

Aus dem
Charité Zentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Frauenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger

**„Aktuelle Aspekte der Behandlung und Nachsorge von Patientinnen
mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom“**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin
von

Dr. med. Gülten Oskay-Özcelik
geboren am 25.01.1972 in Berlin

eingereicht: April 2010
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Uwe Wagner
2. Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg

Widmung

Meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CR	Complete Response
DFS	Disease Free Survival
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLT	Dosislimitierende Toxizitäten
FDA	Food Drug Administration
CTC	Common Toxicity Criteria
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GCIG	Gynaecological Cancer Intergroup
GINECO	Groupe Investigation Nationale Etude Cancer Ovaire
GCP	Good Clinical Practice
GOG	Gynecologic Oncology Group
HR	Hazard Ratio
ICON	International Collaborative Ovarian Neoplasm Group
IMO	Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms
ITT	Intention to Treat- Analysis
MITO	Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer
MTD	Maximal tolerable Dosis
NC	No Change
NED	No Evidence of Disease
NOGGO	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
OAS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
RFS	Recurrence Free Survival
PR	Partial Response
SD	Stable Disease
TTP	Time to Progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
FDA	Food Drug Administration
CTC	Common Toxicity Criteria

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Allgemeine Aspekte zum Ovarialkarzinom	5
1.1.1	Epidemiologie.....	5
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	6
1.1.3	Histologie.....	7
1.1.4	Grading.....	8
1.1.5	Stadieneinteilung.....	8
1.2	Prognosefaktoren	11
1.2.1	Etablierte Prognosefaktoren.....	11
1.2.2	Experimentelle Prognosefaktoren.....	14
2	Diagnostik des Ovarialkarzinoms	14
2.1	Klinische Symptomatik	14
2.2	Untersuchungsmethoden	15
3	Therapie des Ovarialkarzinoms	16
3.1	Operative Therapie	16
3.1.1	Primäre Operation.....	16
3.1.2	Intra-Abdominal Tumor Dissemination Pattern and Surgical Outcome in 214 Patients With Primary Ovarian Cancer.....	18
3.2	Rezidivoperation	19
3.3	Zytostatische Therapie	20
3.3.1	First-Line Therapie.....	20
3.3.2	Sequential Chemotherapy with Carboplatin followed by weekly Paclitaxel in Advanced Ovarian Cancer.....	25
3.3.3	Rezidivtherapie.....	26
3.3.4	Rezidivtherapie des platinensiblen Ovarialkarzinoms.....	26
3.3.5	Rezidivtherapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms.....	27
3.3.6	Non platinum Topotecan Combinations versus Topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase-III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian cancer study group.....	29
3.3.7	Scheduleoptimierung in der Rezidivtherapie.....	30
3.3.8	Biweekly pegylated liposomal doxorubicin as second-line treatment in patients with relapsed ovarian cancer after failure of platinum and paclitaxel: results from a multi-center phase II study of the NOGGO.....	32
4	Nachsorge des Ovarialkarzinoms	32
5	Arzt-Patientinnen-Kommunikation und Compliance	36
5.1	Breast cancer patients' expectations in respect to physician-patient relationship and treatment management: Results of a survey of 617 patients.	40
6	Diskussion	40
7	Zusammenfassung	47
8	Literaturverzeichnis	51
9	Danksagung	63
10	Eidesstattliche Versicherung	64

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Aspekte zum Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist das 5. häufigste Malignom der europäischen Frau, aber nimmt mit seiner schlechten Prognose den 1. Platz in der Mortalitätsstatistik der gynäkologischen Malignome ein [Jemal et al. 2008, FIGO Annual Report 2006].

Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland liegt bei 14 pro 100.000 Neuerkrankungen. Jährlich erkranken in Deutschland ca. 8.200 Frauen an einem Ovarialkarzinom, was einem Anteil von 4,7 % aller weiblichen Krebserkrankungen entspricht. Nach den Schätzungen des Robert-Koch-Instituts versterben ca. 5.500 an dieser Erkrankung [RKI, 2008]. Am häufigsten wird das Ovarialkarzinom im Alter zwischen 50 und 59 Jahren diagnostiziert [Scharf et al. 2002]. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms erhöht sich jedoch mit steigendem Alter, um ab dann wieder abzufallen. Für Frauen mit einem Alter von 75 Jahren liegt die Inzidenz des Ovarialkarzinoms bei etwa 62-65 auf 100.000 Frauen [Quelle: SEER 2003; Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002, www.seer.cancer.gov/2003]. Mindestens 75 % der Patientinnen weisen wegen fehlender Vorsorgemöglichkeiten zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits extrapelvine Metastasen auf (FIGO III/IV). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim primären Ovarialkarzinom liegt bei etwa 35 % [Pecorelli et al. 2001].

Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms stellt neben der zytostatischen Therapie unumstrittenen den Grundpfeiler im klinischen Management in der Primärsituation dar. Trotz maximaler Tumorreduktion und einer anschließenden systemischen Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln mehr als 50 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom innerhalb der ersten 3 postoperativen Jahre ein Tumorrezidiv und versterben an dieser Erkrankung [du Bois et al. 2000, Markman et al. 2000, Sehouli et al. 2004-2].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Bis heute bleibt die Ätiologie des Ovarialkarzinoms noch weitgehend ungeklärt. Es werden zwei unterschiedliche Hypothesen als Erklärungsmodelle diskutiert:

1. Die Hypothese der „Incessant Ovulation“ besagt, dass die Entstehung eines Ovarialkarzinoms mit der wiederholten Ruptur des Oberflächenepithels bei der Ovulation und dem nachfolgenden, fehlerhaften Reparatur-Mechanismus zusammenhängt. Zusätzlich gestützt wird diese Hypothese durch epidemiologische Daten, dass Multiparae, Stillen und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko der Entstehung eines Ovarialkarzinoms reduzieren [Fathalla MF 1971].

2. Die sog. „Gonadotropin-Hypothese“ geht davon aus, dass die Entstehung eines Ovarialkarzinoms durch eine übermäßige Sekretion von Gonadotropinen (FSH oder LH) hervorgerufen wird [Cramer et al.1982]. In neueren Untersuchungen werden zusätzlich die Assoziation zwischen Endometriose und bestimmten histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms, dem endometrioiden und klarzelligem Ovarialkarzinom diskutiert [Kobayashi et al. 2009].

Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Ernährungs- und Umweltfaktoren, Infertilität, Nullparität, zahlreiche ovulatorische Zyklen, die medikamentöse Ovulationsauslösung, eine belastete Familienanamnese und Übergewicht scheinen bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine Rolle zu spielen [Levanon et al. 2008].

In neueren Untersuchungen gibt es zudem Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms durch eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen [Morch et al. 2009].

Mehr als 90 % der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, in etwa 5-10 % der Fälle scheint jedoch eine genetische Ursache vorzuliegen [Boyd et al. 2001, Leitzmann et al. 2009]. Eine Mutation des BRCA-Gens 1 und 2 ist mit einem erhöhten Risiko eines Ovarial- und/oder Mammakarzinoms verbunden. Dabei ist das Risiko bei einer Mutation des BRCA-1-Gens deutlich höher als bei Mutationen des BRCA-2-Gens (40 % und 25 %) [Jacobs et al. 1996, Narod et al.2001]. Bei Patientinnen mit positiver Familienanamnese kann die Bestimmung des BRCA-1- und -2-Gens zur Risikoabschätzung genutzt werden, wobei die Konsequenzen bei Positivität schon

vorher erwogen werden müssen und auch die psychologische und therapeutische Versorgung der Patientin abgeklärt und gesichert sein sollten. Zu den protektiven Faktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms zählen die hohe Anzahl der Schwangerschaften (unausgetragene und ausgetragene), die lange Dauer der Stillperiode und eine lange Einnahme von Ovulationshemmern [Purdie et al. 2003].

1.1.3 Histologie

Die Einteilung des Ovarialkarzinoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation – abgesehen von den Raritäten – in die großen Gruppen der serösen, muzinösen, endometrioiden, klarzelligen, transitionalen (Brenner- und non-Brenner-Typ) und undifferenzierten Typen:

Die serösen Karzinome sind prinzipiell zystisch (Zystadenokarzinome) oder solide gebaut und entwickeln sich oft bilateral. Histologisch ähneln die Tumorzellen dem Tubenepithel. Hoch differenzierte seröse Karzinome sind überwiegend papillär strukturiert, während niedrig differenzierte seröse Karzinome überwiegend solide gebaut sind [Gompel et al. 1994].

Bei mehr als der Hälfte der serösen Karzinome liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ausgedehnte Absiedlungen in der Bauchhöhle vor (Carcinosis peritonei). Eine extraabdominale Ausbreitung (Lunge, mediastinale und supraklavikuläre Lymphknoten, selten auch zerebrale Metastasen) tritt erst relativ spät ein [Gompel et al. 1994, Khalifaoui et al. 2009].

Muzinöse Karzinome treten hingegen meist unilateral auf, erreichen oft eine beträchtliche Größe und sind meist aus zahlreichen Zysten mit schleimigem bis gallertigem Inhalt aufgebaut. Beim intestinalen Typ sind Becherzellen eingestreut [Gompel et al. 1994].

Die seltenen klarzelligen Karzinome sind meist aus drüsigen oder soliden Formationen wasserheller oder seltener eosinophiler Zellen (eosinophiler Subtyp) aufgebaut. Sie zeigen nur im Stadium I eine gute Prognose; bei den fortgeschrittenen Tumorstadien sind sie durch einen besonders schlechten Krankheitsverlauf charakterisiert, daher werden aktuell neue Therapiestrategien, die sich an der Behandlungsstrategie des Kolonkarzinoms orientieren, für diese Tumorentität auf internationaler Ebene entwickelt.

Aufgrund der Ähnlichkeit mit Nierenzellkarzinomen sollten sie differentialdiagnostisch gegenüber Metastasen abgegrenzt werden [Gompel et al. 1994]. Die Brenner-Tumore sind selten, meist gutartig, makroskopisch grauweiß und derb. Histologisch sind sie aus fibrösem Stroma aufgebaut, in das Nester eines Platten- oder Übergangsepithels eingelagert sind. Sie finden sich oft in Kombination mit muzinösen Kystomen [Gompel et al. 1994]. In die Gruppe der undifferenzierten Ovarialkarzinome werden jene Tumoren eingeordnet, deren weitgehende Anaplasie eine histogenetische Zuordnung nicht mehr erlaubt.

1.1.4 Grading

Unter den wesentlichsten Gradingssystemen (WHO und Silverberg-Grading) wird meistens das Silverberg-Grading bevorzugt, da es auf einem Score basiert, der zytologische, histoarchitekturelle und proliferationskinetische Parameter erfasst [Silverberg et al. 2000].

- G1 hoch differenziert
- G2 mittelgradig differenziert
- G3 undifferenziert
- GX Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

1.1.5 Stadieneinteilung

Das FIGO-Staging bzw. die TNM-Klassifikation basieren auf klinisch präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histo- und zytopathologischen Befunden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

TNM		FIGO		Befundsituation
T1		I		Tumor begrenzt auf Ovarien
	T1a		la	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
	T1b		lb	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
	T1c		lc	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T2		II		Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
	T2a		IIa	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
	T2b		IIb	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
	T2c		IIc	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T3	und/oder N1,2	III		Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
	T3a		IIIa	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
	T3b		IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2cm
	T3c	und/ oder N1, 2		Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm,
		M1	IV	Fernmetastasen (ausgeschl. Peritonealmetastasen)
		NX		regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
		N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
		N1		regionäre Lymphknotenmetastasen

Die Klassifizierung nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), die den transperitonealen aber auch lymphogenen Metastasierungsweg berücksichtigt und auf der unterschiedlichen Prognose der Stadien beruht, hat sich weltweit als wichtigstes Einteilungssystem etablieren können [Benedet et al. 2000]. Der exakten operativen Stadienzuordnung (Staging) kommt eine besondere Bedeutung zu, da die Stadieneinteilung einen wichtigen

Prognosefaktor darstellt und die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie beeinflusst.

Der Kliniker muss nach Erhalt aller klinischen und histopathologischen Befunde die FIGO-Einstufung vornehmen [Makar et al. 1995, Pecorelli et al. 2001]. Grundvoraussetzung der Eingruppierung ist aber die Durchführung einer adäquaten und kompletten Operation. So muss bei nicht durchgeführter Lymphonodektomie in den FIGO-Stadien I und II bei etwa 25% von einem falsch niedrigen Stadium ausgegangen werden [Burghardt et al. 1991, Sakurai et al. 2002]. Der Nachweis von malignen Zellen im Aszites oder Pleura kann in Einzelfällen sehr schwierig sein. Daher sollte darauf geachtet werden, dass stets größere Mengen für die Untersuchung verwendet werden, da die Gesamtzahl der malignen Zellen gering sein kann. Ferner wird die Treffsicherheit durch weitere Faktoren, wie die Erfahrung des Untersuchers und die eingesetzten Untersuchungsverfahren (z. B. DNA-Bildzytometrie, Immunzytochemie und AgNOR-Analyse) stark beeinflusst.

