/kgKG (ICON7-Protokoll) zeigte sich ein relevantes klinisches Ansprechen und Verlängerung des PFS. Interessanterweise konnte das



Gesamtüberleben bisher nur bei Patientinnen mit verbliebenem Tumorrest oder im Stadium IV beeinflusst werden [2].

Mit den positiven Ergebnissen der SOLO1 und PRIMA-Studien wachsen die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib zur vielversprechendsten dritten Therapiesäule im Behandlungsalgorithmus des HGSC [92, 93]. Diese Einsätze erweisen sich am effektivsten beim Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation und/oder HRD-Status. Diese Daten weisen nicht nur für Olaparib und nicht nur für hereditäre Erkrankungen auf die robuste Substanzgruppen-Effektivität hin, sondern belegen eindrucksvoll die klinische Relevanz in der Kombination mit Bevacizumab schon in der First-line [93-95]. Daraus resultiert die Empfehlung zur Kombination beider Strategien schon in der adjuvanten Erhaltungsphase BRCA-mutierter Karzinome.

Der Stellenwert und die Wirksamkeit einer intraperitonealen oder evtl. mit Hyperthermie kombinierten Chemotherapie (HIPEC) bleiben kontrovers. Bisher konnten nur wenige Studien einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zeigen, wobei dieser fast ausschließlich aus der PFS-Zeit resultierte und das Gesamtüberleben unbeeinflusst blieb. Auffallend bleibt die hohe Rate an Therapieabbrüche – z.T. konnten nur 40% der geplanten Behandlungen tatsächlich beenden werden [96]. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist der methodisch fehlende Vergleich zur empfohlenen Chemotherapie [2, 9]. Kontrovers wurde 2018 über die erste offen randomisierte Phase-III-Studie zum HIPEC beim Ovarialkarzinom berichtet, da hier der Einschluss nach 3 Zyklen NACT entweder in die Intervall-Operation (IDS) oder die IDS mit HIPEC mit anschließender Chemotherapie erfolgte. Das PFS (primäres Studienziel) konnte signifikant auf 14,2 vs. 10,7 Monate verbessert werden (HR=0,66; 95%CI 0,50-0,87, p=0,003). Wegen den erheblichen konzeptionellen und statistischen Schwächen der Studie bleiben die Ergebnisse schwer interpretierbar. Der Einsatz der PIPAC-Chemotherapie ist bisher nur in drei kleine Phase-I/II-Studien untersucht und gilt als noch experimentell. Zusammenfassend liegt bisher keine überzeugende Evidenz, die den standardisierten Einsatz von i.p. Chemotherapie, HIPEC oder PIPAC beim Ovarialkarzinom belegt, sodass diese Verfahren nicht außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden sollten [96, 97]. Das klinische Interesse an einem intraperitonealen Einsatz von Zytostatika oder neuartigen zielgerichteten Substanzen direkt zum Zeitpunkt oder kurz nach der operativen Intervention bleibt erhalten [98-100].

### **1.5.3 Therapie der rezidierten Erkrankung**

Die strikte kalendarische Einteilung der Rezidive in Abhängigkeit zur letzten Platin-Behandlung in platinresistent, d. h. Wiederauftreten der Erkrankung < 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Therapie oder platinsensibel, d.h. längerer Intervall ≥ 6 Monate, soll nicht mehr Anwendung finden [42]. In der Praxis sollte vielmehr anhand klinischer Faktoren entschieden werden, ob eine Patientin erneut von einer platinbasierten Therapie profitieren könnte.

Zielgerichtete Strategien fokussieren sich auf die Blockade der Angiogenese, der DNA-Reparatur sowie auf die Reaktivierung von tumor-supprimierten Immunmechanismen.

### **Therapiestrategien ohne Platin (ehemals platinresistentes Rezidiv)**

Nach wie vor gilt, dass bei Patientinnen mit sehr kurzem therapiefreiem Intervall, d.h. Auftreten eines Rezidivs unterhalb der platin-basierten Behandlung oder innerhalb 2-3 Monate danach (entsprechend refraktär/platinresistent), die Symptomkontrolle und die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Die operative Therapie besitzt nicht die erforderliche Potenz für eine Prognoseverbesserung, deshalb ist die Systemtherapie führend. Kombinationen sind nicht effizienter, daher werden nicht platinhaltige Monotherapien - pegylierter liposomaler Doxorubicin (PLD, Caelyx), Topotecan, Paclitaxel (als wöchentliche Gabe), Gemcitabin oder Treosulfan präferiert [101]. Schwache therapeutische Effektivität zeigen endokrine Substanzen wie Tamoxifen [2]. Für VEGF-naive Patientinnen ist auch Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und gefolgt von Erhaltungsphase, welche einen signifikanten Einfluss auf das PFS hat, zugelassen [2]. Diese Strategie ist insbesondere bei rezidivierendem Aszites von Interesse, da durch die Hemmung der Neoangiogenese die Aszitesbildung tendenziell abzunehmen scheint [2].

### **Therapiestrategien mit Platin (ehemals platinsensitives Rezidiv)**

Bei einem längeren therapiefreien Intervall nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie sind die Möglichkeiten einer operativen und systemischen Therapie zu eruieren. Der Stellenwert der Chirurgie ist kontrovers, da es bisher an prospektiven Studien mangelt. Trotzdem lassen sich evidenzbasierte Empfehlungen zu einigen Selektionskriterien und Einschränkungen der operativen Therapie zusammenfassen [102-104]. In der prospektiv randomisierten DESKTOP3 - Studie konnte gezeigt werden, dass die zytoreduktive Operation beim erstem Tumorrezidiv nur dann vorteilhaft erscheint, wenn dadurch eine Tumorfreiheit erreicht werden kann. Sowohl das PFS, als auch das Gesamtüberleben konnten durch das Erreichen einer Tumorfreiheit signifikant verbessert werden [2]. Nicht abschließend geklärt ist, wie die Selektion der Patientinnen für die Operation erfolgen soll. Entsprechend dem AGO-Score sind mögliche Prädiktoren des OP-Erfolges der Allgemeinzustand, die makroskopische Tumorfreiheit nach der Erstoperation und fehlender/geringer Aszites (< 500 ml) [2].

Beim platinsensitiven Rezidiv sollte außerdem eine erneute platinhaltige Therapie angeboten werden. Erste Präferenz hat hierbei die Kombination aus Carboplatin mit Caelyx oder Gemcitabin, beide mit einem signifikanten Überlebensvorteil zu einer Platinmonotherapie oder einer Dreier-Kombination. Auch die Kombination mit Paclitaxel ist zugelassen, wobei hier eine

persistierende Neurotoxizität als relative Kontraindikation gilt. Allen Bevacizumab-naiven Patientinnen soll eine zusätzliche Behandlung mit dem VEGF-Antikörper angeboten werden. Eine Wiederholung als Bevacizumab-Rechallenge scheint therapeutisch wirksam und soll als zusätzliche, aktuell noch als „off-label-use“, Therapieoption angeboten werden. [2].

Ein wesentlicher Vorsprung in der Rezidivbehandlung wurde durch die Einführung des PARP-Inhibitors Olaparib eingeleitet. Insgesamt vier Studien (NOVA, Studie-19, SOLO2, ARIEL3) zeigen ein bedeutender Vorteil zugunsten der Erhaltungstherapie mittels PARP-Blockade und konnten eine um bis zu 82% (HR 0,45-0,18) signifikante Reduktion der unerwünschten Ereignisse und Verlängerung des PFS erreichen [105-107]. Der Effekt ist Substanz-spezifisch, robust und unabhängig vom BRCA-Status oder von einer durchgeführten HRD-Testung des Tumors [107]. Heute sollte allen Patientinnen mit einem high-grade Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, eine Erhaltungstherapie mit einen der zugelassenen PARP-Inhibitoren angeboten werden, wobei bei der Substanzauswahl das Nebenwirkungsprofil und die Patientinnenpräferenz zu beachten sind [2, 108].

#### **1.5.4 Subgruppen-spezifisches Management bei fragilen Patientinnen mit malignen Eierstocktumoren**

Beim Eierstockkrebs werden zwischen Alter, Komorbidität und funktionelle Defizite vielfältige Zusammenhänge diskutiert, welche das Gesamtrisiko für gesundheitsrelevante Verschlechterung bestimmen können [37]. Ladislav et al beschreiben den Alterungsprozess als „Resultat eines progressiven und irreversiblen Rückgangs der Leistungsfähigkeit unseres Organismus sich an die immerzu verändernde Umwelt anzupassen“, welcher individuell in unterschiedlicher Geschwindigkeit und in Abhängigkeit von intrinsischen (genetisch, epigenetisch) sowie extrinsischen (Stress, Alkohol, Rauchen, Ernährung) Faktoren abläuft [109]. Dabei besteht eine große Variabilität in der Organfunktion und der Leistungsfähigkeit, welche v.a. im Alter physiologisch zunimmt und die klinische Einschätzung erschwert [110]. Diese Aspekte werden wissenschaftlich unter dem Begriff der Fragilität zusammengefasst – der Zustand eines fort dauernden Abbaus von physiologischen, mentalen, sozialen Ressourcen und Kompetenzen, welcher altersunabhängig und allmählich eintritt und zu einer zunehmenden Akkumulation von funktionellen Defiziten und Organeinschränkung bis hin zum Anstieg der Morbidität und Mortalität führt [39].

Im klinischen Alltag erhalten multimorbide, ältere und fragile Patienten seltener eine State of the Art Behandlung als Jüngere, teils wegen Bedenken der Therapeuten oder Angehörigen, teils auf eigenen Wunsch [111]. Dennoch ist eine wirksame operative oder medikamentöse Therapie auch in dieser Altersgruppe v.a. bei adäquater Nieren- und Leberfunktion belegt, ohne einen kritischen Anstieg der Toxizität, Morbidität oder des intensiv-medizinischen

Bedarfs zu verzeichnen [112-114]. Ältere und fragile Patientinnen sind v.a. in Studien deutlich unterrepräsentiert, da die Ein- und Ausschlusskriterien häufig sehr streng formuliert sind [115]. Für das klinische Alltag ist das problematisch, da uns an wissenschaftlicher Evidenz fehlt, um Innovationen und Studienerfahrungen auf Ältere und Risikogruppen zu übertragen [116]. Diese Aspekte erklären, warum das Überleben bei älteren Jahrgängen mit einer 5-JÜR von 33,3% bei den 70-79-Jährigen und von nur 23% bei über 80-Jährigen schlechter ausfällt [36]. Weiterhin problematisch ist das Fehlen prädiktiver Marker für die Früherkennung einer drohenden Leistungsminderung oder eines Organfunktionsausfalls. ECOG und Karnofski-Scores zeigen hier deutliche Schwächen [117]. Um eine Optimierung des klinischen Managements, sowie auch die Einführung neuer Konzepte zu erleichtern, soll das geriatrische Assessment im klinischen Alltag enger eingebunden werden [42]. Damit erhofft man sich eine Reduktion unnötiger Behandlungen und Vermeidung von Lebensqualitätseinbußen womit auch die individuelle Prognose verbessert werden kann [38].

## 1.6 Zielsetzung

Die Ziele der anschließend diskutierten Arbeiten fokussieren sich auf zwei Forschungsgebiete der gynäkologischen Onkologie.

1. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Optimierung des Managements gynäkologischer Malignome werden i. R. von multizentrischen und internationalen Studien untersucht. Diese innovativen Konzepte fokussieren sich auf die Erforschung, Identifikation und Charakterisierung der spezifischer Subgruppen und der Herausforderungen für die integrierten Ansätze bei deren Problemlösung:
  - Onkologischer Bedarf, Möglichkeiten und Probleme bei der Etablierung einer neuartigen interdisziplinären Tumorkonferenz als Projekt der Versorgungsforschung
  - Erkenntnisse zu häufigen Problemen und Herausforderungen bei der Behandlung von Borderline-Tumoren
  - Herausforderungen bei der Zusammenstellung einer repräsentativen Kohorte und beim Aufbau einer translationalen Tumordatenbank i.R. eines EU-Konsortiums
2. Die Erforschung von zielgerichteten und Subgruppen-spezifischen Behandlungsstrategien wurde unter Beachtung von individuellen, patientenzentrierten Aspekten untersucht:
  - Sicherheit und Wirksamkeit einer innovativen, intraperitonealen Antikörper-Behandlung mit Catumaxumab beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom
  - Die Rolle der Patientenpräferenz im Rahmen der palliativen Chemotherapie des Ovarialkarzinoms mit Treosulfan

- Multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib beim rezidierten Platin-resistenten Ovarialkarzinom.

## **2 Ausgewählte Originalarbeiten**

### **2.1 Versorgungsforschung und internationale Zusammenarbeit in der gynäkologischen Onkologie – Herausforderungen und neue Konzepte**

Die onkologische Versorgung erfordert zusätzliche Anstrengungen und integrierte Strukturen zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Organkrebszentren sind als „Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen, ggf. standortübergreifenden Einrichtungen, die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden“ essentiell [1]. Die Umsetzung der Zertifizierungsvorgaben erfolgt standardisiert, wobei deren prognostischen Relevanz auf patientenbezogene Parameter limitiert bleibt [1, 118, 119]. Erkenntnisse legen nahe, dass die höchste Behandlungsqualität nur durch gut ausgebildete Teams und unter Einhaltung von Qualitätskriterien zu erreichen ist [120]. Als große Herausforderungen bleiben die Frage nach der Sicherung einer evidenzbasierten „State of the Art“ Therapie und den Zugang zu klinischen Studien.

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist Kernelement eines Organkrebszentrums und der integrierten Versorgung. Als Schnittstelle zwischen ambulante und stationäre Versorgungsstrukturen wird hierdurch eine zentrale Rolle in der Sicherstellung der Patientenversorgung über die Vermittlung fachübergreifender und interprofessioneller Kompetenzen übernommen. Im klinischen Alltag bleibt aber deren Umsetzung und Akzeptanz optimierungsbedürftig. Kritisch für das Management des Ovarialkarzinoms bleibt v.a. das Fehlen geeigneter prädiktiver Marker für Ansprechen und Outcome, weshalb hier weitere wissensgenerierende Forschung notwendig ist.

Zunehmend sind wir auf internationale Kooperationen angewiesen, denn nur dadurch lassen sich komplexe tumorbiologische Zusammenhänge rational analysieren und neue Therapiestrategien rasch in den Alltag integrieren. Die Internationalisierung in der Medizin ist sowohl Herausforderung als auch Chance [121]. Diese erfordert v.a. die Erarbeitung länderübergreifender Standards, der Einführung innovativer Technologien und der Ausbau neuen Forschungsnetzwerke. Die internationale Zusammenarbeit erfordert auch klare Richtlinien bezüglich Planung, Struktur, Organisation, Verantwortlichkeiten und Projektausführung. Besondere Herausforderungen stellen vor uns die Zusammenstellung repräsentativer Tumorkochorten und die Auswertung größeren Datensammlungen.

### **2.1.1 Die online-basierte Tumorkonferenz „Gynäkologische Malignome“ - ein innovatives Projekt der Versorgungsforschung**

**Radoslav Chekerov**, Carsten Denkert, Dirk Boehmer, Andreas Suesse, Axel Widing, Birgit Ruhmland, Alexander Giese, Alexander Mustea, Werner Lichtenegger, Jalid Sehouli. *Online tumor conference in the clinical management of gynecological cancer: experience from a pilot study in Germany. Int J Gynecol Cancer. 2008; 18(1): 1-7.*

Die Behandlung gynäkologischer Malignome erfordert multimodale Ansätze auf der Grundlage evidenzbasierten und risikoadaptierten Konzepte [108]. Neben fundierte Erfahrung mit operativen, radioonkologischen und medikamentösen Therapien sind auch Kenntnisse zu innovativen Entwicklungen nützlich. Die umfassende Umsetzung der Leitlinien ist im klinischen Alltag manchmal problematisch, da es häufig an einem Zugang zu evidenzbasiertem Wissen oder praktischem Konsensus, insbesondere wenn es um Management von Älteren oder Multimorbiden handelt, fehlt.

Die Tumorkonferenz als Kernelement im komplexen Versorgungsnetzwerk eines gynäkologischen Krebszentrums fördert fachübergreifende Kooperationen, sichert Behandlungsqualität, erleichtert die Ausbildung und dient der Einholung von Zweitmeinungen [1]. Nur wenige Arbeiten auf diesem Gebiet sind publiziert, die die Akzeptanz und Stellenwert für die onkologische Versorgung untersucht haben [122, 123]. In der gynäkologischen Onkologie hängt die Behandlungsqualität nachweislich von der institutionellen Erfahrung mit innovativen Therapien und der Teilnahme an klinischen Studien ab, beides wiederholt als wesentlichste Kriterien für die Auswahl der Behandlungseinrichtung durch Patienten und deren Behandler eingestuft [75, 120]. Andererseits ist die Vorbereitung einer klassischen Tumorkonferenz zeitlich und räumlich umständlich und scheitert besonders im ambulanten Bereich am Zeitfaktor, begrenzte Ressourcen und fehlendem Wissensaustausch. Welche Innovationen können hier zu einer Optimierung verhelfen?

Die vorgestellte Arbeit analysiert prospektiv die Einwicklung und Implementierung des innovativen Portals „Online-Tumorkonferenz – gynäkologische Malignome“ basierend auf einer differenzierten Recherche der Literatur, aktuellen Fachpublikationen und der Studienlage [124]. Als webbasiertes Tumorboard ermöglicht es gynäkoonkologisch tätigen Ärzten aus Kliniken und Praxen nach Registrierung eigene Kasuistiken zu präsentieren, gemeinsam zu diskutieren und eine individualisierte Empfehlung zu erarbeiten. Die Schwerpunkte in der systematisch-didaktischen Vorstellung liegen auf komplexe gynäkologisch-onkologischen Krankheitsbilder mit Fokus auf der Patientenpräferenz, der aktuellen Leitlinien, sowie Konsensusempfehlungen und suchen nach Möglichkeiten zur Einbindung an offenen klinischen Studien. Eine individuelle Therapieempfehlung für jede Patientin wird durch Konsensdiskussion erreicht und datenschutzkonform übermittelt.

Das Konzept entstand 2004 und wurde als Pilotprojekt der Versorgungsforschung mit Unterstützung durch einige Krankenkassen gefördert. Die Auswertung umfasst die ersten 39 Konferenzen mit 144 Kasuistiken. Von den 667 registrierten Teilnehmern hatten sich pro Sitzung im Median 14 Teilnehmern eingewählt und waren an der Konsensusempfehlung beteiligt. Eine alljährliche Umfrage ergab eine hohe Zufriedenheit mit der technischen Umsetzung des Vorhabens, dem Informationsgehalt und dem Erkenntnisgewinn. Das Konzept wurde als rational und effektiv bewertet. Viele Teilnehmer attestierten ihre Übereinstimmung mit den im Konsensus erarbeiteten Therapieempfehlungen und berichteten von einer Umsetzungsquote von über 90%. Der zertifizierte Charakter der Veranstaltung hob der besondere Stellenwert der Konsensusempfehlungen gegenüber Patienten, Kollegen und Krankenkassen hervor. Diese Plattform stellt eine optimale Möglichkeit für einen schnellen und unkomplizierten Informationsaustausch zwischen den ambulanten und stationären Versorgungseinrichtungen dar und verbessert relevant die Qualitäten in der Behandlung und Fortbildung.