Die FIGO-Klassifikation birgt jedoch trotz ihrer großen klinischen Bedeutung erhebliche Unschärfen [Sehouli et al. 2003]. So liegt sowohl bei Patientinnen mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen (unabhängig der Tumorgröße) als auch bei Patientinnen mit diffuser Peritonealkarzinose (mit Tumorknoten über 2 cm) ein FIGO-Stadium III c vor. Verschiedene Untersuchungen zeigen aber, dass sich die Tumorbefallmuster des FIGO III c hinsichtlich der Prognose erheblich unterscheiden. In einer Studie von Carnino et al. zeigten sich z. B. deutlich bessere 3-Jahres-Überlebensraten und eine günstigere Prognose für Patientinnen im FIGO-Stadium IIIc mit Lymphknoten-Metastasen im Vergleich zu Patientinnen mit alleinigen Peritonealmetastasen bzw. peritonealen und retroperitonealen Metastasen: 3-Jahres-Überlebensrate: 46 % vs. 29 % vs. 12 % [Carnino et al. 1997]. Di Re und Mitarbeiter konnten eine ähnliche Beobachtung machen [Di Re et al. 1996]. Die FIGO-Stadieneinteilung berücksichtigt diese unterschiedlichen Prognosegruppen jedoch nicht.

1.2 Prognosefaktoren

Beim Ovarialkarzinom sind bisher eine Vielzahl von Prognosefaktoren identifiziert worden. Jedoch aufgrund ungenügender Daten bezüglich ihres Stellenwertes als „echter“ Prognosefaktor werden sie in der Literatur meist kontrovers diskutiert.

Mit Hilfe neuer molekularbiologischer Techniken und dem kontinuierlich wachsenden Verständnis der Tumorbilogie des Ovarialkarzinoms lassen sich zunehmend weitere potentielle Prognosefaktoren identifizieren, die jedoch meist auf die Bestätigung durch größere unabhängige Fallserien warten lassen.

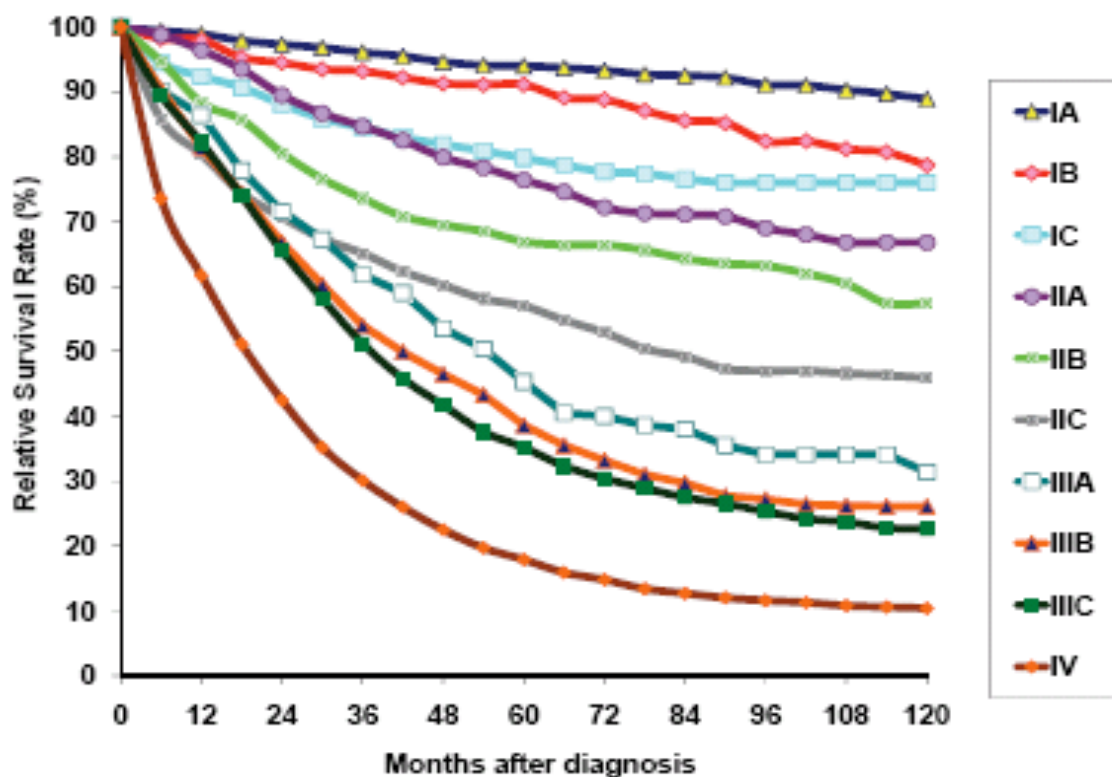
1.2.1 Etablierte Prognosefaktoren

Das Tumorstadium (FIGO), der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad, der postoperative Tumorrest sowie das Patientinnenalter und Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) gehören beim Ovarialkarzinom zu den etablierten, im klinischen Alltag unabhängigen Prognosefaktoren.

Tumorstadium

Mehrere multivariate Analysen konnten eine starke Korrelation der 5-Jahres-Überlebensraten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit dem Tumorstadium zeigen (Abb.1) [Dembo et al.1990, Pecorelli et al. 2001, Mink et al. 2002, Sehouli et al. 2004-2].

Abbildung 1: FIGO Stadien und Überleben (10 Jahre); Mink et al., Cancer 2002



Histologischer Typ

Da sich die verschiedenen histologischen Typen tumorbiologisch und genetisch unterscheiden und sehr wahrscheinlich differente Entitäten darstellen [Silverberg 1989, Hess et al. 2003, Enomoto et al. 2003, Kobayashi et al. 2009], muss betont werden, dass für Therapiestudien eine zentrale Befundung der Tumoren eine zentrale Rolle spielt.

Die klarzelligen und muzinösen Tumore weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometrioiden Karzinome und sprechen schlechter auf die konventionelle Chemotherapie an [Silverberg 1989, Hess et al. 2003, Enomoto et al. 2003, Kobayashi et al. 2009]. In einer Analyse von über 3000 Patientinnen aus drei verschiedenen großen randomisierten Studien konnte die Arbeitsgruppe von du Bois wiederholt zeigen, dass muzinöse Tumoren eine deutlich schlechtere Prognose gegenüber serösen Tumoren haben und der histologische Typ gegenüber den meisten anderen Prognosefaktoren dominierend ist [du Bois et al. 2009].

Histologischer Malignitätsgrad

Einige Untersuchungen schreiben dem Grading eine Bedeutung nur in den frühen Tumorstadium FIGO I-II zu, nicht jedoch bei fortgeschrittener Erkrankung; andere Untersucher sehen diesen Unterschied nicht [Dembo et al. 1990, Vergote et al. 2001].

Die Datenlage hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Gratings bei den fortgeschrittenen Tumoren ist sehr uneinheitlich und gilt aktuell nicht als relevanter Prognosefaktor für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom [Dembo et al. 1990, Sehouli et al. 2004].

Alter

Auch das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gilt als etablierter Prognosefaktor. Unterschiedliche Altersgrenzen sind ein prognostischer Faktor beim Ovarialkarzinom [Vergote et al. 2001, Vergote et al. 1993]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 64 % bei Patientinnen < 65 Jahre und 30 % bei Frauen über 65 Jahre [Thigpen et al. 1993, Wimberger et al. 2006]. Thigpen und Arbeitsgruppe konnte an 2.123 Patientinnen, die im Rahmen von sechs randomisierten Studien der GOG behandelt wurden, zeigen, dass das Alter neben dem Performance Status und dem postoperativen Tumorrest zu den wichtigsten Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms zählt [Thigpen et al. 1993].

Allgemeinzustand

Ein weiterer prognostischer Faktor scheint der körperliche Allgemeinzustand von Patientinnen zu sein. Patientinnen mit einem Karnofsky-Index (KI) von <70 % haben eine kürzere Überlebensrate als Patientinnen mit einem KI >70 % [Omura et al. 1991, Thigpen et al. 1993].

Postoperativer Tumorrest

Als der stärkste unabhängige Prognosefaktor gilt weiterhin unumstritten der Durchmesser des postoperativen Tumorrests nach einer zytoreduktiven Operation [Parazzini et al. 1999, Kikkawa et al. 1994, du Bois et al. 2009]. Dieser beeinflusst nach verschiedenen retrospektiven aber auch prospektiven Studien die Überlebensrate und auch das progressionfreie Intervall entscheidend. [Lichtenegger et al. 1998, Bristow et al. 2002, Wimberger et al. 2006 und 2007, du Bois et al. 2009].

In einer Metaanalyse von Bristow et al. konnte gezeigt werden, dass in den letzten 20 Jahren durch eine zunehmende operative Radikalität die mediane Überlebenszeit der Patientinnen entscheidend positiv beeinflusst werden konnte (Bristow et al 2002).

1.2.2 Experimentelle Prognosefaktoren

In der Literatur werden noch verschiedene weitere Prognosefaktoren, wie z.B: Cox-2, CD-24, Interleukin-6, Interleukin-12, PAI-1, MMP-9, VEGF, Ploidie und DNA-Index, C-erbB2 und P53 diskutiert [Sehouli et al. 2004]. Die meisten Ergebnisse hinsichtlich dieser Prognosefaktoren beruhen auf kleineren Fallserien und wurden in der Regel nicht in prospektiv angelegten multizentrischen Studien bestätigt. Da die aktuelle Datenlage insgesamt nicht konsistent ist, können keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden.

2 Diagnostik des Ovarialkarzinoms

2.1 Klinische Symptomatik

Für das Ovarialkarzinom existieren keine verlässlichen Frühsymptome. Es gibt keine typischen Beschwerden, die zu Beginn der Erkrankung auftreten und einen Hinweis auf die mögliche Erkrankung geben könnten. Durch die anatomische Lage der Eierstöcke hat das Ovarialkarzinom viel Platz zu wachsen, ohne Beschwerden zu machen.

Nur selten führen Zyklusanomalien jüngerer Frauen und postmenopausale Blutungsstörungen älterer Frauen zur Diagnose Ovarialkarzinom. Manchmal können aber Miktionsprobleme aufgrund einer Kompression das erste Symptom eines Ovarialtumors darstellen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien sind abdominelle Schmerzen sowie Zunahme des Bauchumfanges die häufigsten subjektiven Symptome. Typisch sind auch gastrointestinale Beschwerden mit Wechsel zwischen Diarrhö und Obstipation, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Müdigkeit sowie die Beschleunigung der Blutsenkung.

Die allermeisten Symptome sind jedoch bereits Zeichen der fortgeschrittenen

Erkrankung [Schmalfeldt et al. 2006].

2.2 Untersuchungsmethoden

Aufgrund der fehlenden Vorsorgemöglichkeiten und meist lang bestehenden Symptomarmut werden zirka 75 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom erst in einem fortgeschrittenem FIGO-Stadium diagnostiziert [Fuks et al. 1989]. Da das fortgeschrittene Ovarialkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose gegenüber den frühen Stadien hat, kommt der Optimierung der Diagnostik ein besonderer Stellenwert zu.

Es gibt bis heute unterschiedliche Bemühungen verschiedener Arbeitsgruppen, die den multimodalen Einsatz mehrerer diagnostischer Methoden untersucht haben. Die Kombination aus gynäkologischer Untersuchung, vaginalem Ultraschall und die Bestimmung des Tumormarkers CA 125 zeigen bisher die besten Ergebnisse hinsichtlich der Diagnostik des Ovarialkarzinoms [Jacobs et al. 1989 und 1998, Low et al. 1999, Menon et al. 2009].

Die Einsatzfähigkeit der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms werden kontrovers diskutiert. In der Regel werden diese diagnostischen Verfahren nicht zur Detektion eines Ovarialtumors, sondern zur Beschreibung der Ausbreitung eines schon bekannten Tumors eingesetzt [Lorenzen et al. 1996].

Tumoren mit einer Größe über 1 bis 2 cm können mit einem CT im Allgemeinen gut nachgewiesen werden [Tempany et al/1998].

Insbesondere ist die Computertomographie für die Diagnostik von Lebermetastasen gut geeignet, da sich hier die Densität des Tumorgewebes in der Regel deutlich von der des Leberparenchyms unterscheidet [Tempany et al. 1998].

Der hohe Weichteilkontrast in der Magnetresonanztomographie, der durch den unterschiedlichen Wassergehalt und die unterschiedlichen Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebe erzeugt wird, ermöglicht eine Detektion von Tumorgewebe im Abdomen und im kleinen Becken mit hoher Treffsicherheit [Cohen et al. 1994, Ricke et al. 2003].

Zu den neuen bildgebenden Verfahren gehören die Positronenemissionstomographie (PET) und die Immunoszintigraphie. Die Anwendung dieser Verfahren im klinischen Management des Ovarialkarzinoms hat sich noch nicht etabliert. Die PET bringt die

metabolische und biochemische Aktivität des Tumorgewebes zur Darstellung. Bisher wurden jedoch meist nur Studien mit kleinen Fallzahlen durchgeführt, die von hohen Sensitivitätswerten, hohen positiven und negativen Vorhersagewerten berichten [Ak et al. 2000 Kubik-Huch et al. 2000]. Die Immunoszintigraphie setzt verschiedene radionukleotid konjugierte Antikörper ein [Alexander et al. 1999, Lieberman et al. 2000].

3 Therapie des Ovarialkarzinoms

3.1 Operative Therapie

3.1.1 Primäre Operation

Die Operation steht beim Ovarialkarzinom am Anfang des gesamt-onkologischen Behandlungskonzeptes und verfolgt als erstes Ziel die Sicherung der Diagnose und Beschreibung des Tumorbefallsmusters und als zweites Ziel die maximale makroskopische Tumorreduktion.

In verschiedenen älteren und aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit operativ erzielter makroskopischer Tumorfreiheit sowohl bezüglich dem rezidivfreien Überleben und dem Gesamtüberleben den größten Benefit haben [Meigs et al. 1934, Munnell et al. 1968, Meerpohl et al. 1985, Eisenkop et al. 1993, Hoskins et al. 1993 und 1994, Kikkawa et al. 1994, Lichtenegger et al. 1998, Eisenkop et al. 1998, Pecorelli et al. 1998, Jänicke et al. 1999, Parazzini et al. 1999, Eisenkop et al. 2000, Bristow et al. 2002].

Die Unterscheidung von drei Subgruppen auf Basis des maximalen postoperativen Tumordiameters hat sich für die Einschätzung der Prognose bewährt. Hierbei weisen Patientinnen mit erzielter makroskopischer Tumorfreiheit die besten Langzeitergebnisse auf. Patientinnen mit Tumorest kleiner als 1cm weisen eine bessere Prognose als Patientinnen mit Tumorresten größer als 1cm auf [Eisenkop et al. 1993, Hoskins et al. 1993 und 1994, Kikkawa et al. 1994, Eisenkop et al. 1998, Lichtenegger et al. 1998, Pecorelli et al. 1998, Parazzini et al. 1999, Eisenkop et al. 2000, Bristow et al. 2002].

Das operative Management des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms beinhaltet eine Längslaparotomie, die von der Symphyse über den Umbilicus verläuft, um die detaillierte Exploration des Abdomens und die operativen Prozeduren zu ermöglichen. Ein besonderes Augenmerk bei der Exploration des Abdomens ist auf die Zwerchfellkuppeln, den gesamten Dün- und Dickdarm und das Peritoneum zu legen. Die Inspektion der Bursa omentalis (operativer Zugang zwischen Colon transversum und Magenarkade) erbringt häufig weitere metastatische Absiedlungen [Sehouli et al. 2003-4]. Bei unauffälligem Peritoneum sind die zytologische Untersuchung des Aszites (bzw. Spülflüssigkeit) und die Entnahme von multiplen Peritonealbiopsien (u.a. von Douglas, Blasendach, parakolische Rinne) obligat. Um das Ziel der maximalen Tumorreduktion zu erreichen, ist ein primär interdisziplinäres Vorgehen bei multiviszeraler intraabdominaler Metastasierung häufig notwendig.

Folgende operative Prozeduren werden im Einzelnen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom durchgeführt: totale Hysterektomie mit bilaterale Salpingo-oophorektomie, komplette infragastrale Omentektomie, Appendektomie und systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie [S2k Leitlinie 2009].

Bei multiviszeralem Befall ist meist eine Ausweitung der Operation notwendig, um eine maximale Tumorreduktion zu erreichen [Lichtenegger et al. 1998, Eisenkop et al. 2001]. Zu den häufigsten operativen Prozeduren zählen Dün- und Darmresektionen und Deperitonealisierung der Bauchwände und Zwerchfellkuppeln [Lichtenegger et al. 1998, Eisenkop et al. 1998, 2000 und 2001].

Die diagnostische und prognostische Aussagefähigkeit der systematischen Lymphonodektomie ist unbestritten, der therapeutische Nutzen einer systematischen Lymphonodektomie ist jedoch bisher unklar.

Die Rolle der systemischen Lymphonodektomie beim Ovarialkarzinom wurde in zwei randomisierte Studien erstmals im prospektiven Design untersucht [Maggioni et al. 1999, Panici et al. 2002]. In einer Studie von Maggioni et al wurden bisher insgesamt 202 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten entwickelten 18 Patientinnen der systematischen Lymphonodektomie-Gruppe und 21 in der Lymphknotensampling-Gruppe ein Rezidiv. Bezüglich der Gesamtüberlebensrate konnten bisher keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. In einer anderen Untersuchung von Panici et al wurde ebenfalls in einer prospektiven und randomisierten Studie die systemische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie (LY) mit der alleinigen

Resektion von „Bulky Nodes“ (RBL) bei 215 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verglichen. Die 2-Jahre-Überlebensraten lagen bei 85,3 % (LY) und 58,9 % (RBL), das progressionsfreie 5-Jahres-Intervall bei 70,1 % (LY) bzw. 48,5 % (RBL).

Aktuell nehmen wir als Arbeitsgruppe an der aktuell noch rekrutierende Studie der Studiengruppe OVAR der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) teil, die in einem prospektiv randomisierten Konzept die Rolle der Lymphonodektomie im operativen Management bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (www.ago-ovar.de) untersucht. In diesem Kontext ist unsere Klinik anerkanntes Trainingszentrum für die systematische Lymphonodektomie.

3.1.2 Intra-Abdominal Tumor Dissemination Pattern and Surgical Outcome in 214 Patients With Primary Ovarian Cancer.

Intra-Abdominal Tumor Dissemination Pattern and Surgical Outcome in 214 Patients With Primary Ovarian Cancer.

Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Oskay-Özcelik G.

J Surg Oncol. 2009 Jun 1; 99(7):424-7.

3.2 Rezidivoperation

In der Rezidivsituation kann das Ziel einer Operation die Linderung der Beschwerden (z.B. Ileus) oder eine erneute Tumorreduktion sein. Im Vergleich zur Primärsituation zeigt sich in der Rezidivsituation häufig eine diffuse Peritonealkarzinose und ein „Etagenwechsel“ mit Befall der Oberbauchorgane [Sehouli et al. 2008-3].

Basierend auf einer limitierten Datenlage gelten Patientinnen mit einem guten ECOG-Performance-Status, einem progressionsfreien Intervall > 6–12 Monate nach Abschluss der Primärtherapie, einem potenziell tumorfrei zu resezierendem Tumorbefallsmuster und einem lokalen Tumorrezidiv als geeignete Kandidatinnen für eine sekundäre operative Tumorreduktion [Sehouli et al. 2008-3].

Ein häufig eingesetzter Entscheidungsfaktor für die Indikation zum Rezidiveingriff ist das rezidivfreie Intervall neben den allgemeinen Faktoren der Operabilität. Patienten mit einem rezidivfreiem Intervall von mehr als 12 Monaten haben ein längeres Gesamtüberleben als Patienten mit einem Frührezidiv, so dass diese Patientengruppe von einer sekundären zytoreduktiven Chirurgie eher profitiert [Lichtenegger et al. 1998, Eisenkop et al. 2000, Pfisterer et al. 2002, Thomssen et al. 2002].

Da die Rezidivoperation zur erneuten Tumorreduktion keine „Muss“-, sondern „Kann“-Option darstellt, sollte mit der Patientin das jeweilige Therapieziel klar definiert und diskutiert werden. Insbesondere muss bei der Aufklärung auf das erhöhte Morbiditätsrisiko und auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen diffusen Tumorbefall und die häufige Notwendigkeit von Darmresektionen hingewiesen werden [Heintz et al. 1997, Sehouli et al. 2008-3]. Prinzipiell ist auch darauf hinzuweisen, dass eine operative Therapie beim Ovarialkarzinomrezidiv eine systematische Chemotherapie nicht ersetzen, sondern nur ergänzen kann.

Ein systematisches operatives Vorgehen nach intensiver präoperativer Planung erlaubt den zügigen Operationsablauf, schafft die notwendigen Voraussetzungen für eine valide Einschätzung des operativ „Machbaren“ und „Sinnvollen“ und kann das Morbiditätsrisiko reduzieren.

Auch in der Rezidivsituation scheint der Tumorrest der stärkste Prognosefaktor für das Überleben nach einer Rezidivoperation zu sein, wobei hier wahrscheinlich nur Patientinnen mit einer makroskopisch erzielten Tumorfreiheit profitieren. Der Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Daten

scheinen einen Nutzen zu zeigen. Für den klinischen Alltag ist die Bearbeitung der Fragestellung des Stellenwertes einer operativen Intervention in der Rezidivsituation sehr bedeutend. Aus diesem Grund haben und werden wir aktiv an den Studien der AGO DESKTOP I bis III teilnehmen.

Die DESKTOP I-Studie, welche retrospektiv die Daten von 267 Rezidivfällen aus 25 Zentren in Deutschland ausgewertet hat, konnte zeigen, dass nur die makroskopische Komplettresektion mit verlängertem Überleben assoziiert ist [Harter et al. 2006].

DESKTOP OVAR 1 hat in einem multizentrischen Setting die möglichen Prädiktoren bzw. Prognosefaktoren für eine erfolgreiche Rezidivoperation mit makroskopischer Tumorfreiheit untersucht. Es konnte eine Hypothese für einen prädiktiven Score mit 3 Faktoren (AGO Score) erstellt werden:

- Performance Status ECOG =0
- Makroskopisch tumorfrei nach Primär-OP (falls unbekannt FIGO I/II)
- Aszites < 500ml

In der DESKTOP II-Studie wurde dieser Score prospektiv multizentrisch analysiert. Das Zielkriterium dieser Untersuchung war die Rate der kompletten Tumorresektionen bei positivem AGO Score bei Rezidiv eines platin-sensiblen Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms. Insgesamt konnten 122 Patientinnen in dieses erfolgreiche Konzept eingebunden werden.

Aktuell werden die Vorbereitungen für die DESKTOP III-Studie getroffen, die den Einfluss einer Rezidivoperation, basierend auf dem positiven AGO Score auf das Gesamtüberleben prospektiv und randomisiert evaluieren wird.

3.3 Zytostatische Therapie

3.3.1 First-Line Therapie

Die zweite essentielle Säule der primären Therapie des Ovarialkarzinoms ist die postoperative (adjuvante) Chemotherapie. Derzeit ist der weltweit akzeptierte „Gold-Standard“ eine Kombinationstherapie aus Paclitaxel und Carboplatin über sechs Behandlungskurse [du Bois et al. 2005]. Mit dieser Kombination konnte im Vergleich zu Platin-Kombinationen ohne Taxane das progressionsfreie und Gesamtüberleben der Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom (FIGO IIb-IV)

signifikant verlängert werden. Diese Kombination stellt in den aktuellen Phase-III-Studien aller internationalen Studiengruppen den Standard dar.

Die neueren Arbeiten befassen sich mit dem Versuch der Optimierung der primären Chemotherapie und des allgemeinen Therapiemanagements des Ovarialkarzinoms.

Die Addition einer dritten Substanz in die Primärbehandlung, um die Überlebensdaten zu verbessern, war bisher ohne Erfolg (z.B. GOG 0182, OVAR 7 AGO-GINECO). Mehr als 10.000 Patientinnen wurden in den letzten Jahren in internationale Phase-III-Studien für diese Fragestellung eingeschlossen [Bookman et al. 2009-1].

Die italienische Studiengruppe MITO (Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer) präsentierte auf dem internationalen Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009 eine Zwischenanalyse einer Phase-III-Studie, in welcher sechs Zyklen Carboplatin plus pegyliertes liposomales Doxorubicin gegen den Standard aus sechs Zyklen Paclitaxel plus Carboplatin an insgesamt 820 Patientinnen mit primären Ovarialkarzinom verglichen werden soll.

Die auf dem Kongress vorgestellten Ergebnisse von aktuell 290 Patientinnen hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit zeigten bezüglich des Ansprechens im Vergleich keinen signifikanten Unterschied. Wie erwartet war die Rate an Haut- und Schleimhautveränderungen bei deutlich geringerer Alopezie und Polyneuropathie im Carboplatin/PLD (pegyliertes liposomales Doxorubicin)-Arm signifikant höher.

In verschiedenen präklinischen aber auch klinischen Studien gibt es Hinweise, dass eine weitere mögliche Effektivitätssteigerung durch Dosis- bzw. Applikations- und Schemomodifikation erreicht werden kann [Katsumata et al. 2001, Sehouli et al. 2007, Isonishi et al. 2008, Van der Burg et al. 2009].

Hierbei wird unter anderem auch die Erhöhung der Dosisdichte mittels Intervallverkürzung in verschiedenen mono- und multizentrischen Studien untersucht, wobei sich viele Protokolle sowohl in der Dosis als auch im Schedule unterscheiden [Katsumata et al. 2001, Sehouli et al. 2007, Isonishi et al. 2008, Van der Burg et al. 2009].

Aufgrund verschiedener meist retrospektiver Studienergebnisse, die einen Vorteil der Dosisintensivierung eher für das Paclitaxel und weniger für das Carboplatin vermuten lassen, wird häufig nur das Paclitaxel dosisintensiviert appliziert [Markman et al. 2000, Isonishi et al. 2008].