Zusammenfassend ist diese innovative Online-basierte-Plattform für onkologisch tätigen Gynäkologen eine sinnvolle und zeitsparende Möglichkeit in einem modernen klinischen Alltag komplexe Behandlungspläne auf Grundlage der besten verfügbaren klinischen und wissenschaftlichen Evidenz und im interdisziplinären Austausch zu erarbeiten. Durch das didaktische Konzept und die breite interdisziplinäre Vernetzung zwischen universitären und ambulanten Einrichtungen lassen sich nicht nur qualitativ hochwertige Therapieempfehlungen für schwierige Kasuistiken generieren, sondern auch verschiedene Versorgungskonzepte besser initiieren und gleichzeitig neuartige und praxisrelevante Einblicke und Erkenntnisse „über den Tellerrand hinaus“ zu gewinnen. Der vielfach geäußerte Wunsch nach einem Ausbau der Kapazitäten zu einer erleichterten Einholung von Expertenmeinungen führte zur Etablierung eines Zweitmeinungsportals an dem gynäkologischen Krebszentrum der Charité, (<https://frauenklinik.charite.de/leistungen/zweitmeinung/>), der sowohl für Ärzte als auch für Patientinnen leicht zugänglich ist.

PMID: 17466034

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466034/>

doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00971.x

















## 2.1.2 Praktische Erfahrungen zum Management von Borderline Tumoren der Ovarien aus der online Tumorkonferenz „Gynäkologische Malignome“

*Jalid Sehouli, Guelten Oskay-Özcelik, Klaus Pietzner, Frank Chen, Alexandra Coumbos, Silvia Darb-Esfahani, Beatrix Schuback, Georg Heinrich, Christel Kronenberger, Michael Lorsbach, Werner Lichtenegger and **Radoslav Chekerov**. Clinical Management of Borderline Tumours of the Ovary – Experience from the “Berlin Online Tumour Conference for Gynaecological Malignancies”. Anticancer Res. 2010; 30: 1701-1706.*

Borderline-Tumoren des Ovars sind seltene semimaligne Neoplasien, welche v.a. bei jüngeren Frauen auftreten. Diagnostisch ist eine sichere Abgrenzung zum frühen Ovarialkarzinom sehr schwierig. Die Einordnung peritonealer Implants ist kontrovers, sie sind meist nicht-invasiv, können aber auch Invasivität aufweisen, wobei dann die Prognose wesentlich schlechter ist, weshalb die neue WHO-Novelle diese als low-grade Karzinome einstuft [27]. Prognostisch ausschlaggebend bleibt das operative Staging, wobei sowohl bei der Erstdiagnose oder beim Rezidiv das Dilemma zwischen einer fertilitätserhaltenden Operation oder einer wenig effektiven Chemotherapie den Behandler vor große Herausforderungen stellt. Prospektive Studien fehlen, sodass Konsensus-Empfehlungen dringend notwendig sind. In diesem Kontext stellt die Online-Tumorkonferenz „gynäkologische Malignome“ eine sinnvolle Möglichkeit dar, um interdisziplinär und anhand komplexer Kasuistiken neue praxisrelevante Erkenntnisse beim BOT zu erarbeiten. Ist dieser Einsatz aber praktikabel, um repräsentative Daten zu generieren und welcher Stellenwert haben die Versorgungsstrukturen in Deutschland?

In der folgenden Arbeit werden die häufigsten Fragestellungen und Probleme im Umgang mit BOT-Patientinnen, welche im Rahmen der Online-Tumorkonferenz vorgestellt wurden, zusammengefasst und in Hinblick auf die Entscheidungsfindung und Umgang mit Therapieempfehlungen ausgewertet.

Diese Arbeit analysiert exemplarisch anhand einer BOT-Kochorte wichtige klinische Fragen aus dem Alltag zu den Risiken und Einschränkungen des Fertilitätserhalts, der Nutzen einer Hysterektomie oder Lymphonodektomie. In den fortgeschrittenen Tumorstadien oder beim Rezidiv werden die Ziele der medikamentösen Therapie, sowie der Tumornachsorge diskutiert. Zusammenfassend konnte eine große Unsicherheit der behandelnden Therapeuten beim Management der BOT festgestellt werden. Der Wunsch vieler Behandelnden nach klaren Diagnose- und Therapiealgorithmen, etablierte Anlaufstellen für Zweitmeinung, Fortbildungen und spezifische Studienkonzepte war offenkundig [125]. Diese Erkenntnisse dienen als Grundlage für weiterführende Projekte der integrierten Versorgungsforschung.

PMID: 20592364

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592364/>















### 2.1.3 Herausforderungen einer europäischen Initiative für translationale Forschung - Möglichkeiten und Perspektiven

**Radoslav Chekerov**, Ioana Braicu, Dan Cacsire Castillo-Tong, Rolf Richter, Isabelle Cadron, Sven Mahner, Linn Woelber, Christian Marth, Toon Van Gorp, Paul Speiser, Robert Zeillinger, Ignace Vergote and Jalid Sehouli. *Outcome and Clinical Management of 275 Patients with Advanced Ovarian Cancer International Federation of Obstetrics and Gynecology II to IV Inside the European Ovarian Cancer Translational Research Consortium – OVCAD. Int J Gynecol Cancer. 2013;23 (2):268-275.*

Prognostisch sicher lässt sich das Wiederauftreten einer Krebserkrankung bisher nicht vorhersagen. Die meisten Strategien konzentrieren sich auf die Analyse des Primärtumors, der Tumorreste, der Resistenzmechanismen oder der Rolle disseminierter Tumorzellen. Die Ursachen der Chemosensitivitäts-Entwicklung sind vermutlich multifaktoriell und grundsätzlich auf allen zellulären Ebenen zu finden, wobei von grundlegendem Interesse stehen, die bis heute nicht entschlüsselten Mechanismen der Platinresistenz beim Ovarialkarzinom. Der Nachweis einer minimalen Resterkrankung ist definiert als die systemische Ausbreitung von Tumorzellen nach vollständiger Resektion oder eines mikroskopisch kleinen Resttumors in verschiedenen Geweben und Organen, welche sich prognostisch ungünstig auf das Outcome der Patientin auswirken können. Die größte Herausforderung besteht darin, dass keine zuverlässige Diagnostik zur Erkennung einer minimalen Resterkrankung oder eines frühen Rezidivs existiert. Daher besteht ein dringender Bedarf an Erforschung der molekularen Prinzipien der Pathogenese des Ovarialkarzinoms und das kann nur durch eine intensive internationale Zusammenarbeit erreicht werden. Die spannende Frage ist - wie translationale Forschungskonzepte und Initiativen aufgebaut werden sollen, um einen entscheidenden Beitrag für die onkologische Forschung leisten zu können?

Das internationale, multizentrische Projekt OVCAD „Ovarian Cancer - Diagnosis of a Silent Killer“ als Teil des sechsten Rahmenprogramm der Europäischen Union, hatte als Ziel neue Prädiktoren für die Früherkennung einer minimalen Residualerkrankung beim epithelialen Ovarialkarzinom zu untersuchen. Dafür bildeten 5 gynäkologische Krebszentren ein Konsortium, an dem sich mehrere Partner aus Klinik, Forschung und Industrie aus Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel und den Niederlanden beteiligten. Zwischen 2005 und 2008 wurden damit über 600 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen gescreent und einer Zweitbegutachtung der Histologie unterzogen. Erst nach Bestätigung der Diagnose wurden Gewebeproben, Blut und klinische Daten prospektiv in eine translationale Datenbank aufgenommen. Insgesamt konnten auf diese Weise 275 Patienten als Kernkohorte für die Analysen entsprechend den Einschlusskriterien - FIGO-Stadium II-IV, zytoreduktive Chirurgie, Platin-basierte Chemotherapie und Zugang zum Tumorgewebe, prospektiv ausgewertet werden. Die Gewebeasservierung erfolgte nach etabliertem Standardprotokoll, klinische

Daten wurden in eine webbasierte Datenbank aufgenommen. Die Herausforderungen und Probleme bei der Aufstellung des Konsortiums wurden analysiert [126].

Typische Schwächen translationaler Vorhaben sind fehlende Diagnosesicherung, zu wenige Probanden, nicht repräsentativen Kohortenaufbau, eingeschränkter Zugang zu Gewebe oder schlechte Reproduzierbarkeit der Daten. Deshalb definierten wir i.R. des Konsortiums die Einschlusskriterien, die SOP's für die Gewebeasservierung und Verarbeitung und die Art der Datenkodierung frühzeitig. Dieser Standardaufbau wurde somit zum ersten Mal für ein internationales Translationalprojekt dieser Größe in der gynäkologischen Onkologie entwickelt. Durch die standardisierte Patientenauswahl, Datenakquirierung und Gewebeasservierung konnte eine repräsentative Kohorte von Patientinnen mit überwiegend HGSC-Karzinome im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium aufgebaut werden, zu der eine Nachverfolgung des klinischen Verlaufs problemlos möglich war. Insbesondere das standardisierte chirurgische Vorgehen basierend auf nationale und internationale Empfehlungen erlaubte die Vergleichbarkeit der Daten zum intraoperativen Vorgehen und zur makroskopischen Tumorfreiheit [2, 127]. Zudem erhielten alle Patientinnen eine State of the Art Platin-basierte Chemotherapie. Insgesamt waren nur sehr wenige klinische Informationen unvollständig.

Damit lässt sich zentrumsübergreifend eine hohe Übereinstimmung der Therapie- und Datenqualität erreichen und die vergleichende Analysen sind hoch repräsentativ für eine chirurgisch orientierte Sammlung. Zusätzliche Stärken des Projekts sind einheitliche SOP zur postoperativen Gewebeverarbeitung und die Etablierung einer Onlineplattform für das Datenmanagement und die Koordination der Proben- und Datenverteilung an allen nicht-klinischen Partnern. Zusammenfassend erwies sich das systematische Vorgehen in diesem multizentrischen, internationalen Konsortium als sehr nützlich, da dadurch institutionelle Verzerrungen, Patienten- und Gewebevariabilität minimiert und Behandlungsqualität gesichert werden konnte. Mehrere Subprojekte wurden drauffolgend erfolgreich durchgeführt und veröffentlicht. Die entwickelten Qualitätskriterien wurden für weitere nachfolgende translationale Forschungsprojekte übernommen und dienten als Richtlinien für die Reglementierung weiterer internationaler Kooperationspartnerschaften.

PMID: 23358178

<https://ijgc.bmj.com/content/23/2/268>

<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827de6b9>





















## **2.2 Innovative Ansätze in der Subgruppen-spezifischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome**

Die steigende Lebenserwartung sowie der dynamische Rückgang der Sterblichkeit der erwachsenen Bevölkerung führen zu einer Zunahme des Anteils älterer Menschen mit onkologischen Erkrankungen. Da der Frauenanteil innerhalb älterer Jahrgänge überwiegt, ist von einer stetig ansteigenden Anzahl älterer Patientinnen mit Malignomerkrankungen auszugehen. In der gynäkologischen Onkologie reift das Bewusstsein über die Notwendigkeit einer differenzierten Herangehensweise in Bezug auf die Individualisierung der Therapieziele, der Implementierung neuer Substanzen und einer Subgruppen-spezifischen Ausrichtung der Betreuung heran.

Neue Entwicklungen und Herausforderungen beim primären und rezidierten Ovarialkarzinoms stellen die Einführung der molekulargenetischen Diagnostik, die weitere Entwicklung der radikalen Onkochirurgie i.S. Möglichkeiten, Ziele und Einschränkungen, die Einführung und Stellenwert zielgerichteter Substanzen für die medikamentöse Therapie, die Identifikation und Charakterisierung von Subgruppen und die Neugestaltung der Tumornachsorge dar. Besonders kritisch ist die Situation beim multiresistenten Rezidiv des Ovarialkarzinoms, wo multiple Faktoren wie spezifische Tumorbiologie, Resistenzmechanismen, Therapieeffekt und Lebensqualität einen besonderen Stellenwert haben, die therapeutischen Optionen aber nur sehr eingeschränkt und von geringer Wirksamkeit sind.

Unabhängig vom Alter bleibt das Drei-Stufen-Konzept der Behandlung der Ovarialkarzinome aus Operation, medikamentöse und zielgerichtete Therapie bestehen. Allgemein verschlechtert sich aber mit zunehmendem Alter das Allgemeinbefinden, somatische Beschwerden und chronische Erkrankungen werden häufiger und die kumulative Anfälligkeit gegenüber unerwarteten, externen Einflüssen, auch als Fragilität zusammengefasst, nehmen zu. Ältere Patientinnen mit Ovarialkarzinom weisen häufig deutlich geringere physiologische Reserven auf, so dass operative Radikaleingriffe, aber auch adjuvante und palliative Konzepte, welche sonst bei jüngeren Patientinnen als Standard gelten, bei der älteren Frau nur selten oder gar nicht angewandt werden können. Eine besonders bedeutsame Entwicklung erfahren im letzten Jahrzehnt Einsätze zur zielgerichteten Behandlung basierend auf neue tumorgenetische und immunologische Erkenntnisse [80, 92, 98]

In den nachfolgenden Arbeiten wurden verschiedene Aspekte der Versorgung und der Subgruppen-spezifischen Charakterisierung und Behandlung untersucht und exemplarisch dargestellt.

## 2.2.1 Der Stellenwert des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab in der operativen Behandlung des primären Ovarialkarzinoms

J. Sehouli, A. Reinthaller, C. Marth, D. Reimer, T. Reimer, W. Stummvoll, L. Angleitner-Boubenizek, B. Brandt, **R. Chekerov**. *Intra- and postoperative catumaxomab in patients with epithelial ovarian cancer: safety and two-year efficacy results from a multicentre, single-arm, phase II study. Brit J Cancer. 2014;111(8):1519-25.*

Der erste Therapieschritt beim Ovarialkarzinom - die Operation, hat das Ziel eine makroskopische Tumorfreiheit, als wichtigster Prognosefaktor, zu erreichen. Die hohe Morbidität bleibt problematisch, wobei die intraperitoneale Tumorzellausbreitung eine massive Einschränkung des Therapieerfolg durch die minimalen Residualerkrankung herbeiführen kann [128]. In der Diskussion um innovative immunologische Konzepte erscheint hier die intraperitoneale Applikation von zytostatischen oder zielgerichteten Substanzen vielversprechend [85]. Vor uns stellte sich die Frage inwieweit eine Antikörpertherapie, zugelassen für die Behandlung des malignen Aszites, als i.p. Applikation eine machbare, sinnvolle und sichere additive Behandlungsstrategie darstellen kann?

Die vorgestellte Phase-II-Studie IP-CAT-OC-02 untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der mehrmaligen i.p. Gabe des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab [129]. Dafür verabreichte man Catumaxomab direkt intraperitoneal am Ende der Operation und an vier postoperativen Tagen in steigender Dosierung, bevor im Anschluss die adjuvante Chemotherapie beginnen konnte. Der primäre Endpunkt war die Rate an postoperativen Komplikationen. Einundvierzig Patientinnen wurden damit behandelt. Die Rate an vollständiger Tumorsektion lag bei 68%. Postoperative Komplikationen waren häufig, beispielsweise Anastomoseninsuffizienzen und Wundinfektionen. Als häufigste unerwünschte Effekte im Zusammenhang mit Catumaxomab wurden Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber beobachtet, daher unterbrachen 39% der Patientinnen die Behandlung. Nach 24 Monaten Follow-up zeigte sich kein Nachteil beim krankheitsfreien oder Gesamtüberleben. Aus diesen Ergebnissen können wir schlussfolgern, dass die intra- und postoperative Catumaxomab-Behandlung machbar und im Sinne der Wirksamkeit und Sicherheit ein innovatives Vorgehen darstellt. Offen bleiben die Fragen nach der Auswahl des richtigen Patientenkollektivs, sowie nach dem besten Zeitpunkt für die Catumaxomab-Gabe. Weitere Studien zu diesen Fragestellungen und zur Effektivität der Substanz sind notwendig.

PMID: 25225907

<https://www.nature.com/articles/bjc2014443>

<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.443>

















## 2.2.2 Der Stellenwert der Patientenpräferenz für die Prognose und Entscheidungsfindung bei älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv

**R. Chekerov**, P. Harter, S. Fuxius, L.C. Hanker, L. Woelber, L. Müller, P. Klare, W. Abenhardt, Y. Nedkova, I. Yalcinkaya, G. Heinrich, H. Sommer, S. Mahner, P. Wimberger, D. Koensgen-Mustea, R. Richter, G. Oskay-Oezcelik, J. Sehouli & Ovarian Cancer Study Group of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology (NOGGO). *Preference of elderly patient's to oral or intravenous chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian cancer: results of a prospective multicenter trial. Gynecol Oncol Res Pract. 2017; 4:6.*

Die Behandlungsoption der älteren Patientin mit rezidiviertem Ovarialkarzinom stellen Patientinnen, deren Angehörigen und betreuende Ärzte vor Herausforderungen. Der Stellenwert der akzeptierten Therapien ist mangels Daten über die tatsächlichen Effekte in dieser Kohorte unklar, Dosismodifikationen oder gar einen Verzicht auf Therapie darauf sind nicht ohne Weiteres zu begründen. Inwiefern ist es aber tatsächlich sinnvoll und vertretbar, ältere Patientinnen den erhöhten Risiken einer onkologischen Therapie auszusetzen? Und wie stehen die Betroffenen zu einer empfohlenen und geplanten Chemotherapie?

Ziel unserer Studie war die Untersuchung der Bedeutung der Patientinnenpräferenz in Bezug auf eine palliative Chemotherapie mit dem Alkylanz Treosulfan wegen eines Rezidivs. Frauen mit Ovarialkarzinomrezidiv älter als 75 Jahre konnten in das Protokoll einwilligen und hatten die freie Wahl zwischen einer i.v. oder oralen Therapie mit Treosulfan. Hierzu wurden 123 Patientinnen mit einem Rezidiv (2. bis 5. Therapielinie) in die Studie aufgenommen, wovon die meisten mindestens einen Therapiezyklus erhielten. Interessanterweise bevorzugten 85,7% der Frauen die i.v.-Gabe [130]. Die individuelle Erwartungshaltung bestimmte die häufigsten Gründe für die i.v.-Präferenz wie folgt: weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, stärkere Wirksamkeit und erhoffte bessere Verträglichkeit der Therapie. Im Median erhielten Patientinnen drei Zyklen einer palliativen Chemotherapie, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit, bei Nachweis eines zu erwartenden hämatologisch-betonten Toxizitätsprofils, zeigten. Es war festzustellen, dass sich ältere Patientinnen in der Rezidivsituation sehr wohl an die aktive Planung und am Entscheidungsprozess ihrer onkologischen Behandlung beteiligen wollten. Treosulfan wurde in dieser spezifischen Kohorte mit altersbedingten Komorbiditäten und einer massiven onkologischen Vorbehandlung gut vertragen. Unsere Daten zeigen, dass die Patientenpräferenz keinen negativen Einfluss auf die Prognose hat und eine wichtige Entscheidungshilfe im klinischen Alltag darstellen kann.

PMID: 28286660

<https://gynoncrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40661-017-0040-2>

<https://doi.org/10.1186/s40661-017-0040-2>





















### **2.2.3 Der Multi-Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib als wirksame Option in der medikamentösen Systemtherapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms**

**R. Chekerov**, F. Hilpert, S. Mahner, A. El-Balat, P. Harter, N. de Gregorio, C. Fridrich, S. Markmann, J. Potenberg, R. Lorenz, G. Oskay-Oezcelik, M. Schmidt, P. Krabisch, H.J. Lueck, R. Richter, E.I. Braicu, A. du Bois, J. Sehouli for NOGGO & AGO-TRIAS-Investigators. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1247-1258.

Die Behandlung des rezidivierten Ovarialkarzinoms stellt ein Dilemma dar, da bisher für die Platin-resistente Situation keine medikamentöse Strategie einen anhaltenden Erfolg zeigen konnte. Die Erhaltung der Lebensqualität und Symptomkontrolle bleibt das führende Therapieziel. In letzter Zeit wird der Stellenwert der Angiogenese als ubiquitärer Mechanismus diskutiert, befördert von den Daten zur antiangiogenetischen Blockade durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab, als bisher einzig zugelassene zielgerichtete Substanz in dieser Kohorte. Wie auch bei anderen Indikationen bleibt der therapeutische Effekt der Substanz eher überschaubar, sodass sich der Fokus auch auf andere potenzielle antiangiogenetische Mechanismen richtete. Klinisch interessant ist die Frage, inwieweit eine Inhibition der Tyrosinkinaseaktivität (TKI) als Kombinationspartner zur Chemotherapie geeignet ist eine therapeutische Wirksamkeit beim multiresistenten Ovarialkarzinomrezidiv zu entfalten?

Für die hier vorgestellte multizentrische, doppelblind randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-II Studie wurden 20 deutsche Zentren für die Rekrutierung von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib, ein oraler TKI ausgewählt. Zugelassen waren Frauen mit Platin-resistenten Rezidiv, die zuvor nicht mehr als zwei Chemotherapien erhalten haben und einer Stratifizierung anhand der Vortherapien unterzogen wurden. Nach der Registrierung in die Studie erfolgte die Randomisierung (1:1-Verhältnis) zur innovativen Kombination aus Topotecan (1,25 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1-5) gefolgt von entweder orale Medikation mit Sorafenib 400 mg oder Placebo 400mg zweimal täglich (Tag 6-15 eines 21-tägigen Zyklus). Nach Abschluss der 6 Zyklen Chemotherapie wurde bei allen Patientinnen ohne Progression eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib oder Placebo für bis zu 1 Jahr vorgesehen. Die Verabreichung von Sorafenib oder Placebo erfolgte doppel-blind randomisiert, die Topotecan-Behandlung war open-label. Das primäre Studienziel war das krankheitsfreie Überleben bei allen Patienten mit mindestens einer erhaltenen Dosis der Studienmedikation [131].

In einem Zeitraum von drei Jahren wurden insgesamt 185 Patientinnen registriert, wovon bei 174 eine Randomisierung zu Sorafenib (n= 85) oder Placebo (n=89) erfolgten. Nach

Ausschluss von weiteren zwei Patientinnen aus dem Sorafenib-Arm Kohorte wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE), konnte die angestrebte Therapie bei 83 Patienten in der Sorafenib-Gruppe und 89 in der Placebo-Gruppe erfolgen [131]. Das primäre Studienziel – das krankheitsfreie Überleben - konnte unter Sorafenib im Sinne einer 40% Reduktion der unerwünschten Ereignisse (HR 0,60,  $p=0,0018$ ) signifikant verlängert werden. Gleichzeitig übertraf das mediane progressionsfreie Überleben unter Sorafenib mit 6,7 Monaten die statistisch anvisierte Vergleichsrate auf Basis vorpublizierten Topotecan-Studien deutlich [132]. Überraschenderweise wurde auch das Gesamtüberleben, als sekundäres Studienziel, unter der Sorafenib-Behandlung ebenfalls signifikant verlängert ( $p=0,017$ ). Die Safety-Analyse bestätigte als häufigste unerwünschte Ereignisse Grad 3/4 für Sorafenib - Leukopenie bei 69%, Neutropenie bei 55% und Thrombozytopenie bei 28%, alles Ergebnisse, die wir aus Studien mit oralen TKI-Hemmer gut kennen. Auch die Verteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Studienarmen, wobei 5% der SAE's aus der Sorafenib-Gruppe (Dyspnoe mit schlechten Allgemeinzustand, Dyspnoe mit Aszites, septischer Schock, Sigmaperforation) und 8% der Ereignisse aus der Placebo-Gruppe (zwei Lungenembolien, zwei mit Progress der Tumorerkrankung, Sepsis mit Fieber, Pleuraerguss, Tumorkachexie) tödlich endeten. Eine zu erwartend höhere Inzidenz von Hand-Fuß-Hautreaktionen (PPE-Syndrom) trat unter Sorafenib bei 13% der Therapien auf.

Zusammenfassend zeigt sich durch die Hinzunahme der TK-Inhibitors Sorafenib als orale Medikation in der sequenziellen Kombination mit Topotecan und als anschließende Erhaltungsstrategie beim Platin-resistentem Eierstockkrebs eine signifikante Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens. Die TRIAS-Studie belegt zum ersten Mal eine so bedeutende, statistisch signifikante und klinisch relevante Wirksamkeit der TKI-Strategie beim Ovarialkarzinom. Unsere ermutigende Ergebnisse unterstützen die Bedeutung der Blockade der Angiogenese als eine führende Therapiesäule bei der Behandlung des multiresistenten, rezidivierten Ovarialkarzinoms [131].

PMID: 30100379

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30372-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30372-3/fulltext)

[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30372-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30372-3)





























### 3 Diskussion

Das Management gynäkologischer Malignome ist von deren großen biologischen Vielfalt, Morbidität und Mortalität geprägt und erfordert fachübergreifende Kompetenzen [5, 6, 133]. Der aktuell durchlebte Wandel in der onkologischen Forschung wird durch den dynamischen Fortschritt der Molekularwissenschaften bedingt und eröffnet neue Ansätze zum Verständnis der Tumorgenese und zum Stellenwert multimodaler Therapien [133]. Der Erfolg dieser Umwandlungen setzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und der Ausbau komplexer Versorgungsstrukturen voraus.

Der Nationale Krebsplan wurde 2008 mit dem Ziel initiiert, die Koordination der „Weiterentwicklung und Verbesserung der Versorgung krebserkrankter Menschen und der Krebsfrüherkennung in Deutschland“ zu fördern [1]. Die Autoren definierten hierfür vier Kernhandlungsfelder, welche einer gezielten Förderung unterliegen sollen:

1. Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung
2. Aufbau onkologischer Versorgungsstrukturen und Qualitätssicherung
3. Förderung innovativer Konzepte in der onkologischen Arzneimitteltherapie
4. Ausbau einer patientenzentrierten Betreuung

Diese Vorgaben waren der Anstoß für viele neue Empfehlungen, Leitlinien und Gesetzesvorhaben. Sie unterstützen Fachexperten aus verschiedenen Disziplinen mit den Gesundheitsanbieter ins Dialog zu kommen, sodass beide Seiten dabei ihre spezifische Bedürfnisse und Kenntnisse enger bündeln und interprofessionell einsetzen können [133, 134].

Auch im Rahmen des internationalen Dialogs können heute viele ungelöste Probleme der Diagnostik und Therapie schneller und effizienter bearbeitet werden [108, 135]. Dank neuer technischer Möglichkeiten kann die länderübergreifende Zusammenarbeit intensiviert werden, selbst wenn Vieles in der Aufstellung, Strukturierung und Durchführung internationaler wissenschaftlicher Projekte ein Neuland darstellt [121]. Eine Vorreiterrolle haben wissenschaftliche Rahmenprogramme der Europäischen Union (EU framework programme for research and innovation), deren Hauptziele die Verbesserung der Forschungsintegration und die Schaffung eines gemeinsamen Forschungsraums sind [121, 136]. Besonders sollen innovative Ideen, moderne Zielsetzungen und Eigeninitiative der forschenden Einrichtungen gefördert werden.

Innerhalb gynäkologischer Malignome stellt das rezidierte Ovarialkarzinom wegen seiner limitierten Behandlungsperspektive und palliativen Prognose einen Problemfall dar [137]. Für die Betroffenen werden neue Behandlungskonzepte dringend gebraucht. Einigen innovativen Medikamentenentwicklungen ist in den letzten Jahren der Sprung in den klinischen Alltag gelungen. Vor allem zielgerichtete Wirkstoffe basierend auf neuartigen Mechanismen und

deren innovative Anbindung an klassischen Zytostatikaregimen scheinen eine beachtliche Therapieeffektivität zu entfalten und einer weiteren Personalisierung der onkologischen Behandlung beizutragen [108, 135, 138].

### **3.1 Integrierte Versorgungsstrukturen und die Optimierung des interdisziplinären Managements gynäkologischer Malignome**

Die Qualität der onkologischen Versorgung hängt entscheidend von einem funktionierenden „Versorgungsnetz, welches Comprehensive Cancer Centers, akademische Universitätsklinikum sowie eine Sektor-übergreifende, leistungsfähige, flächendeckende, qualitätsgesicherte, ambulante und stationäre Versorgung durch niedergelassene Onkologen und Krankenhäuser mit medizinisch-onkologischen Fachabteilungen umfasst“ ab [133]. Die Diagnosesicherung und die Festlegung eines evidenzbasierten Behandlungsplans spielen hier eine Schlüsselrolle. Unsere Arbeitsgruppe hat die dynamische Entwicklung auf diesem Gebiet zum Anlass genommen, um im Rahmen eines Pilotprojektes die Probleme und Schwächen bei der Entscheidungsfindung zu analysieren und darauf orientiert die webbasierte „Online-Tumorkonferenz – gynäkologische Malignome“ entwickelt [124].

Das Management gynäkologischer Malignome wird durch die Etablierung nationaler Organkrebszentren unter der DKG-Ägide, harmonisiert mit den führenden onkologischen Fachgesellschaften und durch einheitliche Qualitätsmaßstäbe festgelegt [1, 134]. Zu den wichtigsten Versorgungszielen gehören der Zugang zur genetischen Beratung, einheitliche Standards für Staging und histologische Diagnostik, evidenzbasierte Therapiekonzepte, sowie nicht zuletzt die Implementierung von fachkundig geführten Tumorkonferenzen [1, 119].

Tumorboards stellen eine ideale Kommunikationsplattform für alle Beteiligten dar [133]. Sie haben das Potential innovative Entwicklungen zu erklären, deren Einführung zu unterstützen und gleichzeitig interprofessionelle Kompetenzen und fachübergreifende Netzwerke zu fördern [73, 139, 140]. Doch die onkologische Versorgung weist in der Fläche bekanntlich Lücken auf, die „in der qualitätsgesicherten Erweiterung diagnostischer Standards und der zunehmenden Orientierung onkologischer Therapien“ liegen [141]. Die Erforschung der Gründe für diese Defizite ist hoch relevant. Grundsätzlich ist der Erfolg von leitlinien-basierten Vorgaben entscheidend von der Akzeptanz und der Qualität deren Umsetzung abhängig [75, 139, 140, 142]. Schließlich kommt es darauf an, inwieweit man die Bereitschaft und die nötigen personellen und materiellen Ressourcen aufbringen kann – ein schwieriger Spagat, welcher national auch von der Schaffung adäquater gesundheitspolitischer Rahmenbedingungen abhängig ist [75, 120, 143]. Auf der anderen Seite steht „die Zunahme des medizinischen Wissens im Gegensatz zu den sehr begrenzten Zeitressourcen der Ärzte“ [144]. Diese Aspekte sind vor allem für Niedergelassene und kleine Behandlungseinrichtungen von

essenzieller Bedeutung, da hier der Zugang zu Innovationen begrenzt und evidenzbasierte Konzepte häufig an die Wirtschaftlichkeit scheitern [120, 143, 145]. In diesem Umfeld bleibt das Gebot einer eigenverantwortlichen Umsetzung der Leitlinienvorgaben schwierig und kann der Grund für suboptimale Behandlung, mangelnde Compliance und Qualitätseinbußen sein [73, 141, 146]. Es ist festzustellen, dass hier ein deutlicher Optimierungsbedarf besteht und die Frage, die sich stellt, ist wie man solche Defizite beheben kann?

Ein Mittel dafür sind moderne technologische Lösungen. Sie können die Einführung und die Akzeptanz von IT-Plattformen entscheidend beeinflussen. Der breite Einzug digitaler Medien bietet die Möglichkeit durch innovative Anwendungen komplexe Interaktionen im Rahmen der onkologischen Versorgung für eine breite Basis zugänglich zu machen [147]. Deshalb liegt einer der Schwerpunkte unserer webbasierten Plattform auf die Entwicklung eines deutschlandweiten und sektorenübergreifenden Netzwerks, das nicht nur unizentrisch operiert, sondern möglichst vielen gynäkologisch Interessierten aus Kliniken und Praxen die Teilnahme und gleichzeitig eine enge Anbindung an einem zertifizierten Krebszentrum ermöglichen soll [124]. Ähnliche Entwicklungen finden mittlerweile in vielen Bereichen der Onkologie statt und erlauben Optimierung von Arbeitsprozessen und Betreuungsmöglichkeiten. Das der klinische Bedarf enorm ist, zeigt sich an die meist positive Resonanz der Anwender, aber auch an die Bereitschaft zur Projektumsetzung [73, 139, 146]. Eine zusätzliche Option unserer Plattform ist die Möglichkeit zur Einholung von Zweitmeinungen durch Patientinnen oder deren Therapeuten, wobei die Registrierung grundsätzlich nur über behandelnde Ärzte erlaubt wird, um dadurch den fachlich-wissenschaftlichen Diskurs konstruktiv und die Interpretation rational gestalten zu können [146, 148].

Im Rahmen der Projektentwicklung stellte sich schnell fest, dass digitale Anwendungen eine problemorientierte Benennung der Arbeitsschritte und ein Projektmanagement erfordern. Über eine klare Festlegung der Leitungs-, Koordinations- und Teilnehmer-Rollen lassen sich die Zuständigkeiten und das Entscheidungsprozess transparenter gestalten. Ein weiterer Schwerpunkt des Projektes liegt auf den Fokus auf komplexe gynäkologisch-onkologische Krankheitsbilder. Deshalb ist die didaktische Aufstellung an fünf Kernpunkte – gesamt-onkologische Situation (Anamnese, Toxizitäten, Komorbiditäten), Patientenpräferenz, Leitlinienüberblick, Literaturrecherche und Suche nach geeigneten klinischen Studien, neu orientiert und etabliert diese als Qualitätsmarker fest [146, 149, 150]. Auf diese Weise wird eine deutliche Optimierung der Kommunikation und der Entscheidungsfindung erreicht. Auch andere Arbeitsgruppen analysierten Faktoren, welche sich als richtungsweisend für die Qualität der Entscheidungsfindung und deren Akzeptanz erwiesen [149]. Medizinische Digitalplattformen kämpfen bis heute für ihre Akzeptanz, welche bis heute noch schwierig bleibt, da z.B. datenschutzkonforme Lösungen für die Schaffung eines freien Zugangs und die

Wahrung der Datensicherheit nicht einfach zu lösen sind. Auch sind viele der IT-Anwendungen von ihrem Fortbildungscharakter geprägt und eignen sich in der Praxis nur bedingt für eine ergebnisorientierte Lösungsfindung [151]. Unsere Plattform vereint einen Fortbildungscharakter und erlaubt gleichzeitig allen Teilnehmer nach einer personalisierten und datenschutzkonformen Registrierung eigene Kasuistiken pseudonymisiert vorzustellen, offen zu diskutieren und gemeinsam individuelle Therapieempfehlungen auszuarbeiten. Damit wird eine unmittelbare kollegiale Interaktion und Zusammenarbeit erleichtert. Mit der Zeit erweiterte sich der Kreis der Interessierten und teilnehmenden Einrichtungen schnell und die Resonanz innerhalb der niedergelassenen Teilnehmerschaft ist durchweg positiv [152]. Die webbasierte und ergebnisorientierte didaktische Ausrichtung „bietet eine zeitsparende und qualitativ hochwertige Möglichkeit, eine Behandlungsempfehlung auf der Grundlage der besten verfügbaren klinischen und wissenschaftlichen Evidenz zu erhalten und trägt zur kontinuierlichen Fortbildung“ auf dem Gebiet der gynäkologischen Onkologie bei [152]. Betrachtet man die aktuellen gesellschaftlichen Kontroversen haben solche Anwendungen sogar einen kostensparenden und ökologischen Effekt.

Im Rahmen der konventionellen Tumorkonferenzen werden komplexe Problemfälle selten vollumfänglich und evidenzbasiert bearbeitet [142, 153]. Unizentrische Ausrichtung, finanzielle Faktoren, Zeitdruck, fehlende Personalressourcen oder Expertise sind häufige Gründe für Qualitätseinbußen in der onkologischen Praxis. Der didaktische Hintergrund unserer Plattform sichert den Vorteil einer tiefgründigen Aufarbeitung der Kasuistiken und der Behandlungsempfehlungen. Zusammen mit der unmittelbaren Anbindung an einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum bieten sich dadurch Chancen für Niedergelassene und kleine regionale Einrichtungen ihre wissenschaftliche und fachliche Kompetenz zu stärken [2, 145]. Die Plattform ermöglicht auch unmittelbare Interaktionen zu innovativen Konzepten zur personalisierten Therapie wie die neu aufgestellten molekularen Tumorboards [151, 154-156]. Ein Schritt in dieser Richtung stellt die Anforderung zum Abschluss von Kooperationsverträgen, welche im Rahmen der Zertifizierungsbestrebungen der DKG formuliert wurde, dar [118]. Perspektivisch lassen sich auf diese Weise leicht sektorenübergreifende Kompetenzen ausbauen, welche die Qualität der onkologischen Betreuung sichern können.

Nationale und internationale Leitlinien in der Onkologie fordern aktiv die Einrichtung und Teilnahme an interdisziplinären Tumorboards. Diese sind heutzutage weltweit etabliert und dienen nicht nur der Implementierung von leitlinienbasiertem Wissen und der Qualitätssicherung, sondern erlauben auch die Teilnahme an neuen wissenschaftlichen Entwicklungen [122, 123, 139, 151]. Doch obwohl angenommen wird, dass Tumorkonferenzen einen signifikanten Einfluss an die klinische Entscheidungsfindung und die Behandlungsempfehlung haben, sind bisher nur wenige Analysen über deren tatsächlichen

Effekt auf Therapie und Prognose publiziert [122, 123, 157]. Auswertungen zeigen, dass nach Vorstellung über das Tumorboard am häufigsten über Änderungen der Behandlungsstrategie (18,5-36%), gefolgt von Änderungen klinischer (9,4-14,5%) oder radiologischer Befunde (3,5-10,6%) berichtet wird [123, 139]. Für eine generelle Bewertung der Qualität und Effektivität sind die publizierten Daten leider schwer interpretierbar.