Auch die holländische Arbeitsgruppe um Maria van der Burg präsentierte 2009 Ergebnisse einer Phase-III-Studie, in der der Ansatz der Intervallverkürzung und damit Dosisdichte an insgesamt 290 Patientinnen mit primärem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO II bis IV) prospektiv untersucht wurde [Van der Burg et al. 2009]. Verglichen wurden drei Zyklen Paclitaxel in einer Dosierung von $175\text{mg}/\text{m}^2$ plus entweder Cisplatin $75\text{mg}/\text{m}^2$ oder Carboplatin AUC6, q21d, gefolgt von sechs Zyklen Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$, q21d mit sechs Zyklen Paclitaxel $90\text{mg}/\text{m}^2$, q 7d plus entweder Cisplatin $70\text{mg}/\text{m}^2$ oder Carboplatin AUC4 (Tag 1,8,15 und Tag 29, 36, 43), gefolgt von sechs Zyklen Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$, q 21d. In beiden Therapiearmen bei jedoch einem günstigeren Toxizitätsprofil im wöchentlichen Therapiearm konnten annähernd gleiche Ansprechraten (72 % vs. 74 %) erreicht werden.

Die Ergebnisse einer weiteren prospektiv randomisierten Phase-III-Studie, die ein dosisintensiviertes, intervallverkürztes Schema mit dem konventionellen Schema vergleicht, wurde von der Japanischen Gynäkologischen Onkologischen Studiengruppe (JGOG) publiziert. Hierbei wurden folgende Regime miteinander verglichen: Arm A: Paclitaxel $180\text{mg}/\text{m}^2$ + Carboplatin AUC 6.0, q21 Tage vs. Arm B: wöchentlich Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$ (Tag 1, 8, 15) + Carboplatin /AUC 6.0 Tag 1) q 21 Tage. Die Patientinnen erhielten sechs, bei Ansprechen neun Zyklen dieser Therapie. Insgesamt konnten 637 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (Stadien II bis IV) in dieses Konzept eingebracht werden [Katsumata et al. 2009]. Mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten und 631 evaluierbaren Patientinnen betrug das mediane progressionsfreie Überleben 17,1 Monate im Standardarm und 27,9 Monate im experimentellen Arm ($p = 0,0014$). Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren lag bei 77,7 % (Standardarm) und 83,6 % (experimenteller Arm) ($p = 0,05$). Bei den 282 Patientinnen mit messbaren Tumormanifestationen lagen die objektiven Responseraten bei 53,3 % (Standardarm) und 55,8 % (experimenteller Arm) ($p=0,91$). Grad III- und IV-Anämien traten im experimentellen Arm häufiger auf, die übrigen Toxizitäten waren in beiden Therapiearmen vergleichbar [Katsumata et al. 2009]. Unsere Arbeitsgruppe Ovarialkarzinom der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) beschäftigte sich bereits seit mehreren Jahren mit dem Konzept der Intervallverkürzung und Dosisintensivierung in der First-Line-Therapie, und wir publizierten 2007 die Ergebnisse unserer Phase-II-Studie zum wöchentlichen Einsatz von Paclitaxel ($80\text{mg}/\text{m}^2$) und Carboplatin (AUC 2) [Sehouli et al. 2007]. Insgesamt

wurden in diese multizentrische Studie 130 Patientinnen eingeschlossen und 1.676 Zyklen analysiert. Das Nebenwirkungsspektrum war sehr günstig, insbesondere die hämatologischen Toxizitäten waren sehr gering ausgeprägt. Die Polyneuropathierate war vergleichbar mit dem klassischen 3-Wochen-Regime.

2009 publizierten wir dann die Ergebnisse einer Phase-II-Studie, welche erneut einen dosisintensivierten Ansatz mit Paclitaxel in einem sequenziellen Schedule mit Carboplatin untersuchte. Alle Patientinnen mit einem Hb-Wert < 12 g/dl erhielten parallel zur Chemotherapie zusätzlich Erythropoetin einmal wöchentlich bis zu einem Ziel-Hb-Wert von 13 g/dl. In die Studie wurden Patientinnen mit einem epithelialen primären Ovarialkarzinom (FIGO IA, G3 bis FIGO IV) eingeschlossen. Insgesamt sind die Ergebnisse auch dieser Studie vielversprechend und zeigen einen verbesserten therapeutischen Index mit deutlich niedrigeren hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten bei guter Effektivität [Oskay-Özcelik et al. 2009] für die gesamte Patientinnenpopulation. Zum Beispiel liegt die Prävalenz der Polyneuropathie beim konventionellen 3-Wochen-Regime im Allgemeinen zwischen 13% und 30% [Greimel et al., 2006, Ozols et al., 2003, Bookman et al., 2009-2]. In unserer aktuellen Studie mit sequentiellem Einsatz von Paclitaxel und Carboplatin konnten wir erfreulicherweise keine Polyneuropathie mit Grad III/IV-Ausprägung feststellen und im Rahmen unserer Lebensqualitätsanalysen auch eine rasche Erholung im ersten Jahr nach Abschluss der Chemotherapie.

In unserer vorherigen Studie mit wöchentlichem Paclitaxel und Carboplatin beobachteten wir eine Rate von 31,8 %, wobei 2,3 % eine Grad III-Ausprägung zeigten [Sehouli et al. 2008].

Dieser indirekte Vergleich hat selbstverständlich seine methodischen Limitationen, die nur durch eine prospektive Studie ausgeschlossen werden können.

Von den insgesamt 105 eingeschlossenen Patientinnen wurden 10 (9,52 %) mit einem früheren Stadium der Erkrankung (FIGO IA-IIA) eingebracht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: FIGO-Stadien

FIGO	n	Prozent (%)
IB	1	0.96
IC	6	5.77
IIA	3	2.88
IIB	5	4.81
IIC	3	2.88
IIIA	4	3.85
IIIB	9	8.57
IIIC	57	54.81
IV	16	15.38

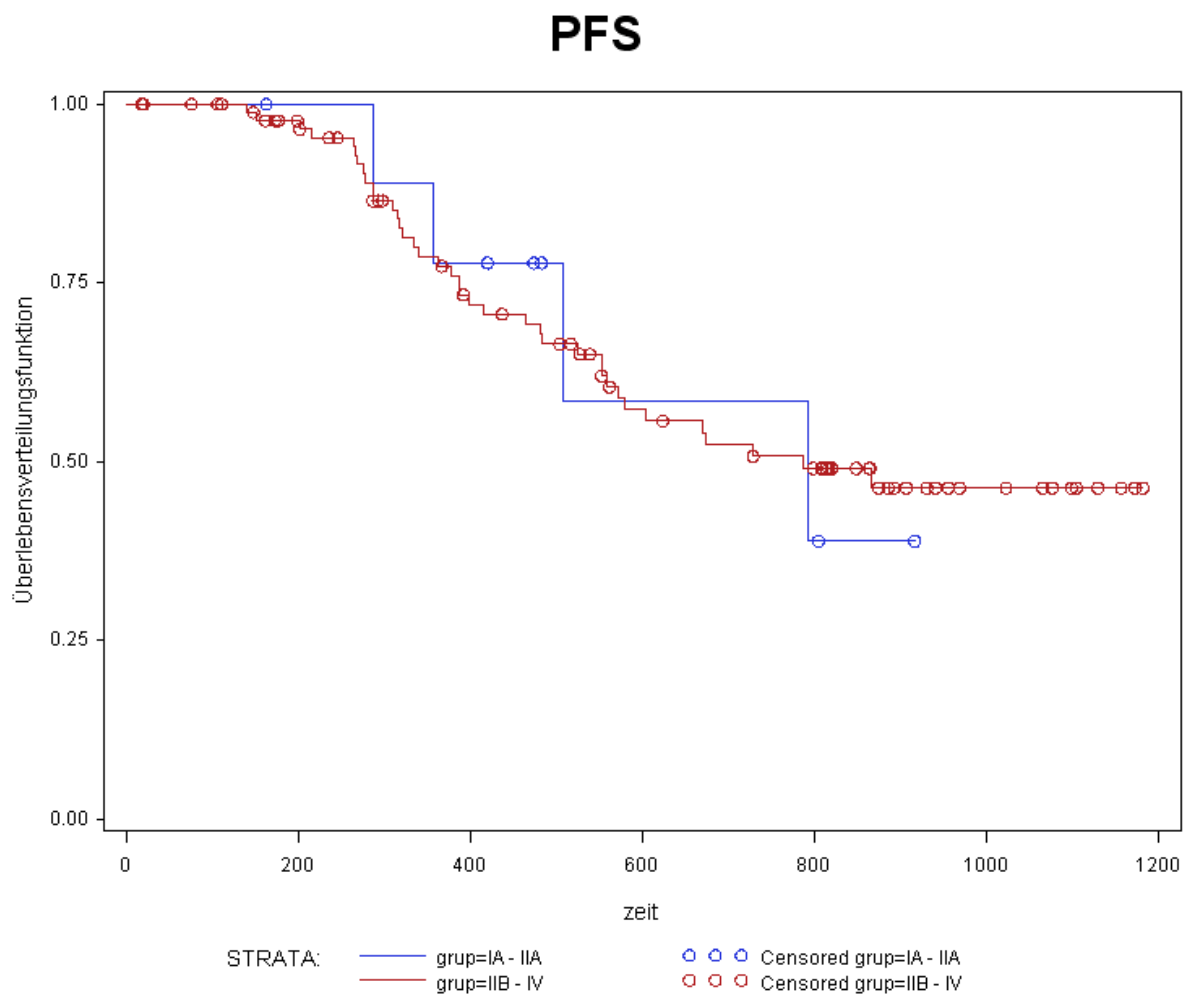
Da auch frühe Stadien in dieses Studienkonzept eingebracht worden sind, führten wir für diese Habilitation zusätzlich unveröffentlichte Analysen des Ansprechens, Time to Progression und Gesamtberleben stratifiziert nach FIGO Stadium durch.

Hierbei zeigte sich, dass die Gesamtergebnisse der Studie nicht wesentlich durch den Einschluss der frühen Stadien beeinflusst wurden (siehe Tab. 3 und Abb.2).

Tabelle 3: Time to Progression (Tage)

FIGO	N	Anzahl Progress	Mittelwert	Standardfehler	Median
IA - IIA	10	4	632.33	84.65	792.00
IIB - IV	94	38	641.88	29.03	786.00

Abbildung 2: PFS (p = 0.97, log-rank-Test)



3.3.2 Sequential Chemotherapy with Carboplatin followed by weekly Paclitaxel in Advanced Ovarian Cancer

Sequential Chemotherapy with Carboplatin followed by weekly Paclitaxel In Advanced Ovarian Cancer: Results of a Multicenter Phase-II Study of The North Eastern German Society of Gynecological Oncology.

Oskay-Özcelik G, Chekerov R, Sommer H, Keil E, Eienenkel J, Pfisterer J, Lorenz-Schlüter C, Lichtenegger W, Camara O and Sehouli J. Gynecologic Oncology 2010; 116 (3): 317-32.

3.3.3 Rezidivtherapie

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten von ca. 75 % der First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln etwa 65 % der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an dieser Erkrankung. Daher stellt die Optimierung des klinischen Managements von Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv eine besondere Herausforderung dar.

Die Datenlage zur systemischen Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs ist immer noch unbefriedigend. Die Einschlussraten in die aktuellen Studien sind trotz der hohen Prävalenz der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv noch erheblich zu verbessern.

Sowohl national als auch international hat sich die Unterscheidung in Patientinnen mit sog. platin sensitivem (platinfreies Intervall > 6 Monate) und platinresistentem (platinfreies Intervall \leq 6 Monate) Karzinom weltweit etabliert [du Bois et al. 2000]. Hierbei ist aber zum einen darauf hinzuweisen, dass diese Einteilung auf Basis von klinischen Befunden (Symptome, Tastbefund, Bildmorphologie) und nicht auf Grundlage eines erhöhten CA 125-Wertes beruht. Zum anderen sollte zwischen einer „artificialen“ aufgrund einer insuffizienten Primärtherapie (Operation +/- Chemotherapie) und einer „echten“ Platinresistenz unterschieden werden.

Daher sind eine detaillierte Analyse der Qualität der operativen und medikamentösen Vortherapie ebenso wie der Allgemein- und Funktionszustand sowie die Präferenz der Patientin wesentliche Grundlagen für die individuelle Therapientscheidung.

3.3.4 Rezidivtherapie des platin sensiblen Ovarialkarzinoms

Für das platin sensible Ovarialkarzinomrezidiv bleibt die Platinreinduktion als Therapieempfehlung unumstritten. Nach den Ergebnissen der ICON IV-Studie sollte, wenn eine Reinduktion erfolgt, dann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden [Parmar et al. 2003]. In dieser Studie wurde eine Carboplatin-Monotherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit platin sensiblen Ovarialkarzinom verglichen. Insgesamt wurden 800 Patientinnen in diese Studie rekrutiert und es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie erfasst werden. Für dieses Kollektiv

sollte bei der Wahl der Rezidivtherapie neben der Spättoxizität (z.B. Polyneuropathie) vor allem die Präferenz (z.B. Alopezie, Schedule) der Patientin als Grundlage der Therapiewahl dienen. Eine weitere einsetzbare Kombination stellt Gemcitabine und Carboplatin dar. Pfisterer et al. konnten im Rahmen der GCIG Studie zeigen, dass die Kombination mit Carboplatin und Gemcitabine für das progressionsfreie Überleben einen eindeutig signifikanten Vorteil im Vergleich zur Carboplatin-Monotherapie ergibt [Pfisterer et al. 2006]. Eine weitere Option für eine Reinduktion stellt die Kombination von Carboplatin in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin dar. Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase-III-Studie, die auf dem ASCO 2009 präsentiert wurden, zeigen eine gleiche Effektivität bei einem unterschiedlichen Toxizitätsprofil [Pujade-Lauraine et al. 2009].