Die Vorgaben zur Durchführung und Dokumentation einer Tumorkonferenz - mindestens einmal wöchentlich, interdisziplinär (d.h. mit Teilnehmern aus Pathologie, Radiologie, Strahlentherapie, ggf. andere Fachdisziplinen) und bei mind. 80% aller Patientinnen mit Erstdiagnose oder erneuten Rezidiv/Metastasen, setzen auch einer kritischen Hinterfragung der Ziele, Schwerpunkte und die Anpassung an neuen Erkenntnissen voraus [118, 123]. Als entscheidende Faktoren für die Qualität der Therapieempfehlungen gelten das Vorhandensein eines onkologischen Schwerpunkts in der Abteilung, wissenschaftliche Expertise und vor allem Erfahrung in klinische Studien [123, 153, 158]. In der Diskussion um den Sinn gynäkologischer Tumorboards i.S. der Qualitätssicherung wird häufig auf die Notwendigkeit der Etablierung von Mindeststandards, wie das Vorhandensein eines ausgebildeten Kernteams (Qualifikation), die Rolle interner Abläufe (Struktur), die präzise Patientenauswahl (Selektion), didaktische Aspekte der Vorbereitung (Indikation) sowie der Optimierung des Konferenzmodus und Rhythmus (Prozessablauf) hingewiesen [73, 139, 145, 153]. Maßgeblicher Einfluss auf die Qualität der onkologischen Versorgung hat zudem unsere Einstellung zu Themen wie die Einholung von Zweitmeinung und ggf. Einbindung von internationalen Experten sowie die Überweisung an spezialisierten Zentren mit ausgewiesener Fachexpertise und Studienerfahrung [140]. Entsprechend den hohen Anforderungen an einem leitlinienbasierten Vorgehen soll unser Ziel die präzise Entscheidungsfindung unter Wahrung aller Qualitätsmindeststandards bleiben [2, 74, 118]. Der Bedarf an innovativen Betreuungskonzepten im Rahmen der Entscheidungsfindung reflektiert das große Interesse zur Teilnahme und die große Bereitschaft zur Umsetzung der Therapieentscheidungen gynäkologischer Tumorboards [124, 152]. Unter diesen Aspekten betrachtet, erweist sich die Teilnahme an der „Online-Tumorkonferenz – gynäkologische Malignome“ im weitesten Sinne als eine sinnvolle Ergänzung zum Betreuungsangebot eines jeden Organkrebszentrums und als Bindeglied zu neuen übergeordneten Versorgungskonzepten [152, 154, 155].

### **3.2 Neue Wege zur Stärkung der sektorübergreifenden Zusammenarbeit im nationalen und internationalen Kontext**

Im Spannungsfeld strikter ambulanter Rahmenvorgaben, institutionell geprägter Spezialisierung und knapper ökonomischer Ressourcen ist man mehr und mehr an fachübergreifendem Wissen und engem interdisziplinären Austausch angewiesen [133]. Vom

großen Interesse auf diesem Gebiet zeugen die steigende Anzahl sektorenübergreifender Initiativen der Gesundheitsanbieter, als auch die Förderprogramme des Bundes, der Länder und neue EU-Initiativen [1, 121, 133, 134].

Immer noch bestehen große Defizite in der Versorgung seltener gynäkologischer Tumore, da nur limitiert Daten zum klinischen Management und fast keine prospektiv, randomisierte Studien vorliegen [135, 159, 160]. Im klinischen Alltag fehlen uns häufig die Grundlagen für eine fachliche Diskussion. In diesem Kontext stellt das neu verabschiedete „Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister“ (KFRG) eine lang erwartete und sinnvolle Entwicklung dar [134, 159]. Gesundheitsanbieter, Forschungsgruppen, Qualitätssicherungsprogramme, Patientenverbände und Selbsthilfegruppen haben ein substantielles Interesse an einer Verbesserung der Versorgungssituation der Krebskranken [134, 159].

Die Projektgruppe Ovar initiierte im Rahmen der Aktivitäten des Tumorzentrums Berlin (<https://tzb.de>) einen strukturierten Dialog innerhalb der gynäkologisch-onkologischen Abteilungen der Stadt. Dabei sollten Fortbildungen und patientenorientierte Aktivitäten intensiviert als auch Programme zur Qualitätssicherung unterstützt werden. Die erste Initiative war die Untersuchung zur Versorgungsqualität beim Eierstockkrebs [161]. Wie in vielen Bundesländern existierte in Berlin lange Zeit keine einheitliche Registererhebung. Wir überprüften alle acht Klinik-basierten Register auf Vollständigkeit und Datenqualität. Es gelang uns trotz teils fehlenden Angaben die anspruchsvolle Zusammenführung der Daten von 70% aller behandelten Ovarialkarzinomen und einen qualitätskonformen Kernvariablensatz zu etablieren [161, 162]. Diese Erkenntnisse ermöglichten eine einheitliche Dokumentation für Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren zu entwickeln und an allen gynäkologischen Abteilungen in Berlin zu implementieren [161].

Die wissensgenerierende Zusammenarbeit in der Projektgruppe Ovar, als auch die Erkenntnisse aus dem BOT- Subprojekt der „Online-Tumorkonferenz Gynäkologische Malignome“ dienten als Grundlage für die Entwicklung des Berliner Borderline-Tumor-Registers. In diesem Projekt der integrierten Versorgungsforschung unter der Schirmherrschaft des Tumorzentrums Berlin ([www.tzb.de](http://www.tzb.de)) und der Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für gynäkologische Onkologie ([www.noggo.de](http://www.noggo.de)) wurden Daten zum diagnostischen und therapeutischen Management bei BOT der Ovarien prospektiv erhoben. Unter der freiwilligen Mitwirkung vieler gynäkologisch-onkologischen Abteilungen konnten so über 300 Patientinnen registriert und ihre Behandlungsdaten prospektiv analysiert werden (Abbildung 1). Die Ergebnisse werden im Rahmen einer Promotionsarbeit publiziert [163].

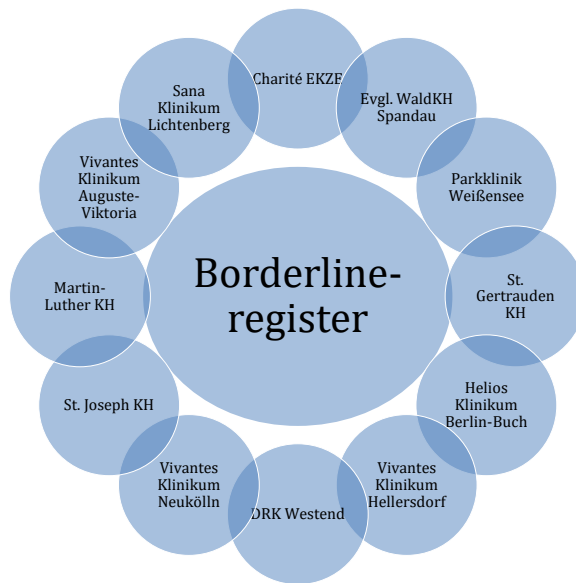


Abbildung 1: Teilnehmende gynäkologische Kliniken, Berliner Borderline-Register nach Skupin, 2021 [163]

Der Erfolg dieser Versorgungsinitiativen und der einheitlichen Krebsregistrierung fügt sich als sinnvolle Ergänzung zum Zertifizierungs- und Leitlinienprogramm der DKG und sichert den Beitrag der Qualitätssicherung zur onkologischen Versorgung in Berlin [134].

Die unmittelbare klinische Relevanz repräsentativer Versorgungsdaten zeigt sich eindrucksvoll durch das Qualitätssicherungsprogramm - QS-Ovar der AGO-Studiengruppe, der Organkommission Ovar und der NOGGO e.V. [164, 165]. Seit fast 20 Jahren untersucht man damit den Einfluss eines evidenzbasierten Managements auf die Therapiequalität und Prognose beim Ovarialkarzinom [166]. In diesem freiwilligen, bundesweit in regelmäßigen Abständen erhobenen Datenabgleich fließen mittlerweile Angaben zu über 65% aller in einem Quartal neu diagnostizierten Fälle ein und geben unvermittelt die Versorgungsrealität wieder. Dadurch konnten wir eine klinisch relevante PFS-Verbesserung seit 2004 mit 20,5 zu 12,7 Monaten ermitteln. Dieser Behandlungserfolg entstand unter dem Einfluss standardisierter Abläufe in den Organkrebszentren, Tumor- und Morbiditätskonferenzen, Fortschritte in der operativen Therapie und den Weiterbildungsangebot [166]. Exzellente Daten lieferte auch eine retrospektive Kohortenanalyse an 950 Frauen mit BOT zur Evaluation der Rolle der operativen Therapie gesammelt [72]. Daraus haben wir z.B. gelernt, dass einen Überlebensvorteil nur bei adäquatem operativen Staging mit Kompletresektion aller Tumorherde zu erreichen ist. 11,5% der Tumorproben stellten sich in der Zweitbegutachtung der Histologie als Fehlinterpretation fest, sodass die Histologie revidiert werden musste [72]. Ähnliches ergab sich in einem französischen Konsortium zu Erforschung maligner Keimstrang-Stroma-Tumoren – 14.1% der histologischen Befunde waren primär fehlinterpretiert [160]. Durch wurde die Empfehlung zur Einholung einer Zweitbegutachtung bei seltener Histologie revidiert und nunmehr in den



Konsensusempfehlungen aufgenommen [2, 119]. Dieser Informationsgewinn bleibt hypothesengenerierend.

Als sehr aufschlussreich erweisen sich auch Umfragen zum klinischen Management unter deutschen Gynäkologen und Onkologen bzgl. des individuellen Vorgehens bei der Indikationsstellung, Therapieauswahl und Patientenselektion [157, 166-168]. Umfragen unter Karzinompatientinnen ermöglichen andererseits wichtige Einblicke in die individuelle Erwartungen, Erfahrungen und Präferenzen in der Auseinandersetzung mit der Krankheit und mit innovativen diagnostischen und therapeutischen Konzepten zu gewinnen [34, 169, 170]. So zeigte sich, dass Patientinnen auf die vertrauensvolle Arzt-Patient-Interaktion, Aufklärung, Angebote zur psychosozialen Betreuung und Krankheitsbewältigung deutlich mehr Wert legen als ihre Therapeuten, alle samt Faktoren von unmittelbarem Einfluss auf die Therapiepräferenz und Compliance [34, 169, 170]. Daher berücksichtigen wir heute viel mehr das individuelle Befinden, Präferenzen und Therapietreue im Rahmen der Entscheidungsfindung [157]. In diesem Kontext soll auch das Konzept der „Online Tumorkonferenz – gynäkologische Malignome“ mit der dazugehörigen Zweitmeinungsplattform als komplementäres Angebot eines jeden interdisziplinär geführten Organkrebszentrum betrachtet werden [152, 171]. Gleichzeitig nimmt der Stellenwert unserer Studienaktivitäten im Alltag zu, da nachgewiesenermaßen „Patientinnen, die in einer Klinik behandelt wurden, die an Studien teilnahm, eine signifikant höhere Chance für eine dem Standard entsprechende Chemotherapie zu erhalten“ haben [76]. Als weiterer Faktor kann die Sicherstellung der Therapiequalität durch „die Bereitschaft einer Klinik an klinischen Studien teilzunehmen“ beeinflusst werden [75, 76]. Das alles sind Qualitätskriterien „nach denen Patientinnen und einweisende Ärzte die Auswahl der Klinik für eine Primärbehandlung bei Ovarialkarzinom treffen“ [76]. Nicht an letzter Stelle soll auf die Ökonomisierung in der Onkologie mit ihren vielfältigen und wechselwirkungsreichen Effekten auf allen Gesundheitsanbietern und auf der Krankenversorgung hingewiesen werden [172].

In diesem Kontext erhielt der internationale Wissensaustausch durch den Fortschritt auf dem Gebiet der Gensequenzierung und Bioinformatik einen starken Schub, der seine Sternstunde mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms erreichte [173]. Seitdem erfährt das Biobanking einen unaufhaltsamen Aufschwung, der Erfahrungen aus etablierten Gewebe- und Tumorbanken nutzt, um zusätzlich neue klinische und molekulargenetische Daten anhand innovativer IT-Systeme und Qualitätsstandards zu generieren [147, 174]. Im Rahmen der Etablierung der Tumorbank Ovarian Cancer ([www.toc-network.de](http://www.toc-network.de)) stellten wir fest, dass interdisziplinäre Vorhaben nur über eine multizentrische, internationale Zusammenarbeit erfolgreich realisierbar sind [127, 175-177]. Es entstand ein enger Dialog zwischen Forschergruppen und gynäko-onkologischen Zentren, der 2004 zur Initiierung des ersten europäischen Projekts zur translationalen Forschung beim Ovarialkarzinom „Ovarian Cancer

- Diagnosis of a Silent Killer - OVCAD" führte. An dem Konsortium, ein Subprojekt der EU-geförderten FP6-Initiative, beteiligten sich 15 Forschungseinrichtungen und Industriepartner aus 6 europäischen Länder [136]. Das primäre Studienziel war die Identifikation und Charakterisierung von Prädiktoren für die Früherkennung einer minimalen Residualerkrankung (minimal residual disease, MRD) im Rahmen der Erstlinientherapie [136]. Der Hintergrund für die Zielsetzung resultiert aus der Fähigkeit von Ovarialkarzinomzellen für eine frühzeitige Ausbreitung innerhalb des intraabdominalen Kompartiments [178]. Die Herausforderung liegt selbst bei tumorfreier Resektion beim Nachweis von okkulten Metastasen oder zirkulierenden Tumorzellen, da diese v.a. in den Frühstadien eine negative prognostische Relevanz haben [178-180]. Da man davon ausgeht, dass die meisten Mikrometastasen im G0/G1-Arrest verharren, geht man von einer begrenzten Wirksamkeit der Zytostatika [179]. Deshalb wird die MRD als prognostisch ungünstig, als frühen Indikator eines Therapieversagens und Vorläufer eines Rezidivs verstanden. Gegenwärtig existiert allerdings keine Methode, um diese Vermutungen zweifellos nachzuweisen, sodass eine harmonisierte und prospektiv evaluierte Forschung auf diesem Gebiet dringend notwendig ist [136].

Das erste Ziel des OVCAD-Konsortiums war der Aufbau einer repräsentativen Biobank. Patientinnen sollten nach einheitlichen Einschlusskriterien und projektinterne SOP's für die Gewebeasservierung gescreent und erst nach einer Zweitbegutachtung der Histologie in die Studie aufgenommen werden [136]. Damit sollten Schwierigkeiten durch ungeprüfte histologische Angaben, limitierten Zugang zum Tumorgewebe oder mangelhafte Proben-/Datenqualität vermieden werden. Daher wurden zentrumsübergreifende und vordefinierte Qualitätskriterien für ein webbasiertes Datenmanagement, einheitliche Protokolle zur Gewebeverarbeitung, zentrale Probenverwaltung für alle internationale Partner und Forschungsgruppen eingeführt [126, 127, 136]. Auf diese Weise war möglich die Kernkohorte aus 275 Patientinnen repräsentativ und entsprechend des „Intention-to-treat“-Prinzips aus überwiegend high-grade serösen, primär peritoneal metastasierten Ovarialkarzinom entsprechend Stadium, OP-Art und Chemotherapie zusammenzustellen [126]. Die Herausforderung dabei bestand vor allem in die praktische Umsetzung vor Ort, da die Arbeitsabläufe in den verschiedenen Abteilungen, aber auch die Therapiestrategien, wie z.B. einer unterschiedlichen Präferenz zu NACT/Intervall-Debulking, sich teils deutlich unterschieden. Trotzdem haben alle Partner die projektinterne Einschluss- und Qualitätskriterien als Grundsatz für alle OVCAD-Initiativen und nachfolgende transnationale Subprojekte befolgt. Die operative Therapie erfolgte nach standardisierten chirurgischen Schritten anhand internationaler Empfehlungen. Die Rate an tumorfreien Resektionen lag hoch und nahezu alle Patientinnen erhielten eine Chemotherapie. Nur sehr wenige Daten (< 5 %) waren unvollständig. Die eigentliche Schwerpunkte der translationalen Projekte fokussierten sich auf die vielfältige molekularbiologische Natur epithelialer Ovarialkarzinome

und befassten sich mit genomischen, epigenomischen, Proteomics- und Expressionsanalysen, sowie mit Untersuchungen zu zirkulierenden Tumorzellen und Multidrug-Resistenz [180-183]. Die gesammelten Erfahrungen aus dieser prospektiv und international einheitlich geführten Biobank konnten erfolgreich in Nachfolgeprojekte wie das „OCTIPS: Ovarian Cancer Therapy - Innovative Models Prolong Survival“ und weitere klinische Studien überführt werden [184, 185].

### **3.3 Herausforderungen und innovative Ansätze in der operativen Therapie des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms**

Durch den Einzug immunologisch-basierter Konzepte wandelt sich die Behandlung des Ovarialkarzinoms zu einem Drei-Säulen-Modell [95, 108, 186]. Auf dem Gebiet der operativen Therapie bleibt die Debatte um den Sinn einer (ultra-) radikalen Tumorchirurgie seit langem zu den kontrovers diskutierten Themen [30, 31, 187-191]. Metaanalysen belegen bei optimaler (Tumorrest  $\leq 1$ cm) als auch bei makroskopisch totaler Entfernung aller Tumorherde einen Überlebensvorteil zw. 1,8 - 2,3 Monaten [31]. Bis zu 90% unserer Patientinnen profitieren von der Tumorsektion, wobei der operativen Radikalität anatomische und physiologische Grenzen entgegenstehen [103, 192, 193]. Das Management der postoperativ intraabdominell verstreuten, teils mikroskopischen Tumorreste (MRD) bleibt problematisch, da uns hier effektive Mechanismen zur Kontrolle fehlen [128, 194]. Neue Möglichkeiten zur Konsolidierung des Therapieerfolges bietet die intraperitoneale (i.p.) Applikation von zytostatisch oder zielgerichtet wirkenden Mitteln, teils zeitgleich zur Operation [100]. Diese Ansätze basieren auf die Fähigkeit vieler Substanzen zu einer transperitonealen Aufnahme mit nachweislich systemischen antitumoralen Effekt bei ausgedehntem Peritonealbefall [85, 100, 195].

Die hier vorgestellte Phase-II-Studie IP-CAT-OC-02 beschäftigte sich mit der Frage inwieweit das trifunktionale anti-CD3X anti-EpCAM Antikörper Catumaxumab, zugelassen für die Behandlung des malignen Aszites, als perioperative i.p. Therapie unmittelbar am OP-Ende und an den Tagen 7, 10, 13 und 16, machbar, sicher und effektiv sein könnte. [129]. Primäres Endpunkt der Studie war die Rate an postoperativen Komplikationen (Abbildung 2). 68% der Eingriffe endeten mit einer Komplettresektion, 22% mit suboptimalen ( $\leq 1$ cm) und 10% ohne großen Tumorreduktion. Intraoperativ erhielten alle auswertbare Patientinnen die erste i.p.-Gabe von Catumaxumab, anschließend konnten nur 61% der weiteren i.p. Zyklen tatsächlich verabreicht werden, bei 39% kam es zu einem Therapieabbruch. Hohe Abbruchraten wurden auch von anderen Autoren beobachtet, wie z.B. in der GOG-172-Studie, wo nur 42% der Patientinnen die geplante i.p.-Therapie erhielten [85, 195]. Ein resultierender negativer prognostischer Effekt bleibt aber schwer abschätzbar, da die größte Kontroverse aller i.p.-Strategien im Fehlen von standardisierten Protokollen samt einheitlicher Auswahl der

geeigneten Substanzen verbleibt [96, 100]. Trotz dieser Unsicherheiten zeigen neueren Metaanalysen Hinweise auf einen möglichen Effekt beim Langzeitüberleben und das v.a. bei jüngeren Patientinnen oder bei höheren Therapiezahlen [100].

Bei der Sicherheitsanalyse richtete sich unser besonderes Augenmerk auf die Catumaxumab- und OP-assoziierte Toxizität, da in mehreren i.p./HIPEC-Protokollen von deutlich höheren Morbidität und Mortalität berichtet wurde [100, 196]. In unserem Studienkollektiv lag die Darmresektionsrate (ggf. mit Anastomose) bei 44%, welche durch ausgedehnte peritoneale Beteiligung, fortgeschrittenes Krebsleiden und multiviszerales OP-Techniken erklärbar ist [192, 197].