Mit Spannung werden auch die Ergebnisse der vor kurzem geschlossenen Phase-III-Studie HECTOR (Hycamtin et Carboplatin versus Established Regimens for the Treatment of Ovarian Cancer Relapse) erwartet, welche die Standardtherapien Carboplatin + Gemcitabin und Carboplatin + Paclitaxel, die individuell ausgewählt werden können, mit dem experimentellen Therapiearm Topotecan und Carboplatin an über 500 Patientinnen vergleicht. Die Beweggründe des ausgewählten Standardarmes werden prospektiv erfasst.

3.3.5 Rezidivtherapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms

Die aktuellen Therapieergebnisse für das hoch palliative Kollektiv der Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom sind insgesamt unbefriedigend. Die Kontrolle der Symptome, die Stabilisierung der Erkrankung unter Erhaltung der Lebensqualität und ggf. die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls zählen zu den primären Therapiezielen in diesem Patientinnenkollektiv. Insbesondere ist bei der Wahl der Therapie unter Berücksichtigung der Patientinnenpräferenz auf eine effektive Therapie mit einem moderaten Toxizitätsprofil, ohne erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität, zu achten. Aktuell wird in der S2-Leitlinie, basierend auf den bisherigen Daten, eine Monotherapie für dieses Patientenkollektiv empfohlen [S2k Leitlinie Ovarialkarzinom 2007]. Verschiedene Substanzen, wie z.B. Gemcitabine, Etoposid, pegylierte Zubereitung des liposomalen Doxorubicins, Topotecan, Treosulfan werden im klinischen Alltag in der Behandlung des

Ovarialkarzinomrezidives eingesetzt. Durch diese Substanzen wurde das Therapiespektrum entscheidend vergrößert. Besonders in ihren Nebenwirkungsspektren zeigen die verschiedenen Zytostatika Unterschiede. Vor der Entscheidung, welches Therapieregime in der Rezidivsituation eingesetzt wird, sollte stets neben den Remissionsraten, die durch die unterschiedlichen Substanzen erreicht werden können, der Allgemeinzustand der Patientin und die aus der Therapie resultierenden Toxizitäten in Betracht gezogen werden. Gerade wenn man das Ovarialkarzinomrezidiv als eine Art „chronische Erkrankung“ ansieht, ist es wichtig, effektive Substanzen ohne kumulative Toxizitäten auszuwählen, um eine Langzeittherapie zur Tumorkontrolle unter Erhaltung der Lebensqualität der Patientinnen zu gewährleisten.

Die Arbeitsgruppe um Gordon verglich eine Monotherapie mit Topotecan versus PLD beim Ovarialkarzinomrezidiv. Bezüglich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens konnte in keiner der beiden Therapiearme ein signifikanter Vorteil gezeigt werden [Gordon et al. 2004]. In einer multizentrischen Phase-III-Studie verglich die Mito Gruppe eine Monotherapie mit Gemcitabine in einer Dosierung von $1000\text{mg}/\text{m}^2$, gegeben an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage, mit pegylierten liposomalen Doxorubicin ($40\text{mg}/\text{m}^2$, q28d). Insgesamt wurden 126 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv eingebracht, von diesen hatten um die 60 % in beiden Therapiearmen ein platinresistentes Ovarialkarzinom [Ferrandino et al. 2008]. Insgesamt waren beide Therapieregime gut verträglich bei einem unterschiedlichen Toxizitätsprofil. Bezüglich des Gesamt- und progressionsfreien Intervalls konnte auch in dieser Studie kein signifikanter Vorteil für einen der beiden Therapiearme gezeigt werden. Topotecan zählt nach aktueller Datenlage zu den effektiven Substanzen beim platinresistenten Ovarialkarzinom. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte daher in einer monozentrischen Phase-I- und multizentrischen Phase-II-Studie die Kombination Topotecan und Gemcitabin (dFdC), einem Pyrimidin-Antimetabolit, und konnte die sichere Durchführbarkeit und viel versprechende Wirksamkeit aufzeigen [Sehouli 2002, Sehouli 2004-2]. In die Phase-I-Studie wurden 23 Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingeschlossen, die bereits mit Platin- und Paclitaxel vorbehandelt waren. Insgesamt wurden drei verschiedene Dosislevels untersucht. Topotecan wurde an den Tagen 1-5, und Gemcitabin jeweils an den Tagen 1 und 8 mit einem 21-tägigem Intervall appliziert. Thrombozytopenie und Leukopenie waren die hauptsächlichsten DLT's. Für die Phase- II-Studie wurde die Dosierung von $0,5\text{mg}/\text{m}^2$

Topotecan kombiniert mit 800/600 mg/m² Gemcitabin ermittelt. An diese Dosisfindungsstudie schlossen wir die Phase-II-Studie an. Da die Thrombozytopenie in der Phase I-Studie ausnahmslos nur nach dem 1. Zyklus auftrat, war es in der Phase-II-Studie erlaubt, die Dosis von Topotecan auf 0,75mg/m² zu erhöhen, wenn eine gute Verträglichkeit dokumentiert wurde. In diese Studie konnten wir weitere 21 Patientinnen rekrutieren. Wieder standen hämatologische Nebenwirkungen im Vordergrund, die jedoch meist ohne klinische Konsequenzen waren. Nur eine Patientin entwickelte eine CTC-Grad IV Leukopenie und drei eine Grad III/IV Anämie. Fünf Episoden von Thrombozytopenien Grad IV traten auf, jedoch ohne Blutungsproblematik. Besonders das nicht-hämatologische Toxizitätsprofil war gering ausgeprägt. Von 11 bildmorphologisch auswertbaren Patientinnen zeigten 3 Patientinnen eine CR, vier eine PR und zwei weitere eine SD. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten (95% KI 6,3–13,4 Monaten) und das mediane Gesamtüberleben bei 21,1 Monaten (95% KI: 14,8–22,1 Monaten).

Für die Therapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms ist zu betonen, dass aktuell keine Daten existieren, die einen Einsatz einer Kombinationstherapie mit erhöhter Toxizität außerhalb von klinischen Studien rechtfertigen würden. Unsere 2008 publizierte NOGGO-Phase-III Studie an über 500 Patientinnen konnte auch belegen, dass eine Kombinationschemotherapie aus Topotecan + Gemcitabine oder Topotecan + Etoposid eindeutig toxischer, aber überhaupt nicht effektiver als eine Monotherapie mit Topotecan ist [Sehouli et al. 2008].

3.3.6 Non platinum Topotecan Combinations versus Topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase-III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian cancer study group.

Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for Recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group.

Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. J Clin Oncol. 2008 Jul 1; 26(19):3176-82.

3.3.7 Scheduleoptimierung in der Rezidivtherapie

Aktuell gilt als primäres Therapieziel beim platinresistenten Ovarialkarzinom, weiterhin bei gleicher Effektivität im Sinne der Tumorkontrolle die Nebenwirkungen der Therapien zu reduzieren.

Topotecan hat sich auf Basis verschiedener Phase-III-Studien in der Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv nach Platin/Paclitaxel etabliert und wird auch in der aktuellen Leitlinie der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) als einer der Standardtherapien für das platinresistente Ovarialkarzinom definiert [S2k Leitlinie Ovarialkarzinom 2007]. Klassischerweise wird die Substanz in einer Dosierung von 1,5 mg/m² als 30-minütige Kurzinfusion an fünf aufeinander folgenden Tagen (Tag 1-5) mit Wiederholung alle 21 Tage gegeben, was zu Ansprechraten von 20,5 % und einer medianen Zeit bis zur Progression bzw. Gesamtüberleben von 18,9 Wochen bzw. 63,0 Wochen führte [ten Bokkel et al. 1997]. Unter diesem Applikationsmodus wird als Hauptnebenwirkung eine Myelosuppression beobachtet: Neutropenie, Thrombozytopenie bzw. Anämie Grad 3 von 15,3 %, 24,3 % bzw. 36,9 %; Grad 4 von 79,3 %, 25,2 % bzw. 3,6 % [ten Bokkel et al. 1997]. Im klinischen Alltag hat sich mittlerweile eine Dosis von 1,25 mg/m² Tag 1-5 etabliert, hierunter treten signifikant seltener und weniger schwerwiegende Nebenwirkungen auf [Sehouli et al. 2008-1, Sehouli et al. 2008-2].

Neuere Studien favorisieren eine wöchentliche Behandlung mit Topotecan [Safra et al. 2007, Morris et al. 2008], durch die eine Verbesserung des therapeutischen Index, d. h. eine bessere antitumoröse Wirksamkeit bei verbessertem Nebenwirkungsprofil, erreicht werden soll. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte in einer randomisierten Phase-II-Studie (TOWER) die Wirksamkeit und Sicherheit der wöchentlichen Kurzinfusion im direkten Vergleich zum 5-Tage-Schema. Es konnten insgesamt 195 Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinom eingebunden werden. Eine erste Zwischenanalyse, die auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007 vorgestellt wurde, erfüllte hinsichtlich Verträglichkeit und Aktivität des wöchentlichen Regimes die erforderlichen Kriterien für die Fortsetzung der Studie [Sehouli et al. 2007-2]. Die Volltextpublikation dieser Studie wurde aktuell fertig gestellt und eingereicht.

Neben dem Topotecan gehört das pegylierte liposomale Doxorubicin (PLD) zu den wirksamen chemotherapeutischen Substanzen nach Vortherapie mit Paclitaxel und Carboplatin [Gordon et al. 2001]. Die Verbesserung des Toxizitätsprofils der Chemotherapie bei guter Tumorkontrolle stellt einen wichtigen Forschungsansatz besonders für die palliativen Therapiesituationen dar. So konnte in zwei Phase-II-Studien an 64 und 20 Patientinnen mit zytostatisch vorbehaltendem Ovariakarzinomsrezidiv die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit des Regimes 20mg/qm in 2-wöchigen Intervallen des pegylierten liposomalen Doxorubicin belegt werden [Sehouli et al. 2006, Oskay-Oezcelik et al. 2008].

- 3.3.8 Biweekly pegylated liposomal doxorubicin as second-line treatment in patients with relapsed ovarian cancer after failure of platinum and paclitaxel: results from a multi-center phase II study of the NOGGO.

Biweekly pegylated liposomal doxorubicin as second-line treatment in patients with relapsed ovarian cancer after failure of platinum and paclitaxel: results from a multi center phase II study of the NOGGO.

Oskay-Oezcelik G, Koensgen D, Hindenburg H-J, Klare P, Schmalfeldt B, Lichtenegger W, Chekerov R, Al-Batran SA, Neumann U and Sehoul J.

Anticancer Res. 2008; 28: 1329-1344.

4 Nachsorge des Ovarialkarzinoms

Die Diagnose Eierstockkrebs und die notwendige Therapie sind für die betroffene Patientin und ihr soziales Umfeld mit erheblichen Veränderungen verbunden, die auch nach Beendigung der Therapie anhalten können. Aus diesem Grund stellt die Nachsorge im multimodalen Management (Operation, Chemotherapie, molekularbiologische Therapiekonzepte) des Ovarialkarzinoms einen wichtigen Baustein dar. Idealerweise sollte bereits während des stationären Aufenthalts der betroffenen Patientin ein strukturiertes Nachsorgekonzept angeboten und mit ihr die Zeitintervalle und Bedeutung rezidivdiagnostischer Maßnahmen besprochen werden. In einer deutschlandweiten Umfrage an 1060 Patientinnen mit Ovarialkarzinom [Oskay-Oezcelik et al. 2009-2]. antworteten die Patientinnen auf die Frage: „Zu welchem Zeitpunkt wurden sie über die Inhalte und Ziele der Nachsorge informiert?“, zu 62,5 % direkt nach der Operation, 15,7 % während der Chemotherapie, 7,7 % erst in der Nachsorge und 9,2 %, dass sie zu keinem Zeitpunkt informiert wurden.

Die Nachsorge verfolgt folgende Ziele:

- psychoonkologische Mitbetreuung.
- psychosoziale Mitbetreuung.
- Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen.
- Nachsorge-Diagnostik zur Detektion von Komplikationen und Tumorrezidiven.

- supportive Behandlungen (z. B. bei Übelkeit, Durchfällen oder Polyneuropathie).
- Symptombehandlung (z. B. Pleuraerguss)
- Sicherstellung und Optimierung der Kommunikation (Arzt-Patient/Arzt-Arzt/Patientin-Patientin).
- Vorsorge (z. B. Brustkrebs).
- Qualitätskontrolle.