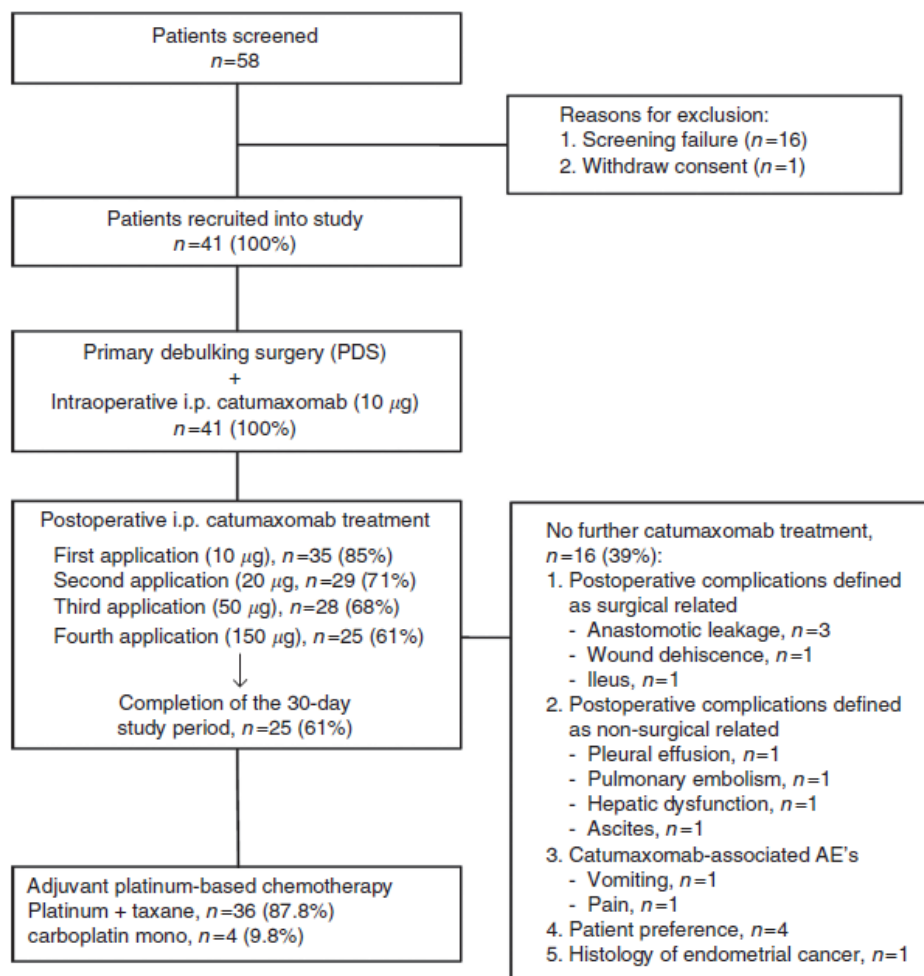


Abbildung 2: Studiendesign der IP-CAT-OC-02-Studie (EUDRACT-Nr: 2006-004484-54) [129]

Postoperative Komplikationen waren mit 51% häufig, darunter am schwerwiegendsten die OP-assoziierte AE's - Anastomoseninsuffizienz (7%) und Wundinfektion (5%), seltener kamen Fistelbildung (2%), Ileus (2%) oder Nachblutungen (2%) vor. Die Behandlung der Anastomoseninsuffizienzen und Fistelbildung blieb erwartungsgemäß am schwierigsten, da hier die Notwendigkeit von operativen Revisionen bestand. Alle schwere OP-assoziierte

Komplikationen traten interessanterweise ausschließlich bei Patientinnen mit komplexen multiviszeralen Eingriffen und Darm(teil)resektionen auf, eine Tatsache welche auf eine immunologische Auseinandersetzung i.S. des Zytokin-Freisetzungssyndroms (cytokine-release syndrome) vermuten lässt, das sich üblicherweise durch Fieber, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckprobleme, Übelkeit/Erbrechen manifestiert [198]. Als Zeichen der schweren Peritonealreizung sind die Bauchschmerzen einzuordnen [98]. Im Kontext der direkt intraoperativen Catumaxomab-Gabe erfordern diese Ereignisse eine kritische Auseinandersetzung mit der hier untersuchten Therapiestrategie. Obwohl häufig haben wir keine neuen oder unerwarteten Catumaxomab-assoziierten AE's und v.a. kein Multiorganversagen oder tödliche Ereignisse registriert [129]. Der immunologische Hintergrund dieser Substanz-spezifischen Reaktionen ist gut erforscht und erklärt die deutlich höhere Abbruchrate, verglichen zu konventionellen i.v. Ansätze. Die meisten AE's waren reversibel und überschaubar und traten in ähnlicher Häufigkeit wie bei anderen zytostatisch-basierten i.p.-Studien [98, 196, 198, 199]. 98% aller Patientinnen erhielten im Anschluss ohne zeitlichen Verzug die geplante adjuvante i.v. Chemotherapie.

In den letzten Jahren erzielten chirurgische Studien manch richtungsweisende Änderungen im operativen Management maligner Ovarialtumoren. In einem der fortschrittlichsten Studienkonzepte wurde der Stellenwert der Lymphonodektomie in der prospektiv, randomisierten LION-Studie überprüft. Das überraschende, aber klare Ergebnis – in fortgeschrittenem Stadium bringt die systematische Lymphadenektomie keinen Überlebensvorteil - hat zu einer Indikationsumstellung und dadurch zu einem Zugewinn an Lebensqualität für alle Betroffenen geführt [200]. Andere Ansätze, wie z.B. der potenzielle Effekt der Hinzunahme der Hyperthermie (HIPEC) oder der intraperitonealen Aerosol-Chemotherapie (PIPAC) wurden zwar mehrfach untersucht, zeigten bisher aber nur einen eingeschränkten klinischen Nutzen und sollen deshalb nur in klinische Studien untersucht werden [96, 97]. Inwieweit die Erforschung von Tumorstammzellen einen Beitrag für die Behandlung der MRD leisten wird, bleibt abzuwarten [201]. In der IP-CAT-OC-02-Studie konnten wir die Kombination aus primären Zytoreduktion und i.p. Catumaxomab als einen machbaren, innovativen Ansatz im multimodalen Gesamtkontext der chirurgischen Therapie bestätigen. Aus onkologischer Sicht erscheint v.a. die Therapiesequenz von einem klinischen Nutzen, repräsentiert durch ein zufriedenstellendes 2-Jahres PFS und Gesamtüberleben (56% bzw. 85%) [129]. Nur weitere Studien können Klarheit über den sonnvollen Zeitpunkt und Therapiesequenz für eine adäquate Integration dieser immunologisch wirksamen Strategie im klinischen Alltag einbringen.

### **3.4 Innovatives Vorgehen im Subgruppen-spezifischen Management des rezidivierten Ovarialkarzinoms**

Leider entwickeln bis zu 70% aller Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinom innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung eine persistierende oder rezidivierende Erkrankung [9, 202]. Die Bestätigung eines Rezidivs ist sowohl für die Patientin als auch für ihre behandelnde Ärzte frustrierend, da das Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit 75% sehr hoch ist, danach aber das Rezidivgeschehen häufig asymptomatisch beginnt [9]. Ermutigend ist, dass sich die Behandlungsoptionen auch für das Rezidiv weiterentwickeln und die Hoffnung auf ein verlängertes Überleben mit einer verbesserten Lebensqualität zunimmt, selbst wenn eine Heilung erfahrungsgemäß nicht möglich erscheint [42, 108, 202]. Die Behandlungsplanung hängt entscheidend von „der Wahrscheinlichkeit, auf eine neue platinhaltige Therapie anzusprechen“, wobei sich mittlerweile die strikte Orientierung nach dem Intervall zur letzten Platin-haltigen Therapie, wie früher weitaus propagiert, als wenig zielführend erweist und als überholt gilt [203]. Heute herrscht ein breiter Konsensus über neue Kriterien der Entscheidungsfindung und Behandlungsplanung: therapiefreies Intervall zur letzten Therapie (unabhängig vom Platin, auch biologicals), Therapielinie, bisheriges Ansprechen, vorbestehende Toxizitäten, Therapiedruck und nicht zuletzt die Patientenpräferenz (Tabelle 3) [42, 108]. Ein echter Fortschritt in der Rezidivtherapie stellte die Zulassung des VEGF-Hemmers Bevacizumab, sowie der PARP-Inhibitoren dar [82, 92, 138, 204]. Sie entfalten ihr innovatives Potential v.a. im Konsolidierungs- oder Erhaltungsansatz, wodurch eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs und Verzögerung des Wiederauftretens über deutlich längere Zeitintervalle als bisher erreichbar, ermöglicht werden [92]. Modulatoren der Signalübertragung und Checkpoint Inhibitoren werden in Studien getestet [68, 205].

Gefüllt kollidiert dieser Fortschritt stark mit unseren praktischen Möglichkeiten, da insbesondere die Betreuung der an der Anzahl stark zunehmenden Gruppe fragiler Patientinnen und die Behandlung des Platin-resistenten Rezidivs unbefriedigend bleiben [36, 203]. Die Überlebensdaten im Rezidiv sind unbefriedigend, da einerseits die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieabbruch aufgrund auftretender Toxizitäten steigt und ab der dritten Therapielinie das Ansprechen deutlich absinkt [101]. In diesem Kontext ist es dringend notwendig über neue Konzepte und einen intensiveren Dialog hinsichtlich Themen wie Lebensqualität, Therapiepräferenz, sowie Aspekte der onkologischen Versorgung im Alter nachzudenken. Die NOGGO e.V. hat als erste Fachgesellschaft die Patientinnen-Perspektive in den Mittelpunkt der Forschung gestellt und das Ziel gesetzt, über innovative Konzepte die Erwartungshaltung und Erfahrungen von Krebspatientinnen zu diversen versorgungsrelevanten Themen zu untersuchen ([www.noggo.de/studien/unfragen](http://www.noggo.de/studien/unfragen)) [34, 170].

### 3.4.1 Die Rolle der Patientenpräferenz

Die klinische Erfahrung zeigt, dass neben etablierten Studieneckpunkten, wie Ansprechen, Verträglichkeit oder Überleben, auch der Patientenwille, die Akzeptanz und die Compliance zur Krebstherapie, als auch patientenbezogene Faktoren (PRO) einen unmittelbaren Einfluss auf das Behandlungserfolg besitzen [34, 205, 206]. In der Kontroverse um den demografischen Wandel nimmt der Anteil älterer und/oder multimorbider Menschen stetig zu und erfordert eine stärkere Zuwendung diesen Subgruppen und deren spezifischen Bedürfnissen [111, 207]. In diesem Kontext wurde die „Präferenz-Studie“ als eine offene, kontrollierte, multizentrische Untersuchung unter älteren Patientinnen ( $\geq 65$  Jahre) mit rezidiviertem Ovarialkarzinom initiiert. Die Arbeitsgruppe supportive Therapie der NOGGO e.V. beschloss dabei einen neuen Weg zu beschreiten, indem die Präferenz der Studienteilnehmerinnen zum Behandlungsmodus als primäres Studienziel festgelegt wurde. In diesem innovativen Konzept wurden 119 Patientinnen registriert, wobei sie selbst die Wahl zwischen einer i.v. oder oralen Gabe von Treosulfan treffen sollten [130]. Die absolute Mehrheit (97%) waren bereit, trotz massiver Vorbehandlung (im median 3 Vortherapien) und einem fortgeschrittenen Alter (Median von 71,6 Jahre) ihre Präferenz umzusetzen und entschieden sich überraschenderweise für die i.v. Gabe [130]. Dabei mussten nur drei Patientinnen randomisiert werden. Die Therapietreue blieb hoch – weniger als 20% unterbrachen die Behandlung auf eigenen Wunsch, erwartungsgemäß führte viel häufiger die Progredienz der Erkrankung zum Studienende.

Die Wünsche, Prioritäten und Informationsbedarf sind für ältere Krebspatienten generell von hohem Stellenwert [170, 208, 209]. Komplexe Hintergründe, wie individuelle Erfahrungen oder die Reflexion wichtiger Lebensereignisse sind an der Formierung der eigenen Präferenz entscheidend [130, 157]. Erstmals konnte uns durch die „Präferenz-Studie“ einen neuen, realitätsnahen Einblick in die Gründe für die Therapieauswahl gelingen – beispielsweise wurde die i.v.-Applikation u.a. deshalb bevorzugt, weil sich viele Teilnehmerinnen vor gastrointestinalen Risiken wie Reflux, Sodbrennen, Appetitlosigkeit oder Diarrhö, bedingt durch die orale Tabletteneinnahme, fürchteten und diese vermeiden wollten. Vor allem unter älteren Patienten ist häufig schwierig, die Patientenperspektive adäquat einzuordnen [157]. So ging man bisher eher davon aus, dass eher jüngere und besser gebildete Frauen zu einer aktiveren Partizipation bei der Entscheidungsfindung neigen würden [210]. Im Gegenteil, für unsere Patientenkohorte (Altersmedian 71,6 Jahre), erschien die monatliche i.v.-Infusion nicht als Beeinträchtigung, jedoch vermittelte der regelmäßige Krankenhaus- und Arztkontakt vielmehr das Gefühl von Sicherheit und einer vertrauten Betreuung [130]. Diese Erkenntnis ist umso wichtiger, da in Umfragen unserer Arbeitsgruppe unter Brust- und Eierstockkrebspatientinnen immer wieder auf den hohen Stellenwert der Arzt-Patientin-

Kommunikation, selbst im Online-Zeitalter, als erstwichtigste Informationsquelle hingewiesen wurde [34, 169, 170]. Wenn sich dadurch Krebskranke sicher und zufrieden mit der ärztlichen Betreuung fühlten, waren sie umso mehr bereit, unabhängig vom Alter und ähnlich unserem hochpalliativen Kollektiv, in die Entscheidungsprozesse ihrer Behandlung integriert zu werden oder an einer Erhaltungstherapie teilzunehmen [34, 169]. Deshalb trägt die individuelle Präferenz entscheidend zu einer hohen Akzeptanz der Behandlung bei. Therapeuten sollten zudem selbst subjektive Faktoren und Krankheitstheorien berücksichtigen, wie Sehouli et al. zeigen konnten, da diese eine wesentliche Bedeutung bei der Diagnosestellung und Therapieakzeptanz haben können [211, 212].

Die Behandlung der älteren Frau mit Ovarialkarzinom beruht auf einer schwachen klinischen Evidenz [111, 113]. Validierte Kriterien für die Entscheidungsfindung fehlen v.a. im Hinblick auf die anhaltende Kontroverse, ob allein des Alters oder der Morbidität wegen, ein rein palliatives Konzept angeschlagen werden soll. Mittlerweile sprechen viele wissenschaftliche Erkenntnisse dafür, dass fragile Personen auch von einer onkologischen Behandlung profitieren [111-114, 116]. Da diese Kohorten selbst unter optimalen Bedingungen bisher insuffizient behandelt wurden, wird umso mehr die Notwendigkeit von einer fachübergreifenden und problemorientierten Auseinandersetzung mit dieser Thematik deutlich [208]. Aus diesem Grund fokussiert sich die Supportivgruppe der NOGGO auf innovative Analysen der Metadatenbank mit Schwerpunkt auf patientenbezogene Endpunkte (PRO) - Ängste, Erwartungen, Schmerz, Haarausfall oder sozioökonomische Umstände, welche über das rein Medizinische hinaus, die Entscheidungsfindung und Therapiecompliance unserer Patientinnen maßgeblich beeinflussen können [32, 33, 213]. Auch eine moderne Sichtweise auf die komplexe perioperative Zusammenhänge und Herausforderungen, wie im Rahmen des ERAS-Konzepts, kann der onkologischen Behandlung zu einer höheren Sicherheit und Therapieeffizienz verhelfen [214, 215]. Somit verhalfen viele ähnliche Forschungsprojekte, wie auch die Erkenntnisse aus unserer Präferenz-Studie, der internationalen gynäkologischen Community, welche sich erstmalig im Rahmen der fünften internationalen Konsensuskonferenz der GCIG zur Behandlung des Ovarialkarzinoms einer tiefgründigen Auseinandersetzung mit diesen Themen gewidmet hat [216]. Mittlerweile fordern neue Studienkonzepte eine Rekrutierung unabhängig vom Alter, Leistungsstatus, Komorbiditäten, früheren Malignomen und unter Einbeziehung des geriatrischen Assessments [216].

Die Erkenntnisse aus der Präferenz-Studie demonstrieren deutlich den Stellenwert der Patientenpräferenz als entscheidenden Faktor für die Therapietreue. Sie können uns in der Versorgungsrealität unterstützen, um die Entscheidungsfindung und die Therapieplanung noch patientenfreundlicher zu gestalten. Einige der aktuell rekrutierenden Studien der NOGGO sind allesamt Projekte, wie FraStROC (Entwicklung und prospektive Evaluation eines



prognostischen Fragilitätsscores zur Vorhersage von morbiditätsbedingten Abbrüchen beim Ovarialkarzinomrezidiv), SCORE (Identifikation von Faktoren zur Vorhersage der Non-Compliance in der Routinetherapie des rezidivierenden Ovarialkarzinoms mit Ovostat®) oder die EXPRESSION VI Umfrage (Unterschiede bei Langzeitüberlebenden mit Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfellkrebs hinsichtlich Lebensstil, Resilienz und Lebensqualität), welche sich auf PRO-Parameter als primäres Studienziel fokussieren.

### **3.4.2 Sorafenib beim therapieresistenten Ovarialkarzinomrezidiv – neue Erkenntnisse und Herausforderungen**

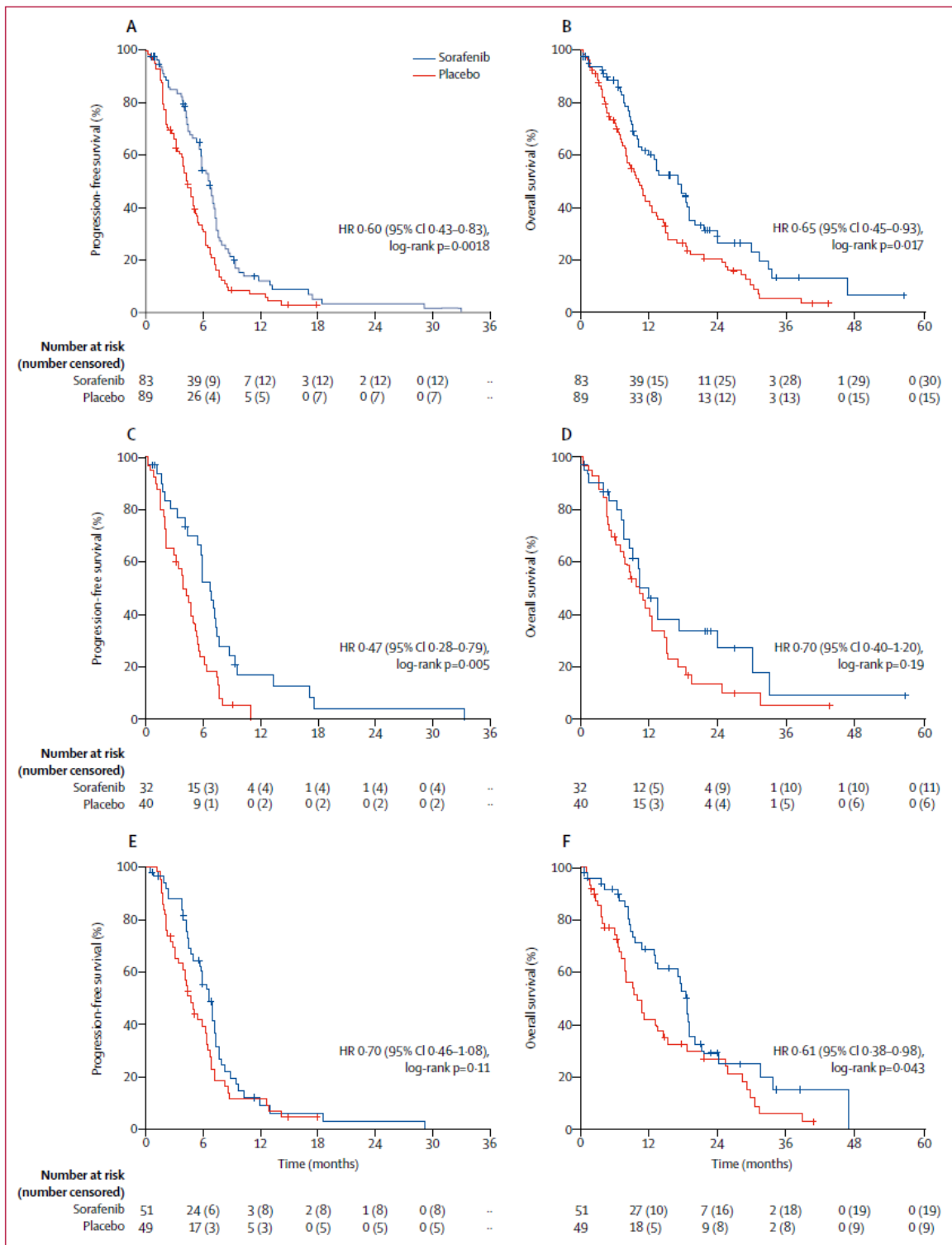
Sobald sich ein Erkrankungsprogress unterhalb einer laufenden Chemotherapie oder in einem kurzfristigen Intervall danach entwickelt, beginnt eine der schwierigsten und herausforderndsten Phasen in der onkologischen Betreuung beim Ovarialkarzinom [9, 108]. Die Behandlungsstrategie in dieser palliativen Situation basiert seit Jahren auf den Einsatz konventioneller Zytostatika mit einer limitierten Wirksamkeit und medianem PFS von 3 bis 4 Monaten [101, 132, 217]. Einzige Innovation bleibt die Einführung 2014 von Bevacizumab als erste zielgerichtete Therapiestrategie [82]. Da in dieser platinresistenten Situation die Chancen auf ein Ansprechen und ein längeres progressionsfreies Intervall limitiert bleiben, liegt der Fokus auf die Symptomkontrolle und die Erhaltung der Lebensqualität [2, 9].

Die TRIAS-Studie hatte als Ziel das Potential der Interaktion des Topoisomerase-I Inhibitors Topotecan mit dem oralen VEGF-Hemmer und Modulator des Ras/Raf/MEK/ERK Signaltransduktionswegs Sorafenib zu untersuchen [131]. TKI wirken auf intrazellulärer Ebene anti-angiogenetisch und wachstumshemmend auf die unmittelbare Tumorumgebung und die Karzinomausbreitung [218, 219]. Sorafenib ist zugelassen für die Behandlung von Nieren-, Leberzell- und Schilddrüsenkarzinomen, zeigte bisher in adjuvante Phase-II Studien keine Wirksamkeit beim Eierstockkarzinom [220, 221]. Überhaupt gewann die Angiogenese erst dann an Aufmerksamkeit, als die klinische Effektivität des ersten VEGF-Inhibitors Bevacizumab einen breiten Einsatz fand [10, 80, 82, 222]. Neue VEGF-vermittelte immunmodulatorische Effekte auf die Mikroumgebung des Tumors werden untersucht [65].

In diesem Kontext lag der Fokus der TRIAS-Studie auf die Untersuchung der innovativen, sequenziellen Kombination von Topotecan und Sorafenib, gefolgt von einer Sorafenib-Erhaltungstherapie, um einerseits synergistische Effekte zu nutzen und andererseits das Nebenwirkungsrisiko möglichst minimieren zu können [131]. So wurden 83 Patientinnen im experimentellen Arm, für bis zu max. 1 Jahr in der Erhaltungsphase aufgenommen und im Topotecan-Placebo-Arm 89 Frauen behandelt. Der experimentelle Ansatz führte gemäß den Bewertungskriterien (RECIST und CA 125) bei 35% zu einer klinischen Remission gegenüber 18% unter Placebo (p=0,024). Die mediane Remissionsdauer lag mit 21 vs. 14 Monaten

zugunsten der Sorafenib-Kochorte [131]. Mit einem PFS von 6,7 Monaten im Sorafenib-Arm gegenüber 4,4 Monaten unter Placebo (95% CI 5,8-7,6 vs. 3,7-5,0, Median) war die Studie positiv für den primären Studienendpunkt (HR 0,60; 95% CI 0,43-0,83;  $p=0,0018$ ) [131]. Betrachtet man die konventionelle Topotecan-Monotherapie (Tag 1-5) wies diese einen identischen Effekt wie in der TOWER-Studie (PFS von 4,4 Monate) nachweisen oder lag sogar über den Topotecan weekly Effekt des AURELIA-Protokolls (2,1 Monate) [82, 132]. Im Vergleich der experimentellen Regime ergab sich für das mediane PFS unter Topotecan und Sorafenib mit 6,7 Monaten (HR 0,60, 95% CI 0,43-0,83) sogar eine numerisch verbesserte Wirksamkeit als unter Topotecan weekly der AURELIA (5,8 Monaten, HR 0,32, 95% CI 0,21-0,49) [82, 131]. Überraschend konnte auch für den sekundären Endpunkt der Studie - das Gesamtüberleben (OS) - durch die Hinzunahme von Sorafenib als Konsolidierungs- und Erhaltungsansatz mit 17,1 vs. 10,1 Monaten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR 0,65; 95% CI 0,45-0,93;  $p=0,017$ ) erreicht werden (Abbildung 3). [131]. Die „Proof-of-Concept“-Hypothese wurde damit bestätigt [131, 223].

Die Behandlungsmöglichkeiten in dieser hochpalliativen Situation sind meist durch aggravierende klinische Symptome, eingeschränkte Organreserven, massive Vorbehandlung mit vorbestehenden kumulativen Toxizitäten und die geringe Aussicht auf Remission durch die aktuell zugelassenen, schwach wirksamen Therapiealternativen immer noch sehr stark eingeschränkt [101, 223]. In diesem Kontext untersuchten wir erstmalig das therapeutische Potential von Sorafenib als Kombinationspartner zu einem etablierten Zytostatikum beim rezidierten Eierstockkrebs [223]. Sorafenib könnte hier zu einer neuen Behandlungsstrategie werden, insbesondere wenn die gleich starke Effektivität innerhalb der untersuchten Strata – die Subgruppe des ersten bzw. des zweiten/dritten Rezidivs, betrachtet wird [101, 131]. Ein weiteres positives Signal der TRIAS-Studie stellt die gering bis mäßige Toxizität der experimentellen Kombination dar [223]. Diese resultiert aus der innovativen Integration des TKI zu der zytostatischen Monotherapie – im experimentellen Arm erhielten Patientinnen in einem 3-wöchentlichen Rhythmus das Topotecan in der konventionellen Dosierung über fünf Tage, gefolgt von 400mg Sorafenib oral (zweimal täglich) verteilt auf die nachfolgenden Tage 6-15 – so scheint es gelang uns eine sinnvolle Reduktion der kumulativen Toxizität [131]. Obwohl Dosisreduktionen von Topotecan und Sorafenib im experimentellen Arm häufiger (31% bzw. 57%) und die Wahrscheinlichkeit für eine Therapieverschiebung größer waren, haben hier Patientinnen die Studienbehandlung meist auf eigenem Wunsch oder toxizitätsbedingt abgebrochen [131]. Im Standardarm war dagegen der Erkrankungsprogress der führende Grund für den Therapieabbruch. Selbst die höhere Rate an Leukopenie Grad 3/4 unter Sorafenib (69% vs. 53%) führte nur zu einem halb so hohen Gebrauch an Wachstumsfaktoren als unter Placebo (13% vs. 22%). Erwartungsgemäß waren dermatologische Nebenwirkungen, meist in Form des Hand-Fuß-Syndroms viel häufiger [131].



**Figure 2: Progression-free survival and overall survival**  
Kaplan-Meier survival plots for (A) progression-free and (B) overall survival in the modified intention-to-treat population; (C) progression-free and (D) overall survival in the subgroup of patients receiving study therapy in the second-line setting; and (E) progression-free and (F) overall survival in the subgroup of patients receiving study therapy in the third-line or fourth-line setting. HR=hazard ratio.

Abbildung 3: Überlebensdaten aus der TRIAS-Studie nach Stratifikationsgruppen [131].

Das TRIAS-Protokoll ist gleichzeitig die erste Studie überhaupt, welche einen Gesamtüberlebensvorteil unter einer zielgerichteten Therapie für das prognostisch ungünstige multiresistente Ovarialkarzinomrezidiv demonstrieren konnte [223].

Aufgrund der Bedeutung der Lebensqualität macht es aus onkologischer Sicht grundsätzlich Sinn neue Instrumente für die Identifikation von geeigneten Patienten für neue Therapiestrategien zu entwickeln [224]. Dabei wird es im komplexen Umfeld der vielfältigen Entscheidungsfaktoren in erster Linie darum gehen, welche unnötige Therapien wir vermieden und wie wir den Schutz von potenziellen Non-Respondern vor unerwünschten Ereignissen erhöhen könnten [223, 224]. Bisher konnte die Suche nach geeigneten prädiktiven Marker und Kriterien für ein Ansprechen auf zielgerichtete Therapien nicht zufriedenstellend beantwortet werden [223]. Ein primäres Ziel neuer Molekulartherapien sollte sein, Patienten auf der Grundlage ihrer molekulargenetischen Charakteristika zu identifizieren, sie mit spezifischen Therapien abzustimmen, um die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens zu erhöhen und das Überleben zu beeinflussen [155, 216]. Heute werden vor dem Einsatz der PARP-Inhibitoren Tests auf BRCA1- und BRCA2-Mutationen sowie HRD häufig vorausgesetzt, doch bleibt das komplexe Zusammenspiel aus genetischen Aberrationen, Mutationslast, reverse Mutationen oder Verlust der Promotor-Methylierung nicht ausreichend verstanden, um daraus praxisrelevante Modelle zur Erklärung einer primären oder sekundär erworbenen Chemoresistenz ableiten zu können [183, 225, 226]. Daher bleibt ein viel diskutiertes Thema, wie wir neue angiogenetische, immunmodulatorische Marker oder spezifische Assays basierend bspw. auf Daten zur Signaltransduktion individualisiert entwickeln können, um dadurch die Implementierung von zielgerichteten Strategien noch präziser forcieren zu könnten [216]. Solche Ansätze sollten vor der Planung weiterer Studien berücksichtigt und mitintegriert werden. Nunmehr wird gefordert selektive Untersuchungen an seltenen histologischen Subgruppen, wie beim muzinösen oder klarzelligen Ovarialkarzinom zu intensivieren [135]. In diesem Kontext stellen die Ergebnisse der TRIAS-Studie neue und robuste Pro-Argumente für die Aufnahme von antiangiogenetisch wirksamen Substanzen als eine vielversprechende Konsolidierungs- und Erhaltungsstrategie in der Rezidivbehandlung des Ovarialkarzinoms dar [223].

### **3.5 Ausblick**

Diverse Aspekte in der onkologischen Versorgung, wie z.B. die Ausrichtung der Tumornachsorge, die Betreuung von Langzeitüberlebenden, die palliative Betreuung oder die Ausrichtung der Ausbildungs- und Fortbildungsinhalte bleiben optimierungsbedürftig. Die zunehmende Internationalisierung in der Medizin ist sowohl Herausforderung als auch Chance. Insbesondere die Erarbeitung länderübergreifender Standards, der Einführung

innovativer Technologien oder beim Ausbau anhaltender wissenschaftlicher Netzwerke können viel für die Patientenversorgung beitragen. Neben der Umsetzung bestehender Leitlinien kann die Digitalisierung neue Schwerpunkte in Forschung unterstützen, Innovationen vorantreiben und den transnationalen Wissensaustausch erleichtern.

Fortschritte in der interdisziplinären Zusammenarbeit und neue Impulse in der Versorgungsforschung tragen nachweislich zu einer Verbesserung der Prognose bei. Neue molekulargenetische Erkenntnisse erleichtern den Weg für innovative Entwicklungen in der Diagnostik und Behandlung gynäkologischer Malignome. Die Entwicklung von neuen Instrumenten zur Erfassung der Patientenperspektive und Präferenz, des geriatrischen Assessments haben einen unmittelbaren Bezug zur klinischen Routine, Therapieansprechen, aber auch Akzeptanz und Therapietreue.

Durch das wachsende Verständnis der histologischen und molekularen Besonderheiten gynäkologischer Malignome zeichnet sich das Bild von klinisch vielfältigen und prognostisch sehr heterogenen Erkrankungsgruppen ab. Die Heterogenität eröffnet uns gleichzeitig neue Möglichkeit in der Auswahl geeigneter Patientinnen, für welche eine ausgewählte Behandlungsstrategie am geeignetsten erscheint und zugleich eine hohe Wirksamkeit entwickelt. Entsprechend sinnvoll wäre hier die frühzeitige Einbindung der Patientinnen und deren Therapeuten sowohl in die strategische Planung als auch in die individuelle Umsetzung, v.a. im Hinblick auf Erwartungen, Ängste, aber auch vorbestehende Tumorsymptome oder durch Vorbehandlungen bedingten Toxizitäten adäquat erfassen zu können.

## 4 Zusammenfassung

Wenige Bereiche der Medizin verzeichnen so gravierende Umwandlungen, wie es die gynäkologische Onkologie aktuell erlebt - vom Paradigmenwechsel hin zu Individualisierung der operativen Radikalität, molekulargenetische Testung, Einführung personalisierter Therapiestrategien bis hin zur interprofessionellen und sektorenübergreifenden Patientenversorgung.

Die hier zusammengefassten Arbeiten berichten über die Herausforderungen bei der Etablierung der innovativen Tumorkonferenz „Gynäkologische Malignome“ und stellen erste Ergebnisse einzelner Subprojekte dar. Seit 2004 sind wir dadurch in der Lage virtuell, kosten- und zeitsparend, sowie ortsunabhängig interdisziplinäre Tumorboards zum Management von komplexen gynäkologisch-onkologischen Kasuistiken nach einem fest definierten, didaktisch neu entwickelten Protokoll abzuhalten. Als vorteilhaft erweist sich die Möglichkeit zu einer fachübergreifenden Beteiligung von Fachexperten und der Konsensbildung unter Beachtung der Patientenpräferenz. Im klinischen Alltag unterstützt dieses Tool effektiv die Sicherstellung einer evidenzbasierten „State of the Art“ Behandlung und fördert langfristige Betreuungsstrategien. Die digitale Plattform sichert die Grundsäulen der Organzentrumsbildung, indem der Zugang zum Wissen erleichtert, neue Fachkompetenzen über die fortdauernde Fortbildung vermittelt und der professionelle Austausch über neue Forschungsansätze und Studienvorhaben gefördert werden und gleichzeitig einen wichtigen Beitrag für die Qualitätssicherung geleistet wird. Mehr und mehr wird offensichtlicher, welche essenzielle Bedeutung neue Versorgungsstrukturen, wie Qualitätssicherungsprogramme, Tumorboards, (über-) regionale Tumor-, oder Patienteninitiativen, aber auch der internationale Wissensaustausch und Forschungskooperation für den klinischen Alltag haben. Über das Tumorkonferenz-Portal sind wir auch in der Lage eine substanzielle Neustrukturierung der Zweitmeinungsaktivitäten, ein Feld das immer größerer Bedeutung bei der Patientenbetreuung erfährt, zu erreichen. In zahlreichen Subprojekten bei seltenen Tumorentitäten wie BOT der Ovarien oder gynäkologische Sarkome konnten wissensgenerierende Forschungsprojekte und unmittelbare Erkenntnisse für die Diagnostik und Therapie gewonnen werden. Die gewonnene Erfahrung dient als Basis für neue Studienprojekte im Rahmen des Tumorzentrums Berlin und der Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.), sowie für innovative Fortbildungskonzepte wie das „Center to Center Dialog: 15 Minutes“. Insbesondere in Zeiten einer fortschreitenden Digitalisierung und der Internationalisierung des medizinischen Wissens und Handelns bietet die von uns entwickelte virtuelle Tumorkonferenz-Plattform neue und entscheidende Vorteile. In einer weiteren Arbeit wird über die praktischen Probleme und Herausforderungen beim Aufbau einer translationalen Patienten- und Biobank berichtet. Das erste EU-Konsortium zur

translationalen Forschung beim Ovarialkarzinom „Ovarian Cancer - Diagnosis of a Silent Killer“ (OVCAD) wurde an fünf führenden gynäkologisch-onkologischen Krebszentren initiiert. Als führendes Qualitätssicherungsmerkmal des Konsortiums erwies sich die Etablierung eines zentrumsübergreifenden Screenings, um dadurch frühzeitig Fehlerquellen in der Patienten- und Datenakquirierung, sowie institutionelle Verzerrungen in der Daten- und Gewebequalität zu minimieren und gleichzeitig die Behandlungsqualität zu sichern. Durch das systematische Vorgehen konnten alle translationale Subprojekte - immerhin waren daran mehrere Forschungsgruppen aus 6 europäischen Länder beteiligt, erfolgreich abgeschlossen und publiziert werden. Die neu entwickelten Qualitätskriterien und Erfahrungen aus dem OVCAD-Konsortium wurden von mehreren Nachfolgeprojekten übernommen und bestätigen das wachsende Potential internationaler Kooperationen auf dem Gebiet der translationalen Forschung. Um eine nachhaltige Sicherstellung der Datenqualität erreichen zu können, sollte die Einführung von verbindlichen Qualitätsstandards gleich zur Initiierung jedes neuen Forschungsvorhabens empfohlen werden. Diese Erkenntnisse dienen als Basis für die Reglementierung internationaler Kooperationspartnerschaften im Rahmen der Forschungsinitiativen der NOGGO, AGO und ENGOT.

Problematisch aus klinischer Sicht bleibt die Kontrolle über die minimale Residualerkrankung insbesondere nach einer primären zytoreduktiven Operation. Für diese Konstellation zeigte die IP-CAT-OC-02-Studie, dass der innovative i.p. Einsatz des trifunktionalen anti-CD3X/anti-EpCAM Antikörpers Catumaxumab, zugelassen für die Behandlung des malignen Aszites, als unmittelbar intraoperative Gabe, gefolgt von einer postoperativen Konsolidierung, prinzipiell machbar ist. Alle Patientinnen erhielten die erste der fünf geplanten i.p. Antikörper-Gaben, zweidrittel davon waren i.R. von multiviszeralen Eingriffen sogar tumorfrei operiert. In der Konsolidierungsphase - die ersten zwei postoperativen Wochen – konnten aber nur 61% die weitere geplante i.p.-Behandlung fortsetzen. Der häufigste Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch lag an die hohe Rate peritoneal-assoziiertes Nebenwirkungen i.S. eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, welche bei vier Patientinnen (8%) zu Anastomoseninsuffizienz oder Fistelbildung führte. Trotz guter Überlebensdaten in der Studienkohorte und der Attraktivität der Kombination aus Operation und intraperitonealer Antikörper erscheint diese experimentelle Strategie, v.a. in dem Kontext der hitzigen i.p. / HIPEC-Debatte und bedingt durch den meist schweren Tumorbefall mit Notwendigkeit einer radikalen Chirurgie, an Limitationen zu stoßen. Insgesamt kann der Stellenwert einer i.p. Antikörpertherapie im Algorithmus der Primärbehandlung des Eierstockkarzinoms nur unter Beachtung einer raffinierten Patientenselektion und möglicherweise innovative Therapierihenfolge i.R. neuer Studienkonzepte ermittelt werden.