Ein informatives Gespräch und eine ausführliche und systematische Anamnese stehen bei den Nachsorgeterminen im Vordergrund, gefolgt von einer klinischen und gynäkologischen Untersuchung. Insbesondere sollten hierbei die am häufigsten genannten Beschwerden von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, wie z. B. die periphere Schädigung von Nerven, Narbenhernien und Stuhlgangsprobleme abgefragt werden. Dementsprechend kann innerhalb der Nachsorge die Rehabilitationsbedürftigkeit der Patientin eingeschätzt und dementsprechend eine Anschlussversorgung organisiert werden. Auch der psychische Aspekt innerhalb der Nachsorge ist nicht zu vernachlässigen. Die Patientin mit Ovarialkarzinom ist nicht nur physisch, sondern auch im Hinblick auf die psychische und emotionale Gesundheit einer besonderen Belastung durch die Konfrontation mit einer häufig als lebensbedrohlich empfundene Erkrankung ausgesetzt. Eine weitere apparative Diagnostik erfolgt erst bei klinischer Symptomatik oder bei Hinweisen auf ein erneutes Tumorgeschehen bei der gynäkologischen oder klinischen Untersuchung. Hierbei sollte stets die klinische Konsequenz der zusätzlichen apparativen Diagnostik und die damit verbundene Belastung mit der Patientin besprochen werden. Eine routinemäßige bildmorphologische Evaluierung z. B. mittels Computer- und/oder Magnetresonanztomographie kann nicht empfohlen werden, da in mehreren Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass sie gegenüber der klinischen Untersuchung keine Vorteile erbringen [Del Turco, et al. 1994, Sauer et al. 1995].

Bei Patientinnen mit abgeschlossener Therapie und Tumorfreiheit werden in den ersten drei Jahren, in denen das Rezidivrisiko am höchsten ist, Nachsorgekontrollen $\frac{1}{4}$ jährlich empfohlen. Ab dem 4.-5. Jahr verlängert sich der Untersuchungsabstand auf halbjährliche und ab dem 6. Jahr auf jährliche Kontrollen. Insgesamt sollte die Nachsorgeperiode mindestens 5, besser 10 Jahre andauern. Ausnahmen gelten für Tumoren, die typischerweise später rezidivieren, hierzu zählen z. B. Borderline-Tumoren und Granulosazelltumoren des Ovars, bei denen die Nachsorge lebenslang erfolgen sollte.

Die routinemäßige Tumormarkerbestimmung im Rahmen der Nachsorge ist weiterhin umstritten. Von der AGO wird eine routinemäßige Bestimmung des CA 125 bei beschwerdefreier und klinisch unauffälliger Patientin nicht empfohlen. Wenn eine routinemäßige Bestimmung des Tumormarkers ins Nachsorgekonzept integriert wird, sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Anstieg des CA 125-Wertes zwar zu ca. 80 % einen prädiktiven Wert für eine spätere klinische Rezidivmanifestation darstellt, aber die mediane Zeit bis zur klinischen Manifestation ungefähr 4-6 Monate beträgt. Dies kann zu einer großen Verunsicherung der Patientinnen führen, zumal ohne klinischen Nachweis teure apparative Untersuchungen durchgeführt werden, die kein bildgebendes Korrelat ergeben.

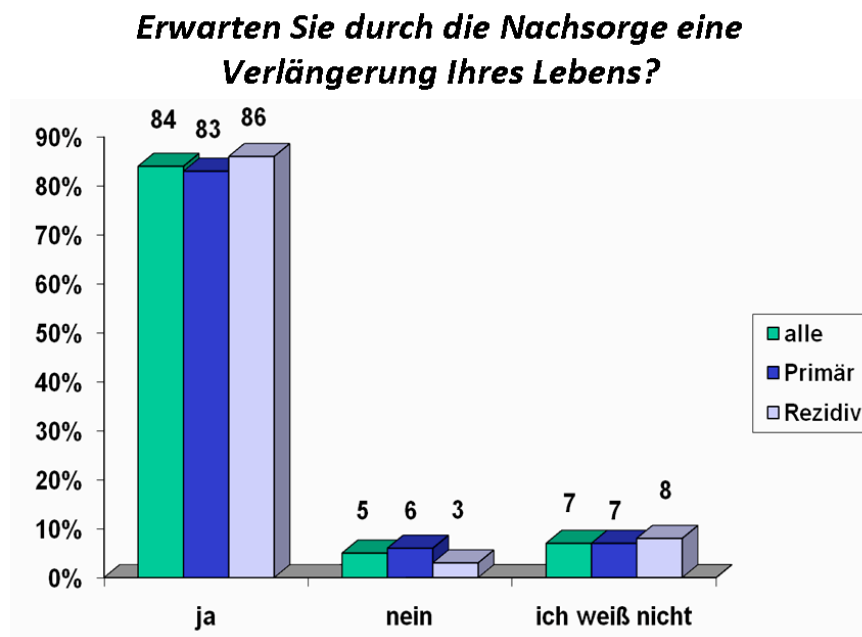
Eine frühe Behandlung auf Basis des alleinigen Anstieges des Tumormarkers ohne klinischen Metastasen- oder Rezidivnachweis verlängert jedoch weder das Überleben, noch führt dies zu einer Verbesserung der Lebensqualität – so lauten die ersten Ergebnisse der Studien MRC OV05 und EORTC 55955 [Rustin et al. 2009].

Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die sich nach einer Erstlinien-Chemotherapie in kompletter Remission befanden, wurden in die oben genannte Studie eingebracht. Bei Anstieg des CA 125 über dem oberen Normwert, der in 2 Messungen bestätigt werden musste, wurden die Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe (n=265) erhielt sofort eine Chemotherapie, die zweite Gruppe erst bei Anzeichen klinischer Symptome. Die Auswertung zeigte, dass die erste Gruppe die zweite Chemotherapie 4,8 Monate und die dritte Chemotherapie 4,6 Monate früher als die zweite Gruppe erhielt ohne einen Unterschied im Überleben (HR 1,00; CI 0,82-1,22; p=0,98). Auch bezüglich der Lebensqualität profitierte die erste Gruppe nicht von der früheren Chemotherapie. Die Vollpublikation der Ergebnisse wird für Anfang 2010 erwartet.

In unserer Umfrage bezüglich des Nachsorgemanagements an 1.060 Patientinnen in Deutschland, die wir auch auf dem diesjährigen ASCO Kongress als ausgewähltes Poster präsentieren durften, wurde von den Patientinnen die Tumormarkerbestimmung als einer der wichtigsten (64 %) Untersuchungen mit jedoch dem höchsten Belastungsfaktor (16 %) eingestuft [Oskay-Oezcelik et al. 2009-2]. Zwischen 12/06 und 04/08 gingen Daten von 1.060 Patientinnen in diese Umfrage aus ganz Deutschland ein. Insgesamt wurden 3.850 Fragebögen an 170 Zentren verschickt. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren (Range, 16-87 Jahre). Ausgewertet

wurden 589 Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Befragung nicht unter Therapie befanden. 24 % dieser Patientinnen befanden sich während der Beantwortung des Fragebogens in der Rezidivsituation. Aus Sicht der Patientinnen stellt die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs und die dadurch erhoffte Verlängerung des Überlebens das Hauptziel in der Nachsorge dar (84 %, siehe Abbildung 3).

Abbildung 3



Insgesamt zeigte sich trotz vieler Verbesserungsvorschläge, dass die Patientinnen mit dem Nachsorgemanagement in Deutschland zufrieden sind.

Die Ergebnisse dieser weltweit größten Umfrage unterstreichen die Notwendigkeit, die Ziele und Inhalte der Nachsorge ausführlich mit den Patientinnen frühzeitig zu definieren, um falschen Erwartungen und einer hohen Unzufriedenheit vorzubeugen. Aktuell bereiten wir eine Umfrage zur Erfassung der Therapie und Nachsorgeversorgung der Patientinnen mit Bezug auf den Tumormarker CA 125 anhand eines anonymisierten Fragebogens in Papierversion vor. Hierbei erfolgt die ausführliche Aufklärung der Patientinnen bezüglich der Ergebnisse der EORTC-Studie, die gezeigt haben, dass eine Tumormarker-getriggerte Nachsorge das Überleben der Patientin um keinen Tag verlängert. Anschließend darf die Patientin entscheiden, ob sie eine routinemäßige Tumormarkerbestimmung innerhalb der Nachsorge weiter wünscht oder ob sie auf die Tumormarkerbestimmung verzichtet. Die Ergebnisse dieser Umfrage sollen insbesondere den Stellenwert des Tumormarkers, aber auch die Erwartungen der Patientinnen an die Nachsorge nach vorheriger Aufklärung über die aktuelle Datenlage erfassen.

5 Arzt-Patientinnen-Kommunikation und Compliance

In der Therapie des Ovarialkarzinoms gibt es in den letzten 10 Jahren deutliche Fortschritte bzgl. Überleben und Therapieoptionen. Viele Untersuchungen zeigen, dass die Erwartungen und Wünsche der Patientinnen die Therapiecompliance deutlich beeinflussen. Es ist unstrittig, dass das Arzt-Patientinnen-Verhältnis und die Erwartungen der Patientin an die Therapie eine herausragende Bedeutung im klinischen Management von Krebspatientinnen besitzt.

Die Datenlage zu diesem zentralen Thema ist jedoch bisher sehr unbefriedigend. 2009 starteten wir eine Umfrage bezüglich der Erwartungshaltung und Wünsche von Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom. Basierend auf den Erfahrungen einer deutschlandweiten Umfrage an 617 Brustkrebspatientinnen, deren Ergebnisse im *Annals of Oncology* 2007 publiziert wurden [Oskay-Oezcelik et al. 2007], startete am 15.05.08 „Expression II“ – eine Umfrage bei Patientinnen mit Eierstock-, Eileiter-, und Bauchfellkrebs. Insgesamt konnten über 600 Patientinnen mit Eierstockkrebs anhand eines Fragebogens entweder via Online- oder Papierfragebogen bezüglich ihrer Erwartungshaltung und Ansichten befragt werden. Der Fragenkatalog verbindet diagnostische, therapeutische und psychologische

Aspekte der Erkrankung. Die Daten dieser Umfrage werden aktuell für den ASCO 2010 ausgewertet. Die bisherige Auswertung konnte z. B. zeigen, dass die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien für die Patientinnen eine große Bedeutung hat. Mit der Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelstudie sind sowohl Vorteile für die einzelne Patientin als auch für zukünftige Krebspatientinnen verbunden; dennoch wird nur wenigen Betroffenen weltweit aus unterschiedlichen Gründen die Möglichkeit geboten, im Rahmen von Studien behandelt zu werden. In einer Befragung an unserer Klinik, die sich mit den psychosozialen Prozessen von krebserkrankten Studienteilnehmerinnen befasste, konnten wir zeigen, dass die Mehrheit der Patientinnen an einer Studie interessiert war und sich ausreichend über die Arzneimittelstudie informiert fühlte, der tatsächliche Kenntnisstand über die Studientherapie jedoch gering war [Schmieta et al. 2010]. Der aufklärende Arzt wurde als Hauptmotivator für die Teilnahmeeinwilligung genannt, wobei die meisten Frauen angaben, eine gemeinsame Entscheidung getroffen zu haben. Die vorrangigen Erwartungen an die Studientherapie waren eine bessere Wirkung, geringere Nebenwirkungen, mehr Organschonung und bessere Betreuung als in Standardtherapien. Über solche Umfragen kann ein besseres Verständnis dieser Vorgänge die Option einer Therapie unter Studienbedingungen mehr in den Fokus der möglichen Behandlungsstrategien gerückt werden.

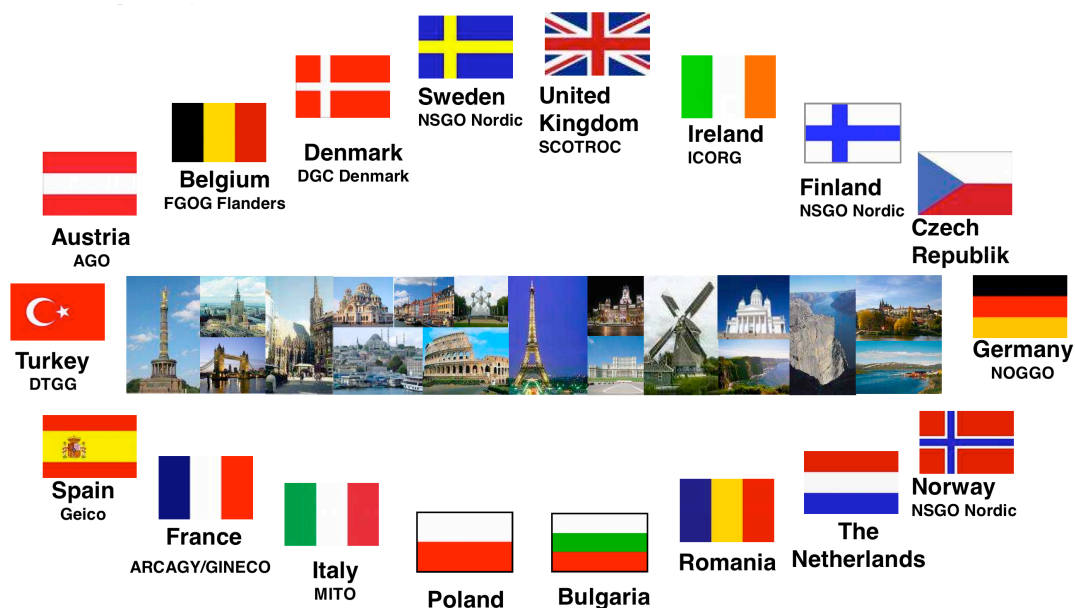
Aktuell laufen die Vorbereitungen der Expression-III-Umfrage, welche international auf Basis der deutschen Umfrage durchgeführt werden soll. Unterstützt wird das Projekt durch unterschiedliche Organisationen europaweit (siehe Abb. 4).

Abbildung 4: unterstützende Organisationen



In dieser europaweiten Umfrage soll die Befragung der Patientinnen bezüglich der Erwartungen und Wünsche an das Therapiemanagement, die Arzt-Patientinnen-Kommunikation via Online- (www.expression3.net) und Papierfragebogen in 18 europäischen Ländern fortgesetzt werden (siehe Abb.2).

Abbildung 5: Projektpartner



Der Fragebogen wurde bereits in verschiedene Sprachen übersetzt und soll dann in den teilnehmenden Ländern (Deutschland, Italien, England, Spanien, Dänemark, Belgien, Rumänien, Bulgarien, Polen, Türkei, Österreich) über einen Zeitraum von einem Jahr zur Befragung von Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom eingesetzt werden. Auch in der internationalen Umfrage ist die Nutzung des Fragebogens als Papier- oder Onlineversion möglich.

Die gewonnenen Ergebnisse sollen primär zu einer verbesserten Arzt-Patienten-Kommunikation beitragen, um zukünftig noch gezielter auf die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen eingehen zu können und die kulturellen Unterschiede der einzelnen Länder zu berücksichtigen.

5.1 Breast cancer patients' expectations in respect to physician-patient relationship and treatment management: Results of a survey of 617 patients.

Breast cancer patients' expectations in respect to physician-patient relationship and treatment management: Results of a survey of 617 patients.

Oskay-Ozcelik G, Lehmacher W, Konsgen D, Christ H, Kaufmann M, Lichtenegger W, Bamberg M, Wallwiener D, Overkamp F, Diedrich K, von Minckwitz G, Hoffken K, Seeber S, Mirz R, Sehouli J. Ann Oncol. 2007; 18: 479-489.

6 Diskussion

Im klinischen Management von Patientinnen mit Ovarialkarzinom konnte in den letzten Jahren eine erhebliche Verbesserung erreicht werden, dennoch verstirbt etwa jede 2. Patientin mit einem Rezidiv letztendlich an den Folgen der Erkrankung. Das Ovarialkarzinom gilt im Hinblick auf Früherkennungsmöglichkeiten und Behandlung als das gynäkologische Problemkarzinom, es steht an fünfter Stelle der malignen Tumore der Frau nach Mamma-, Lunge-, kolorektalem und Uteruskarzinom [Baltzer et al. 2000; du Bois et al. 2000].

Zum Zeitpunkt der Diagnose haben 75% der Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO III/IV) [Gershenson et al. 1998]. Geeignete Screening- bzw. Vorsorgeuntersuchungen fehlen wegen unzureichender Sensitivität und Spezifität und unzureichendem Vorhersagewert der verschiedenen diagnostischen Methoden.

Die Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) werden häufig im klinischen Alltag sowohl in der präoperativen Diagnostik als auch zum Therapiemonitoring eingesetzt.

Eine der Grundpfeiler im Therapiemanagement des primären Ovarialkarzinoms stellt sowohl aus diagnostischer als auch therapeutischer Sicht die Operation dar.

Die klinische FIGO-Stadieneinteilung, welche intraoperativ und auf Basis histopathologischer Befunde erfolgt, ist ein wichtiger Prognosefaktor.

Die intraoperative Beurteilung des Operationssitus, makroskopischen Tumorrestes und Aszitesmenge birgt einige Unschärfen und ist von dem jeweiligen Operateur abhängig. Aus diesem Grund entwickelte unsere Arbeitsgruppe eine systematische Tumordokumentation für die Erfassung des Tumorbefalls (IMO). Wir konnten in einer

Analyse an 128 Patientinnen mit primärem (n=60) und rezidiviertem (n=68) Ovarialkarzinom den Tumorbefall prospektiv erfassen und die einfache Integrierbarkeit unseres Dokumentationssystems belegen [Sehouli et al. 2003].

In einer retrospektiven Analyse an 214 Patientinnen mit primärem und rezidiviertem Ovarialkarzinom, die innerhalb der Tumorbank ovarian cancer (TOC) systematisch erfasst und mittels den IMO Bogen dokumentiert wurden, konnten wir zeigen, dass die makroskopisch erreichbare Tumorfreiheit mit dem Tumorbefallsmuster korreliert [Sehouli et al. 2009].

Auch neuere Untersuchungen zeigen, dass der makroskopische postoperative Tumorrest weiterhin zu den stärksten etablierten Prognosefaktoren zählt [du Bois et al. 2008]. Um eine optimale Tumorresektion zu erreichen, ist ein primär interdisziplinäres Vorgehen bei intraabdominaler multiviszeraler Metastasierung häufig notwendig [Sehouli et al. 2009]. Bezüglich des Stellenwertes der systematischen Lymphonodektomie existieren unterschiedliche Daten [Maggioni et al. 1999, Panici et al. 2002]. Die Ergebnisse der aktuell noch rekrutierende LION Studie werden hier möglicherweise richtungsweisend sein [www.ago-ovar.de].

Die zweite wichtige Säule in der Behandlung des primären fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist die adjuvante Chemotherapie. Die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin gilt weiterhin auf Basis der Ergebnisse aus weiteren europäischen und amerikanischen Studien als Goldstandard [Bookman et al. 2009-2, du Bois et al. 2005-1].

Neuere Daten verschiedener Arbeitsgruppen machen die sog. intervallverkürzte Applikation von Paclitaxel und Carboplatin wissenschaftlich interessant [Isonishi et al. 2008, Sehouli et al. 2007-1, Oskay-Oezcelik et al. 2010]. Präklinische Daten beschreiben eine Verbesserung der zytostatischen Wirksamkeit an den Tumorzellen, indem eine verlängerte Expositionsdauer zur Erhöhung der Zellabsterberate führt. Zusätzlich konnten anti-angiogenetische Effekte bei „low-dose“-Applikation von Paclitaxel demonstriert werden.

Als eine der ersten Arbeitsgruppen untersuchten wir in Phase-II-Studien ein wöchentliches und sequentielles Regime in der First-line-Situation von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom [Sehouli et al. 2007-1, Oskay-Oezcelik et al. 2010]. Beide Studienkonzepte konnten eine gute Effektivität bei einem guten

Toxizitätsprofil zeigen. Weitere randomisierte Phase-III-Studien werden benötigt, um einen direkten Vergleich mit dem konventionellen Regime vorzunehmen.

Neuere Untersuchungen versuchen zudem den Einbau zielgerichteter Therapien zu prüfen [Vergote et al. 2009].

Etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV entwickeln trotz deutlicher Verbesserung der Therapien ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an dieser Erkrankung.

Der Stellenwert der Rezidivchirurgie bleibt weiterhin ungeklärt. Die retrospektiven Untersuchungen der AGO-OVAR-Arbeitsgruppe im Rahmen der DESKTOP I/II Untersuchung konnten zeigen, dass Patientinnen, die auch in der Rezidivsituation makroskopisch tumorfrei operiert werden, gegenüber den nicht tumorfrei Operierten einen Vorteil in der Gesamtprognose zu haben scheinen [Harter et al. 2006]. In der DESKTOP III-Studie soll der Einfluss einer Rezidivoperation, basierend auf dem positiven AGO Score, auf das Gesamtüberleben prospektiv und randomisiert evaluiert werden.

In der Rezidivsituation besitzt die zytostatische Therapie weiterhin einen besonderen Stellenwert bezüglich der Tumorkontrolle und Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.

In der platinsensiblen Situation (rezidivfreies Intervall > 6 Monate) konnte in verschiedenen internationalen Studien der eindeutige Vorteil einer platinhaltigen Kombination gegenüber einer Platin-Monotherapie gezeigt werden [Parmar et al. 2003, Pfisterer et al. 2006, Pujade-Lauraine et al. 2009]

Für die platinresistente Situation (rezidivfreies Intervall < 6 Monate) haben verschiedene Substanzen, wie z.B. Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin, auf Basis multizentrischer Studien das Therapiespektrum für die Rezidivtherapie entscheidend vergrößern können.

Unsere Arbeitsgruppe untersuchte daher in einer monozentrischen Phase-I- und multizentrischen Phase-II-Studie die Kombination Topotecan und Gemcitabine (dFdC) und konnte die sichere Durchführbarkeit und viel versprechende Wirksamkeit aufzeigen [Sehouli et al. 2002, Sehouli et al. 2004-2]. In einer weiteren prospektiv, multizentrisch randomisierten Phase III-Studie untersuchen wir die drei Therapieregime: Topotecan-Monotherapie (1,25 mg/m² i.v./d1-d5/q21d) vs. Topotecan (1,0mg/m² i.v./d1-d5) + Etoposid (50mg p.o. d6-d12/q21d) vs. Topotecan (0,5mg/m² i.v./d1-d5) + Gemcitabin (i.v./d1: 800mg/m² + d8: 600mg/m² /q21d)

[Sehouli et al. 2008]. Diese Studie an über 500 Patientinnen konnte belegen, dass eine Kombinationschemotherapie aus Topotecan und Gemcitabine oder Topotecan und Etoposid eindeutig toxischer aber überhaupt nicht effektiver als eine Monotherapie mit Topotecan in der platinresistenten Rezidivsituation ist. Für dieses palliative Patientinnenkollektiv bleibt das primäre Therapieziel weiterhin die Optimierung des therapeutischen Index. Hiermit ist die Verbesserung des Nebenwirkungsprofils einer Therapie unter ggf. der Verbesserung der Wirksamkeit gemeint. Aus diesem Grund untersuchte die NOGGO in einer multizentrischen randomisierten Phase-II-Studie, ob eine wöchentliche Applikation von Topotecan gegenüber einer 5 Tages Applikation den therapeutischen Index verbessern kann [Sehouli et al. 2007-2].

In diese Studie wurden 194 Patientinnen aus 54 Studienzentren in Deutschland eingebracht. In der finalen Auswertung zeigte sich, dass beide Therapieregimes eine klinische Effektivität haben. In der Auswertung des Ansprechens zeigt sich ein minimaler Trend für das konventionelle 5-Tage-Schema ohne einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben oder rezidivfreien Überleben. Hinsichtlich des Toxizitätsprofils zeigen sich im 5-Tage-Regime höhere hämatologische Nebenwirkungen und ein höherer Bedarf an supportiven Therapien. Das finale Manuskript wurde aktuell im Journal of Oncology eingereicht.

Auch beim Ovarialkarzinomrezidiv werden eine Vielzahl von unterschiedlichen „zielgerichteten“ Therapieansätzen, aber auch neue zytostatische Therapeutika aktuell untersucht.

Hierbei erscheinen insbesondere die verschiedenen Neoangiogeneseinhibitoren (z.B. Bevacizumab, Panitumab, Sorafenib) vielversprechende Therapieansätze darzustellen. Für die First-Line-Therapie existieren zwei randomisierte Phase-III-Studien der GCIIG (Gynaecologic Cancer Intergroup) mit deutscher Beteiligung (ICON 7, AGO-OVAR 11) und der GOG 218 (Gynecologic Oncology Group), die mit unterschiedlichen Dosen den Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin prospektiv untersuchen.

Große Hoffnungen für das Ovarialkarzinomrezidiv weckten die aktuellen Ergebnisse aus Phase-I/II-Studien zum Bevacizumab, welches als Antikörper das Schlüsselprotein der Neoangiogenese, den VEGF, hemmt. Inzwischen liegen auch für das Ovarialkarzinomrezidiv erste Erfahrungen vor [Burger et al. 2007-1]. In einer

Phase-II-Studie der GOG [Burger et al. 2007-2] wurden insgesamt 62 Patientinnen mit einem platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidiv behandelt. Im Gegensatz zu anderen Studien mit „Biologicals“ beim Ovarialkarzinom konnte beim Bevacizumab eine hohe Ansprechrate und Tumorkontrollrate beobachtet werden (Komplettremission 4,8%, partielle Remission 12,9%, Stabilisierung der Erkrankung 54,8%). Auch in der Platinresistenz konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden [Cannistra et al. 2008]. Die unter einer Therapie mit Bevacizumab bekannten Nebenwirkungen wie Hypertonie (~30 %), Proteinurie (~25 %), venöse thrombotische Ereignisse (< 20 %), verzögerte Wundheilung (bis zu 20 %), arterielle thrombotische Ereignisse (< 10 %) und Blutungen (~ 5 %) treten auch beim Ovarialkarzinom auf [Cannistra et al. 2008]. Mit dem Einsatz von Bevacizumab scheinen aber signifikant gehäufte Magen-Darm-Perforationen beobachtet zu werden, ohne dass hierfür eine valide Erklärung zu finden ist. Die Prävalenz und Ausprägung der Darmperforationen scheinen bei Patientinnen mit Darmbefall bzw. Subileus- oder Ileussyndrom gehäuft aufzutreten, wobei hierzu aber die Studienlage äußerst limitiert ist und sich bisher keine zuverlässigen prädiktiven Faktoren sowohl für das Komplikationsrisiko noch für das Ansprechen identifizieren lassen. Bei Einsatz des Bevacizumabs in der „Off-Label-Use-Indikation“ für Patientinnen mit Ovarialkarzinom sollte unbedingt auf diese Nebenwirkungen und potentielle Komplikationen hingewiesen werden.