Die Behandlung des multiresistenten Ovarialkarzinomrezidivs stellt uns sogar vor noch größeren Herausforderungen, da einerseits die Therapieoptionen limitiert sind und

andererseits die klinische Symptomatik, bedingt durch das Tumorgeschehen und die vorbestehende Toxizitäten, die Lebensqualität massiv einschränken. Deshalb sind wir als Kliniker ständig bemüht innovative Wege zur Optimierung der Patientenselektion zu suchen, um möglichst individualisierte Therapieansätze für die Subgruppen anbieten zu können, v.a. wenn man die große Anzahl älterer oder fragiler Patientinnen mit dieser Erkrankung berücksichtigen will. In der Präferenz-Studie hatten wir uns deshalb speziell auf die Patientinnen-Perspektive als primäres Studienziel fokussiert. Hiermit konnten wir eindrucksvoll zeigen, dass auch ältere Patientinnen durchaus ihre Präferenz zur Chemotherapie, hier Tresulfan i.v. oder oral, selbst bestimmen und dabei sehr wohl eigene Prioritäten setzen möchten. In der TRIAS-Studie konnten wir zum ersten Mal in der Ovarialkarzinom-Forschung die starke klinische Relevanz eines Tyrosinkinase-basierten Kombinations- und Erhaltungsansatzes für das Outcome demonstrieren. Unter der experimentellen Behandlung mit Sorafenib, ein oraler VEGF-Hemmer und Modulator der Ras/Raf/MEK/ERK Signalübertragung und Topotecan konnten wir im platinresistenten Rezidiv sowohl für das progressionsfreie Überleben mit 6,7 vs. 4,4 Monaten für Placebo (HR 0,60; 95%CI 0,43-0,83;  $p=0,0018$ ), als auch für das Gesamtüberleben mit 17,1 vs. 10,1 Monaten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR 0,65; 95% CI 0,45-0,93;  $p=0,017$ ) berichten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zeigte sich in einer nahezu doppelt höheren Ansprechrate von 35% gegenüber 18% im Placebo-Arm, sowie eine um 7 Monate längere mediane Remissionsdauer (21 vs. 14 Monate,  $p=0,024$ ). Erfreulicherweise lag die Toxizität meist in einem akzeptablen Rahmen, auch wenn dermatologische AE's, wie das Hand-Fuß-Syndrom deutlich häufig auftraten, dank der innovativen Sequenz der Substanzapplikation - Topotecan konventionell (1,25mg/m<sup>2</sup>, Tag 1-5), gefolgt von Sorafenib 400mg in den Tagen 6-15 im 3-wöchentlichen Rhythmus. Diese Ergebnisse bestätigen besonders eindrucksvoll das therapeutische Potenzial der Angiogenesehemmung als zielgerichtete Therapiestrategie beim Eierstockkrebs.

Im Gesamtkontext der vorgestellten Arbeiten wird verständlich, dass innovative Konzepte und wissenschaftliche Anstrengungen durchaus in der Lage sind neue Aspekte und Möglichkeiten im Management gynäkologischer Malignome zu eröffnen, deshalb soll die Empfehlung zum Einschluss von Patientinnen an Umfragen und Studien der gynäko-onkologischen Gesellschaften AGO und NOGGO großzügig angestrebt werden.



## 5 Literaturangaben

1. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: Berlin. p. 160.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0*, in *032/035OL*, D.K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, Editor. 2020: Berlin.
3. Berek, J.S., et al., *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018. 143 Suppl 2: p. 59-78.
4. Meinhold-Heerlein, I., et al., *The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications*. *Arch Gynecol Obstet*, 2016. 293(4): p. 695-700.
5. Torre, L.A., et al., *Global Cancer in Women: Burden and Trends*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. 26(4): p. 444-457.
6. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018*. *Eur J Cancer*, 2018. 103: p. 356-387.
7. Vasconcelos, I., S. Darb-Esfahani, and J. Sehouli, *Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates*. *BJOG*, 2016. 123(4): p. 498-508.
8. Mangili, G., et al., *Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours*. *Cancer Treat Rev*, 2016. 49: p. 13-24.
9. Sehouli, J. and C. Fotopoulou, *Multimodales Management des Ovariakarzinoms*. 2. Auflage ed, ed. J. Sehouli. 2012, Bremen: UNI-MED Verlag AG. 222.
10. Vaughan, S., et al., *Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes*. *Nat Rev Cancer*, 2011. 11(10): p. 719-25.
11. Hunn, J. and G.C. Rodriguez, *Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology*. *Clin Obstet Gynecol*, 2012. 55(1): p. 3-23.
12. Bowtell, D.D., et al., *Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer*. *Nat Rev Cancer*, 2015. 15(11): p. 668-79.
13. Mahdavi, A., T. Pejovic, and F. Nezhat, *Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature*. *Fertil Steril.*, 2006. 85(4): p. 819-26. Epub 2006 Mar 9.
14. Helzlsouer, K.J., et al., *Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer*. *Jama*, 1995. 274(24): p. 1926-30.
15. Lessard-Anderson, C.R., et al., *Effect of tubal sterilization technique on risk of serous epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2014. 135(3): p. 423-7.
16. Holschneider, C.H. and J.S. Berek, *Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors*. *Semin Surg Oncol*, 2000. 19(1): p. 3-10.
17. Cancer Genome Atlas Research, N., *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma*. *Nature*, 2011. 474(7353): p. 609-15.
18. Meindl, A., et al., *Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts*. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(19): p. 323-30.
19. Samadder, N.J., et al., *Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes*. *Mayo Clin Proc*, 2019. 94(6): p. 1084-1098.
20. Samadder, N.J., et al., *Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes*. *Mayo Clin Proc*, 2019. 94(6): p. 1099-1116.

21. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded*. Am J Pathol, 2016. 186(4): p. 733-47.
22. Trillsch, F., et al., *Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study*. Br J Cancer, 2015. 112(4): p. 660-6.
23. Harter, P., et al., *Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2009. 19 Suppl 2: p. S14-7.
24. Rottmann, M., et al., *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes*. J Cancer Res Clin Oncol, 2017. 143(9): p. 1833-1844.
25. Harter, P., et al., *Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors)*. Int J Gynecol Cancer, 2014. 24(9 Suppl 3): p. S5-8.
26. Wittekind, C. and H.J. Meyer, *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage ed, ed. C. Wittekind. 2017: Wiley-VCH Verlag GmbH.
27. Kurman, R.J., M.L. Carcangiu, and C.S. Herrington, *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. . 4th Edition ed. WHO series on histological and genetic typing of human tumours., ed. R.H. Young. 2014.
28. Prat, J., *Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features*. Virchows Arch, 2012. 460(3): p. 237-49.
29. Wright, J.D., et al., *Synchronous ovarian metastases at the time of laparotomy for colon cancer*. Gynecol Oncol, 2004. 92(3): p. 851-5.
30. du Bois, A., et al., *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 Ovariakarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)*. Cancer, 2009. 115(6): p. 1234-44.
31. Chang, S.J., et al., *Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2013. 130(3): p. 493-8.
32. Woopen, H., et al., *Elderly ovarian cancer patients: An individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO)*. Eur J Cancer, 2016. 60: p. 101-6.
33. Woopen, H., et al., *The influence of comorbidity and comedication on grade III/IV toxicity and prior discontinuation of chemotherapy in recurrent ovarian cancer patients: An individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO)*. Gynecol Oncol, 2015. 138(3): p. 735-40.
34. Oskay-Ozcelik, G., et al., *Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management-results of the international NOGGO/ENGOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from European countries*. Ann Oncol, 2018. 29(4): p. 910-916.
35. Fotopoulou, C., et al., *Surgical outcome and survival analysis of young patients with primary epithelial ovarian cancer*. Anticancer Res, 2009. 29(7): p. 2809-15.
36. Tew, W.P. and G.F. Fleming, *Treatment of ovarian cancer in the older woman*. Gynecol Oncol, 2015. 136(1): p. 136-42.
37. Cesari, M., et al., *Functional status and mortality in older women with gynecological cancer*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013. 68(9): p. 1129-33.

38. Leischker, A. and G. Kolb, *Die Rolle des geriatrischen Assessments bei älteren Krebspatienten. Grundsätze der Therapiestrategie und Risikostratifikation*. In Focus Onkologie, 2015. 18(4): p. 50-57.
39. Courtney-Brooks, M., et al., *Frailty: an outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients*. Gynecol Oncol, 2012. 126(1): p. 20-4.
40. Falandry, C., et al., *Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial*. Ann Oncol, 2013. 24(11): p. 2808-13.
41. Tinquaut, F., et al., *Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials*. Gynecol Oncol, 2016. 143(1): p. 22-26.
42. Wilson, M.K., et al., *Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease*. Ann Oncol, 2017. 28(4): p. 727-732.
43. Alexandrov, L.B., et al., *Signatures of mutational processes in human cancer*. Nature, 2013. 500(7463): p. 415-21.
44. Meinhold-Heerlein, I., et al., *Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential*. Oncogene, 2005. 24(6): p. 1053-65.
45. Rojas, V., et al., *Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment*. Int J Mol Sci, 2016. 17(12).
46. Cancer Genome Atlas Research, N., et al., *The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project*. Nat Genet, 2013. 45(10): p. 1113-20.
47. Monk, B.J., L.E. Minion, and R.L. Coleman, *Anti-angiogenic agents in ovarian cancer: past, present, and future*. Ann Oncol, 2016. 27 Suppl 1: p. i33-i39.
48. Burger, R.A., *Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2011. 121(1): p. 230-8.
49. van der Gun, B.T., et al., *EpCAM in carcinogenesis: the good, the bad or the ugly*. Carcinogenesis, 2010. 31(11): p. 1913-21.
50. Seeber, A., et al., *Detection of soluble EpCAM (sEpCAM) in malignant ascites predicts poor overall survival in patients treated with catumaxomab*. Oncotarget, 2015. 6(28): p. 25017-23.
51. Kroeger, P.T., Jr. and R. Drapkin, *Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017. 29(1): p. 26-34.
52. Singer, G., et al., *Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation*. Am J Surg Pathol, 2005. 29(2): p. 218-24.
53. Muggia, F. and T. Safran, *'BRCAness' and its implications for platinum action in gynecologic cancer*. Anticancer Res, 2014. 34(2): p. 551-6.
54. Stratton, J.F., et al., *Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer*. N Engl J Med, 1997. 336(16): p. 1125-30.
55. Parrales, A. and T. Iwakuma, *Targeting Oncogenic Mutant p53 for Cancer Therapy*. Front Oncol, 2015. 5: p. 288.
56. Frey, M.K. and B. Pothuri, *Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature*. Gynecol Oncol Res Pract, 2017. 4: p. 4.
57. Testa, U., et al., *Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells*. Medicines (Basel), 2018. 5(1).
58. Rafii, S., et al., *Baseline clinical predictors of antitumor response to the PARP inhibitor olaparib in germline BRCA1/2 mutated patients with advanced ovarian cancer*. Oncotarget, 2017. 8(29): p. 47154-47160.

59. Gershenson, D.M., C.C. Sun, and K.K. Wong, *Impact of mutational status on survival in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum*. Br J Cancer, 2015. 113(9): p. 1254-8.
60. Emmanuel, C., et al., *Genomic classification of serous ovarian cancer with adjacent borderline differentiates RAS pathway and TP53-mutant tumors and identifies NRAS as an oncogenic driver*. Clin Cancer Res, 2014. 20(24): p. 6618-30.
61. Wein, W., *Drug development: successes, problems and pitfalls-the industry perspective*. ESMO Open, 2016. 1(1): p. e000033.
62. Prendergast, E.N. and J.A. Elvin, *Genomic profiling of gynecologic cancers and implications for clinical practice*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017. 29(1): p. 18-25.
63. Von Hoff, D.D., et al., *Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers*. J Clin Oncol, 2010. 28(33): p. 4877-83.
64. Nakagawa, H. and M. Fujita, *Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine*. Cancer Sci, 2018. 109(3): p. 513-522.
65. Kommos, S., et al., *Bevacizumab May Differentially Improve Ovarian Cancer Outcome in Patients with Proliferative and Mesenchymal Molecular Subtypes*. Clin Cancer Res, 2017. 23(14): p. 3794-3801.
66. Konecny, G.E., B. Winterhoff, and C. Wang, *Gene-expression signatures in ovarian cancer: Promise and challenges for patient stratification*. Gynecol Oncol, 2016. 141(2): p. 379-385.
67. Zhang, L., et al., *Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer*. N Engl J Med, 2003. 348(3): p. 203-13.
68. Marth, C., et al., *Immunotherapy in ovarian cancer: fake news or the real deal?* Int J Gynecol Cancer, 2019. 29(1): p. 201-211.
69. Chen, D.S. and I. Mellman, *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*. Immunity, 2013. 39(1): p. 1-10.
70. Braicu, E.I., et al., *Preoperative HE4 and ROMA values do not improve the CA125 diagnostic value for borderline tumors of the ovary (BOT) - a study of the TOC Consortium*. J Ovarian Res, 2014. 7: p. 49.
71. Perren, T.J., *Mucinous epithelial ovarian carcinoma*. Ann Oncol, 2016. 27 Suppl 1: p. i53-i57.
72. du Bois, A., et al., *Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group*. Eur J Cancer, 2013. 49(8): p. 1905-14.
73. Lee, B., et al., *Efficacy of the multidisciplinary tumor board conference in gynecologic oncology: A prospective study*. Medicine (Baltimore), 2017. 96(48): p. e8089.
74. Santoso, J.T., et al., *Tumor board in gynecologic oncology*. Int J Gynecol Cancer., 2004. 14(2): p. 206-9.
75. du Bois, A., et al., *Pattern of care and impact of participation in clinical studies on the outcome in ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer., 2005. 15(2): p. 183-91.
76. du Bois, A., et al., *Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien? Ergebnisse einer Umfrage der ORGANKOMMISSION OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)* *Treatment of Advanced Ovarian Cancer in Germany: The Impact of Participation in Clinical Trials*. Geburtsh Frauenheilk, 2001(61): p. 863-871.
77. Trautmann, F., et al., *Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care*. Eur J Surg Oncol, 2018. 44(9): p. 1324-1330.

78. Monk, B.J., E. Pujade-Lauraine, and R.A. Burger, *Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease*. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 10: p. x53-x58.
79. Burger, R.A., et al., *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473-83.
80. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96.
81. Aghajanian, C., et al., *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(17): p. 2039-45.
82. Pujade-Lauraine, E., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2014. 32(13): p. 1302-8.
83. du Bois, A., et al., *Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2014. 32(30): p. 3374-82.
84. du Bois, A., et al., *Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 78-89.
85. Tsibulak, I., A.G. Zeimet, and C. Marth, *Hopes and failures in front-line ovarian cancer therapy*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019. 143: p. 14-19.
86. Nesic, K., et al., *Targeting DNA repair: the genome as a potential biomarker*. *J Pathol*, 2018. 244(5): p. 586-597.
87. Moore, K., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. 379(26): p. 2495-2505.
88. Chang, S.J. and R.E. Bristow, *Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease*. *Gynecol Oncol*, 2012. 125(2): p. 483-92.
89. Harter, P., et al., *A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms*. *N Engl J Med*, 2019. 380(9): p. 822-832.
90. Fotopoulou, C., et al., *Value of Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A European Perspective*. *J Clin Oncol*, 2017. 35(6): p. 587-590.
91. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, *First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care?* *Ann Oncol*, 1999. 10(Suppl 1): p. 35-41.
92. da Costa, A., *PARP Inhibitors in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. 382(16): p. 1572-1573.
93. Gonzalez-Martin, A., et al., *Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2391-2402.
94. Coleman, R.L., et al., *Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2403-2415.
95. Ray-Coquard, I., et al., *Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2416-2428.
96. Harter, P., et al., *Is there a role for HIPEC in ovarian cancer?* *Arch Gynecol Obstet*, 2018. 298(5): p. 859-860.
97. Dueckelmann, A.M., et al., *The use of PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) in gynecological oncology: a statement by the "Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)", the Swiss and Austrian AGO, and the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology*. *Arch Gynecol Obstet*, 2018. 297(4): p. 837-846.

98. Baumann, K., et al., *Intraperitoneal treatment with the trifunctional bispecific antibody Catumaxomab in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer: a phase IIa study of the AGO Study Group*. *Gynecol Oncol*, 2011. 123(1): p. 27-32.
99. Hamilton, C.A., et al., *Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2008. 111(3): p. 530-2.
100. Monk, B.J. and J.K. Chan, *Is intraperitoneal chemotherapy still an acceptable option in primary adjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer?* *Ann Oncol*, 2017. 28(suppl\_8): p. viii40-viii45.
101. Hanker, L.C., et al., *The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy*. *Ann Oncol*, 2012. 23(10): p. 2605-2612.
102. Fotopoulou, C., et al., *Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter?* *Br J Cancer*, 2013. 108(1): p. 32-8.
103. Fotopoulou, C., et al., *Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation*. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20(4): p. 1348-54.
104. Sehouli, J., et al., *Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients*. *J Surg Oncol*, 2010. 102(6): p. 656-62.
105. Mirza, M.R., et al., *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. 375(22): p. 2154-2164.
106. Ledermann, J.A. and E. Pujade-Lauraine, *Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. *Ther Adv Med Oncol*, 2019. 11: p. 1758835919849753.
107. Coleman, R.L., et al., *Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. 390(10106): p. 1949-1961.
108. Colombo, N., et al., *ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease*. *Int J Gynecol Cancer*, 2019.
109. Ladislav, R., *Cellular and molecular mechanisms of aging and age related diseases*. *Pathol Oncol Res*, 2000. 6(1): p. 3-9.
110. Kolb, G.F., [*Geriatric medicine. Current status and perspectives for the future*]. *Hautarzt*, 2012. 63(12): p. 932-7.
111. Trillsch, F., et al., *Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium*. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): p. 42.
112. Langstraat, C., G.D. Aletti, and W.A. Cliby, *Morbidity, mortality and overall survival in elderly women undergoing primary surgical debulking for ovarian cancer: a delicate balance requiring individualization*. *Gynecol Oncol*, 2011. 123(2): p. 187-91.
113. Fotopoulou, C., et al., *Primary radical surgery in elderly patients with epithelial ovarian cancer: analysis of surgical outcome and long-term survival*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(1): p. 34-40.
114. Wright, J.D., T.J. Herzog, and M.A. Powell, *Morbidity of cytoreductive surgery in the elderly*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(5): p. 1398-400.
115. Talarico, L., G. Chen, and R. Pazdur, *Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(22): p. 4626-31.
116. Aletti, G.D., et al., *Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment*. *Gynecol Oncol*, 2011. 120(1): p. 23-8.

117. Wright, A.A., et al., *Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study*. *BMJ*, 2014. 348: p. g1219.
118. Beckmann, M.W., *Erhebungsbogen für Gynäkologische Krebszentren. Zertifizierungskommission Gynäkologische Krebszentren der Deutsche Krebsgesellschaft*. 2018, [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de) und [www.onkozert.de](http://www.onkozert.de). p. 30.
119. Beckmann, M.W. and P. Mallmann, *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0. AWMF-Registernummer: 032/033OL, in Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*. 2014, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e. V. (DKH): Berlin.
120. du Bois, A., et al., *Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review*. *Gynecol Oncol*, 2009. 112(2): p. 422-36.
121. Bundesministerium für Bildung und Forschung, *Bericht der Bundesregierung zur internationalen Kooperation in Bildung, Wissenschaft und Forschung 2014-2016*. . Abteilung Europäische und internationale Zusammenarbeit in Bildung und Forschung, Berlin 2017.
122. Croke, J.M. and S. El-Sayed, *Multidisciplinary management of cancer patients: chasing a shadow or real value? An overview of the literature*. *Curr Oncol*, 2012. 19(4): p. e232-8.
123. Lamb, B.W., et al., *Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients*. *J Am Coll Surg*, 2013. 217(3): p. 412-20.
124. Chekerov, R., et al., *Online tumor conference in the clinical management of gynecological cancer: experience from a pilot study in Germany*. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. 18(1): p. 1-7.
125. Sehoul, J., et al., *Clinical management of borderline tumours of the ovary - experience from the "Berlin online tumour conference for gynaecological malignancies"*. *Anticancer Res*, 2010. 30(5): p. 1701-6.
126. Chekerov, R., et al., *Outcome and clinical management of 275 patients with advanced ovarian cancer International Federation of Obstetrics and Gynecology II to IV inside the European Ovarian Cancer Translational Research Consortium-OVCAD*. *Int J Gynecol Cancer*, 2013. 23(2): p. 268-75.
127. Sehoul, J., et al., [*"IMO"--intraoperative mapping of ovarian cancer*]. *Zentralbl Gynakol*, 2003. 125(3-4): p. 129-35.
128. Heitz, F., et al., *Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery*. *Gynecol Oncol*, 2016. 141(2): p. 264-70.
129. Sehoul, J., et al., *Intra- and postoperative catumaxomab in patients with epithelial ovarian cancer: safety and two-year efficacy results from a multicentre, single-arm, phase II study*. *Br J Cancer*, 2014. 111(8): p. 1519-25.
130. Chekerov, R., et al., *Preference of elderly patients' to oral or intravenous chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian cancer: final results of a prospective multicenter trial*. *Gynecol Oncol Res Pract*, 2017. 4: p. 6.
131. Chekerov, R., et al., *Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. 19(9): p. 1247-1258.
132. Sehoul, J., et al., *Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of*

- the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group.* J Clin Oncol, 2011. 29(2): p. 242-8.
133. Hallek, M., et al., *Positionspapier - Gegenwart und Zukunft der Medizinischen Onkologie.* 2018, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.: Berlin. p. 10.
  134. Helou, A., B. Stomper, and J. Semrau, *Nationaler Krebsplan*, B.f. Gesundheit, Editor. 2017, Hausdruckerei des BMAS: Bonn. p. 64.
  135. Leary, A.F., et al., *Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG): clinical trial design for rare ovarian tumours.* Ann Oncol, 2017. 28(4): p. 718-726.
  136. Zeillinger, R. and D.C. Castillo-Tong. *OVCAD – “Ovarian Cancer: Diagnosis of a silent killer”. A Sixth Framework Programme (FP6) Project of the European Research Area 2005*; Available from: <http://www.ovcad.eu/>.
  137. Luvero, D., A. Milani, and J.A. Ledermann, *Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential.* Ther Adv Med Oncol, 2014. 6(5): p. 229-39.
  138. Sehouli, J., E.I. Braicu, and R. Chekerov, *PARP Inhibitors for Recurrent Ovarian Carcinoma: Current Treatment Options and Future Perspectives.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016. 76(2): p. 164-169.
  139. Greer, H.O., et al., *Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies.* Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(8): p. 1321-5.
  140. Mobley, E.M., et al., *A Retrospective Analysis of Clinical Trial Accrual of Patients Presented in a Multidisciplinary Tumor Board at a Tertiary Health Care Center and Associated Barriers.* Oncol Res Treat, 2020. 43(5): p. 196-203.
  141. Hallek, M., et al., *Positionspapier - Gegenwart und Zukunft der Medizinischen Onkologie.* 2018, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.: Berlin. p. 10.
  142. Touboul, C., et al., *[Are decisions of multidisciplinary tumor boards in accordance with the guidelines? Experience of an university reference center for breast cancer].* Gynecol Obstet Fertil, 2013. 41(3): p. 164-7.
  143. Sehouli, J., et al., *Why institutions do not participate in ovarian cancer trials -- results from a survey in Germany.* Onkologie., 2005. 28(1): p. 13-7.
  144. Chen, X. and L. Siu, *Impact of the media and the internet on oncology: Survey of cancer patients and oncologists in Canada.* J Clin Oncol, 2001. 19: p. 4291-4297.
  145. Fung-Kee-Fung, M., et al., *An organizational guideline for gynecologic oncology services.* Int J Gynecol Cancer, 2015. 25(4): p. 551-8.
  146. Scott, R., et al., *Decision-Making in Gynaecological Oncology Multidisciplinary Team Meetings: A Cross-Sectional, Observational Study of Ovarian Cancer Cases.* Oncol Res Treat, 2020. 43(3): p. 70-77.
  147. Ahlbrandt, J., et al., *Modern Information Technology for Cancer Research: What's in IT for Me? An Overview of Technologies and Approaches.* Oncology, 2020. 98(6): p. 363-369.
  148. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland für 2015/2016.* . 2019, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. p. 158.
  149. Lamb, B.W., et al., *Teamwork and team performance in multidisciplinary cancer teams: development and evaluation of an observational assessment tool.* BMJ Qual Saf, 2011. 20(10): p. 849-56.
  150. Fleming, I.D., *Multidisciplinary treatment planning. Tumor boards.* Cancer, 1989. 64(1 Suppl): p. 279-81; discussion 282-4.



151. Aust, S., et al., *Precision Medicine Tumor Boards: Clinical Applicability of Personalized Treatment Concepts in Ovarian Cancer*. *Cancers* (Basel), 2020. 12(3).
152. Schroeder, J.K., et al., *Optimizing the clinical management of gynecological and breast cancer via online tumor conferences*. *Anticancer Res*, 2011. 31(8): p. 2669-73.
153. El Saghir, N.S., et al., *Global Practice and Efficiency of Multidisciplinary Tumor Boards: Results of an American Society of Clinical Oncology International Survey*. *J Glob Oncol*, 2015. 1(2): p. 57-64.
154. Erdmann, J., *All aboard: Will molecular tumor boards help cancer patients?* *Nat Med*, 2015. 21(7): p. 655-6.
155. Patel, M., S.M. Kato, and R. Kurzrock, *Molecular Tumor Boards: Realizing Precision Oncology Therapy*. *Clin Pharmacol Ther*, 2018. 103(2): p. 206-209.
156. van der Velden, D.L., et al., *Molecular Tumor Boards: current practice and future needs*. *Ann Oncol*, 2017. 28(12): p. 3070-3075.
157. Luketina, H., et al., *Treatment decision-making processes in the systemic treatment of ovarian cancer: review of the scientific evidence*. *Anticancer Res*, 2012. 32(9): p. 4085-90.
158. Jalil, R., et al., *Validation of team performance assessment of multidisciplinary tumor boards*. *J Urol*, 2014. 192(3): p. 891-8.
159. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland., Z.f.K.i.R. Koch-Institut, Editor. 2016, Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin. p. 274.*
160. Lenck, C., et al., *The French national network dedicated to rare gynecological cancers diagnosis and management could improve the quality of surgery in daily practice of granulosa cell tumors. A TMRG and GINECO group Study*. *Gynecol Oncol*, 2020. 157(1): p. 78-84.
161. Chekerov, R., et al., *First evaluation of the Joint Clinical Registries of the Coordinating Tumor Center of Berlin*. *Anticancer Res*, 2011. 31(8): p. 2657-60.
162. Dietrich, U., et al., *[Memorandum III "methods for health services research", Part 1 [authors: H. Pfaff, G. Glaeske, E. A. M. Neugebauer, M. Schrappe] and Part 2 [authors: E. A. M. Neugebauer, A. Icks, M. Schrappe] of the Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.: A summary]*. *Med Klin (Munich)*, 2010. 105(12): p. 924-9.
163. Skupin, L., *Prospektive Evaluierung eines online basierten Datenregisters für Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars*. 2021, Charité Universitätsmedizin: Berlin. p. 78.
164. Marschner, N. and A. Kaiser-Osterhues, *Die Bedeutung von klinischen Tumorregistern*. *Im Focus Onkologie* 2017. 20(9)).
165. du Bois, A., et al., *[The Quality Assurance Program of the AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Pattern of Care and Reality in Germany 2001]*. *Zentralbl Gynakol*, 2005. 127(1): p. 9-17.
166. Mahner, S., et al., *Behandlungsqualität des Ovarialkarzinoms in Deutschland: Aktuelle Ergebnisse des Qualitätssicherungsprogramms QS-OVAR*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2019. 79(08): p. 890 - 890.
167. Chen, F.C., et al., *Survey among German gynecologists on the clinical management of patients with sarcomas of the uterus*. *Anticancer Res*, 2013. 33(8): p. 3375-81.
168. Coumbos, A., et al., *Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany*. *Br J Cancer*, 2009. 100(11): p. 1731-8.
169. Oskay-Ozcelik, G., et al., *Breast cancer patients' expectations in respect of the physician-patient relationship and treatment management results of a survey of 617 patients*. *Ann Oncol*, 2007. 18(3): p. 479-84.

170. Rohr, I., et al., *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(4): p. 509-514.
171. Lehmann, V., et al., *Reducing uncertainty: motivations and consequences of seeking a second opinion in oncology*. Acta Oncol, 2020: p. 1-8.
172. Yue, X., et al., *Economic burden and treatment patterns of gynecologic cancers in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey 2007-2014*. J Gynecol Oncol, 2020. 31(4): p. e52.
173. Lander, E.S., et al., *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature, 2001. 409(6822): p. 860-921.
174. Coppola, L., et al., *Biobanking in health care: evolution and future directions*. J Transl Med, 2019. 17(1): p. 172.
175. Chekerov, R., et al., *Altered expression pattern of topoisomerase IIalpha in ovarian tumor epithelial and stromal cells after platinum-based chemotherapy*. Neoplasia, 2006. 8(1): p. 38-45.
176. Koensgen, D., et al., *Expression analysis and RNA localization of PAI-RBP1 (SERBP1) in epithelial ovarian cancer: association with tumor progression*. Gynecol Oncol., 2007. 107(2): p. 266-73. Epub 2007 Aug 14.
177. Sehoul, J., et al., *Prognostic significance of epithelial cells in the blood of patients with gynaecological malignancies*. Anticancer Res, 2003. 23(5b): p. 4133-40.
178. Obermayr, E., et al., *Circulating tumor cells: potential markers of minimal residual disease in ovarian cancer? a study of the OVCAD consortium*. Oncotarget, 2017. 8(63): p. 106415-106428.
179. Braun, S., et al., *Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse*. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 368-75.
180. Obermayr, E., et al., *Molecular characterization of circulating tumor cells in patients with ovarian cancer improves their prognostic significance -- a study of the OVCAD consortium*. Gynecol Oncol, 2013. 128(1): p. 15-21.
181. Braicu, E.I., et al., *HIF1alpha is an independent prognostic factor for overall survival in advanced primary epithelial ovarian cancer - a study of the OVCAD Consortium*. Onco Targets Ther, 2014. 7: p. 1563-9.
182. Pils, D., et al., *A combined blood based gene expression and plasma protein abundance signature for diagnosis of epithelial ovarian cancer--a study of the OVCAD consortium*. BMC Cancer, 2013. 13: p. 178.
183. Ruscito, I., et al., *BRCA1 gene promoter methylation status in high-grade serous ovarian cancer patients--a study of the tumour Bank ovarian cancer (TOC) and ovarian cancer diagnosis consortium (OVCAD)*. Eur J Cancer, 2014. 50(12): p. 2090-8.
184. Ruscito, I., et al., *Characterisation of tumour microvessel density during progression of high-grade serous ovarian cancer: clinico-pathological impact (an OCTIPS Consortium study)*. Br J Cancer, 2018. 119(3): p. 330-338.
185. Ray-Coquard, I., et al., *Part I of GANNET53: A European Multicenter Phase I/II Trial of the Hsp90 Inhibitor Ganetespib Combined With Weekly Paclitaxel in Women With High-Grade, Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer-A Study of the GANNET53 Consortium*. Front Oncol, 2019. 9: p. 832.
186. Karam, A., et al., *Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions*. Ann Oncol, 2017. 28(4): p. 711-717.
187. Diaz-Montes, T.P., M.L. Zahurak, and R.E. Bristow, *Predictors of extended intensive care unit resource utilization following surgery for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2007. 107(3): p. 464-8.

188. Falconer, H., et al., *Ultra-radical upfront surgery does not improve survival in women with advanced epithelial ovarian cancer; a natural experiment in a complete population*. *Gynecol Oncol*, 2020. 159(1): p. 58-65.
189. Lichtenegger, W., et al., *Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer (AOC)*. *J Obstet Gynaecol Res*, 1998. 24(6): p. 447-51.
190. Tseng, J.H., et al., *Continuous improvement in primary Debulking surgery for advanced ovarian cancer: Do increased complete gross resection rates independently lead to increased progression-free and overall survival?* *Gynecol Oncol*, 2018. 151(1): p. 24-31.
191. Chi, D.S., et al., *Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm*. *Gynecol Oncol*, 2009. 114(1): p. 26-31.
192. AlHilli, M., et al., *Risk factors and indications for 30-day readmission after primary surgery for epithelial ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2015. 25(2): p. 193-202.
193. Kumar, A., et al., *Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2015.
194. Luskin, M.R., et al., *Targeting minimal residual disease: a path to cure?* *Nat Rev Cancer*, 2018. 18(4): p. 255-263.
195. Fiorentini, G., et al., *Advanced cancer of the ovary: intraperitoneal chemotherapy as a new therapeutical option*. *In Vivo*, 2009. 23(2): p. 317-21.
196. van Driel, W.J., S.N. Koole, and G.S. Sonke, *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. 378(14): p. 1363-1364.
197. Sehouli, J., et al., *Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(8): p. 1331-40.
198. Heiss, M.M., et al., *The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial*. *Int J Cancer*, 2010. 127(9): p. 2209-21.
199. Mikkelsen, M.S., et al., *Morbidity after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin used for ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer*. *J Surg Oncol*, 2019. 120(3): p. 550-557.
200. Eisenhauer, E.L. and D.S. Chi, *Ovarian Cancer Surgery - Heed This LION's Roar*. *N Engl J Med*, 2019. 380(9): p. 871-873.
201. Kuhlmann, J.D., et al., *Targeting Cancer Stem Cells: Promises and Challenges*. *Anticancer Agents Med Chem*, 2015. 16(1): p. 38-58.
202. Herzog, T.J. and B. Pothuri, *Ovarian cancer: a focus on management of recurrent disease*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006. 3(11): p. 604-11.
203. Claussen, C., A. Rody, and L. Hanker, *Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2020. 80(12): p. 1195-1204.
204. Pfisterer, J., et al., *Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2020. 21(5): p. 699-709.
205. Lee, J.M., L. Minasian, and E.C. Kohn, *New strategies in ovarian cancer treatment*. *Cancer*, 2019. 125 Suppl 24: p. 4623-4629.
206. Bonanni, B. and M. Lazzaroni, *Acceptability of chemoprevention trials in high-risk subjects*. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 8: p. viii42-viii46.
207. Lambrou, N.C. and R.E. Bristow, *Ovarian cancer in elderly women*. *Oncology (Huntingt)*, 2003. 17(8): p. 1075-81; discussion 1081, 1085-6, 1091.

208. Hilpert, F., et al., *Treatment of elderly ovarian cancer patients in the context of controlled clinical trials: a joint analysis of the AGO Germany experience*. *Onkologie*, 2012. 35(3): p. 76-81.
209. Prieske, K., et al., *Participation of elderly gynecological cancer patients in clinical trials*. *Arch Gynecol Obstet*, 2018. 298(4): p. 797-804.
210. Say, R., M. Murtagh, and R. Thomson, *Patients' preference for involvement in medical decision making: a narrative review*. *Patient Educ Couns*, 2006. 60(2): p. 102-14.
211. Koch, E., et al., *Patients' subjective assessment as a decisive predictor of malignancy in pelvic masses: results of a multicentric, prospective pelvic mass study*. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2020: p. 1-6.
212. Sehouli, J., *How frequently do female patients with gynecological cancers use unconventional cancer therapies?* *Gynecol Oncol.*, 2000. 79(2): p. 336-7.
213. Woopen, H., et al., *The prognostic and predictive role of pain before systemic chemotherapy in recurrent ovarian cancer: an individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO) of 1226 patients*. *Support Care Cancer*, 2020. 28(4): p. 1997-2003.
214. Schneider, S., et al., *Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review*. *Arch Gynecol Obstet*, 2020. 301(2): p. 315-326.
215. Altman, A.D., et al., *Guidelines for vulvar and vaginal surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations*. *Am J Obstet Gynecol*, 2020. 223(4): p. 475-485.
216. McGee, J., et al., *Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference: individualized therapy and patient factors*. *Ann Oncol*, 2017. 28(4): p. 702-710.
217. Sehouli, J., et al., *Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patients with advanced ovarian cancer: results of a German multicenter observational study*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009. 64(3): p. 585-91.
218. Wilhelm, S., et al., *Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer*. *Nat Rev Drug Discov*, 2006. 5(10): p. 835-44.
219. Katopodis, P., et al., *Kinase Inhibitors and Ovarian Cancer*. *Cancers (Basel)*, 2019. 11(9).
220. Herzog, T.J., et al., *A randomized phase II trial of maintenance therapy with Sorafenib in front-line ovarian carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2013. 130(1): p. 25-30.
221. Hainsworth, J.D., et al., *Paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer: a randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute*. *Cancer Med*, 2015. 4(5): p. 673-81.
222. Pietzner, K., et al., *Bevacizumab in heavily pre-treated and platinum resistant ovarian cancer: a retrospective study of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology (NOGGO) Ovarian Cancer Study Group*. *Anticancer Res*, 2011. 31(8): p. 2679-82.
223. Ferrandina, G. and G. Corrado, *Treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer*. *Lancet Oncol*, 2018. 19(9): p. 1147-1149.
224. Glatzer, M., et al., *Decision Making Criteria in Oncology*. *Oncology*, 2020. 98(6): p. 370-378.
225. Sun, T., et al., *Genetic Versus Epigenetic BRCA1 Silencing Pathways: Clinical Effects in Primary Ovarian Cancer Patients: A Study of the Tumor Bank Ovarian Cancer Consortium*. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. 27(8): p. 1658-1665.
226. Vergote, I., et al., *Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients*. *Eur J Cancer*, 2016. 69: p. 127-134.

## **6 Danksagung**

In der Online-Ausgabe dieser Habilitationsschrift ist aus Gründen des Datenschutzes die Danksagung nicht enthalten.

## 7 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.

18.08.2021

---

Unterschrift