Gerade in der Rezidivsituation stellt der Aszites häufig bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv ein therapeutisches Dilemma dar. Die regelmäßigen Punktionen, um durch die Entlastung des Aszites bestehende Beschwerden (Schmerzen, Völlegfühl, Appetitverlust, Spannungsgefühl im Abdomen, Subilleus/Ileus) zu lindern, ist für viele Patientinnen eine Tortur. Daher stellt der aktuell neu zugelassene Antikörper Catumaxomab (Removab®), der intraperitoneal appliziert wird, eine zusätzliche Option im Therapiemanagement des Ovarialkarzinomrezidivs dar. Der Antikörper ist zugelassen für die Behandlung von symptomatischem malignem Aszites bei epithelialen soliden Tumoren. Die Zulassung des Antikörpers basiert auf einer internationalen Studie, die den Einfluss auf den Aszites beim Ovarialkarzinomrezidiv und anderen peritonealmetastasierten soliden epithelialen Karzinomen als primäres Studienziel untersuchte. Mittels eines placebokontrollierten Settings wurde die re-punktionsfreie Überlebenszeit an 129 Patientinnen [Parsons et al. 2007] analysiert. Die mediane punktionsfreie Zeit war signifikant im experimentellen Therapiearm länger (52 vs. 11 Tage ($p < 0,0001$)).

Weitere Studien sollten nun folgen, um den Stellenwert dieser Therapiestrategie in der First-Line-Chemotherapie zu prüfen. Die aktuell offene und rekrutierende CASIMAS-Studie (CASIMAS = Catumaxomab Safety Phase IIIb Study With Intraperitoneal Infusion in Patients With Malignant Ascites Due to Epithelial Cancers), eine randomisierte Phase-IIIb-Studie, untersucht die Verträglichkeit, Sicherheit und Effektivität der Behandlung von Aszites-Patienten mit Catumaxomab (Removab®) bei gleichzeitiger Ko-Medikation mit einem Prednisolon. Alle Patientinnen und Patienten mit punktionswürdigem malignem Aszites bei allen epithelialen Karzinomen wie Mamma-, Ovarial- und Kolonkarzinom können eingebunden werden. Die aktuell initiierte SECIMAS Studie (SECIMAS = Second Cycle catumaxomab Intraperitoneal infusion Malignant Ascites Safety) untersucht die Sicherheit und Effektivität eines zweiten Zyklus („Rechallenge“) von Catumaxomab bei Patientinnen mit erneuter Aszitesproblematik nach einem punktionsfreien Intervall von mindestens zwei Monaten.

Die Datenlage beim Ovarialkarzinom hinsichtlich der neuen „zielgerichteten Therapien“ lässt vermuten, dass diese ihre höchste Effektivität in Kombination mit einer Chemotherapie entfalten werden. Dabei gilt es zum einen, das Applikationschema (simultan oder sequentiell) und die Chemotherapie mit dem besten therapeutischen Index zu entwickeln.

Eine systematische translationale Forschung bei der Entwicklung der „Targeted Therapies“ ist hierbei eine Grundvoraussetzung. Multizentrische Projekte, wie das internationale Netzwerk Tumorbank Ovarian Cancer (www.toc-network.de), welches von unserer Arbeitsgruppe (EKZE, Frauenklinik der Berliner Charité (Campus Virchow-Klinikum)) konzipiert und koordiniert wird, müssen hierbei stärker genutzt und unterstützt werden. Nur mit einer besseren molekularbiologischen Charakterisierung scheint es möglich sein, das geeignete Patientinnenkollektiv selektieren zu können, welches tatsächlich von derartige Therapiekonzepte profitieren kann.

Ein weiterer wichtiger Baustein im therapeutischen Gesamtkonzept des Ovarialkarzinoms ist die Nachsorge, welche einer abgeschlossenen Behandlung folgt. Das Angebot eines strukturierten Nachsorgekonzeptes sollte idealerweise bereits während des stationären Aufenthaltes der betroffenen Patientin angeboten und mit ihr die Zeitintervalle und Bedeutung rezidivdiagnostischer Maßnahmen besprochen werden. Innerhalb der Nachsorge erfolgt ein informatives Gespräch, eine

ausführliche und systematische Anamnese, gefolgt von einer klinischen und gynäkologischen Untersuchung. Weiterhin ist die Bedeutung und Empfehlung einer routinemäßigen Tumormarkerkontrolle nicht geklärt. Die von den Patientinnen als wichtigste Untersuchung gewählte Tumormarkerbestimmung [Oskay et al. 2009], ist nach den aktuellen Daten der MRC OV05 und EORTC 55955 Studie ohne klinische Konsequenz [Rustin et al. 2009]. Laut diesen Daten verlängert eine frühe Behandlung auf Basis des alleinigen Anstieges des Tumormarkers ohne klinischen Metastasen- oder Rezidivnachweis weder das Überleben, noch führt dies zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Es gilt als wissenschaftlich erwiesen, dass das Arzt-Patientinnen Verhältnis während einer Therapie weitreichende Implikationen für die Diagnosegenauigkeit und das Behandlungsergebnis haben kann. Eine effektive Arzt-Patienten-Kommunikation kann die Lebensqualität der Patientinnen verbessern.

Die Kommunikation zwischen Arzt und Patient ist eine der Aufgaben klinisch tätiger Ärzte, die einen Großteil ihrer Arbeit ausmacht [Ley et al. 1988]. Etwa 150-200.000 Patientengespräche führt ein Mediziner im Laufe seines Berufslebens. Es konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg desto besser ist, je mehr es dabei zu einem echten Dialog kommt, der Arzt auf Fragen des Patienten eingeht und sich in sein Gegenüber versetzt [Sackett et al. 1986, Ley et al. 1988]. Allerdings hapert es in diesem Bereich noch vielfach. Auch wenn Patienten in Befragungen überwiegend sehr große Zufriedenheit mit ihrem Arzt äußern, ist eine der am meisten gestellten Patientenforderungen, dass Ärzte sich mehr Zeit für das Gespräch nehmen und besser und umfassender informieren. Dieses wurde auch am häufigsten in unseren Umfragen zu Erwartungshaltung von Patientinnen an das Therapiemanagement und die Arzt-Patientinnen-Kommunikation (Expression I, Expression II) sowohl bei Patientinnen mit Brustkrebs und Eierstockkrebs als Verbesserungsvorschlag genannt [Oskay-Özcelik et al. 2007]. In der aktuell laufenden internationalen Umfrage Expression III (www.expression3.net) möchten wir in 18 europäischen Ländern die Erwartungen und Wünsche von Patientinnen mit Ovarialkarzinom an das Therapiemanagement und die Arzt-Patientinnen-Kommunikation erfassen. Hierbei sollen insbesondere die kulturellen Unterschiede mit berücksichtigt werden.

Um eine Verbesserung der Therapieergebnisse beim Ovarialkarzinom zu erzielen, sollte die Behandlung der Ovarialkarzinom-Patientinnen unabhängig von der Therapiephase innerhalb Studien der anerkannten Studiengruppen (www.ago-ovar.de ; www.noggo.de) erfolgen.

7 Zusammenfassung

Die Behandlungsergebnisse beim Ovarialkarzinom konnten auf Basis klinischer Studien in den letzten Jahren erheblich verbessert werden. Die aktuelle Standardtherapie bleibt weiterhin die Primäroperation mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion, gefolgt von einer adjuvanten systemischen Chemotherapie aus Paclitaxel und Carboplatin für die FIGO-Stadien IIb-IV [du Bois et al. 2009, Schmalfeldt et al. 2007].

Die Qualitätssicherungsstudie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [du Bois et al. 2005-2] konnte eindeutig zeigen, dass Patientinnen mit optimaler Operation und optimaler Chemotherapie die besten Langzeitergebnisse aufweisen und dass eine suboptimale Behandlung erhebliche negative Effekte auf das progressionsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben hat. Insuffizienzen in einer der Therapiesäulen können nicht durch die andere Therapiesäule ausgeglichen werden [du Bois et al. 2005-1].

Hierbei ist wichtig zu betonen, dass die Behandlung des Ovarialkarzinoms sowohl in der primären als auch rezidierten Situation als ein ganzheitliches Konzept zu sehen ist, welches die operative, zytostatische und molekularbiologische Therapiesäule beinhaltet. Ein weiterer Bestandteil dieses Konzeptes ist auch die Betreuung der Patientinnen nach abgeschlossener Therapie im Rahmen der Nachsorge und die psychoonkologische Mitbetreuung.

Die Forschungsaktivitäten unserer Arbeitsgruppe fokussieren auf die unterschiedlichen Module in der Therapie des primären und rezidierten Ovarialkarzinoms.

Dass der makroskopische postoperative Tumorrest nach primärer Operation der stärkste Prognosefaktor ist, konnten wir in unserer retrospektiven Untersuchung des intraabdominalen Tumorausbreitungsmusters an 214 Patientinnen bestätigen [Sehouli et al. 2009]. Wir konnten beschreiben, dass in der primären Situation am häufigsten das Peritoneum mit befallen ist, und dass ein Befall im Oberbauch oft mit einer schlechteren Operabilität und geringeren Prozentzahl an makroskopisch tumorfrei operierbaren Patientinnen korreliert.

Bezüglich der First-Line-Therapie waren die Bemühungen verschiedener Arbeitsgruppen durch unterschiedliche Therapiestrategien, wie z. B. die Addition einer dritten zytostatischen Substanz in die First-Line-Therapie, um das Überleben der Patientinnen zu verbessern, bisher erfolglos. In den von uns konzipierten und durchgeführten multizentrischen Phase-II-Studien konnten wir zeigen, dass eine Scheduleveränderung mit Intervallverkürzung auf ein wöchentliches Therapiekonzept oder ein sequentielles Konzept mit wöchentlichen Applikationen des Paclitaxels in der First-Line-Therapie vielversprechend scheint [Sehouli et al. 2007, Oskay-Oezcelik et al. 2010]. Diese Daten wurden auch erst kürzlich durch eine japanische Arbeitsgruppe bestätigt [Katsumata et al. 2009].

Aufgrund der präsentierten guten Ergebnisse verschiedener Studiengruppen sollte eine prospektive Phase-III-Studie initiiert werden, die die sequentiell applizierte Kombination aus Carboplatin (q21d) und Paclitaxel (q1w) gegen das etablierte 3-Wochen-Regime beider Substanzen vergleicht.

Wie bei den anderen soliden Tumorentitäten versprechen auch beim Ovarialkarzinom die neuen zielgerichteten Therapien, eine Verbesserung des Outcomes zu ermöglichen. Das Hauptproblem beim Einsatz der „zielgerichteten molekularbiologischen“ Therapien beim Ovarialkarzinom ist jedoch, dass noch keine validen prädiktiven Faktoren für die einzelnen Therapeutika existieren, um eine gezielte Patientinnenselektion vornehmen zu können.

Interessant scheint die Kombination aus zielgerichteten Substanzen mit systemischen Chemotherapien zu sein.

Erste Ergebnisse der Firstline-Phase-III-Studie mit Paclitaxel plus Carboplatin in Kombination mit dem Angiogeneseinhibitor Bevacizumab, in die wir die meisten Patientinnen in Deutschland eingebracht haben, werden erst für Ende 2011 erwartet.

Trotz aller Bemühungen, die primäre Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zu verbessern, tritt bei ca. 65% der Patientinnen ein Rezidiv in den ersten 3 Jahren auf.

Aus diesem Grund hat die Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom einen hohen Stellenwert. Insbesondere sind hier Therapiestrategien gefragt, die Therapiekonzepte mit guter Wirksamkeit bei einem guten Nebenwirkungsprofil untersuchen, da es sich hierbei um ein palliatives Patientinnenkollektiv handelt.

Der Effekt der operativen Intervention in der Rezidivsituation bezüglich des Gesamtüberlebens ist noch ungeklärt. Die DESKTOP-I- und -II-Studie, in die wir aktiv als Zentrum rekrutiert haben, konnte jedoch zeigen, dass, wenn im Rezidiv operiert wird, ein Benefit für die makroskopisch tumorfrei Operierten zu sehen ist [Harter et al. 2006]. Ob durch die Nutzung eines prädiktiven Scores die Zahl der makroskopisch tumorfrei operierbaren Patientinnen erhöht werden kann und diese einen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber den nicht operierten zeigen, muss in der geplanten DESKTOP-III-Studie geklärt werden.

Die zytostatische Therapie in der Rezidivsituation spielt eine bedeutende Rolle. Bei der Wahl des geeigneten Zytostatikums oder Zytostatikakombination werden das rezidivfreie Intervall, die verbleibenden Spättoxizitäten aus vorhergehenden Therapien, der Allgemeinzustand der Patientin und die Patientinnenpräferenz berücksichtigt.

Unumstritten ist, dass bei einem therapiefreien Intervall von mehr als 6 Monaten eine platinbasierte Kombination empfohlen werden sollte. Hier ist nach aktueller Datenlage eine Wahl zwischen Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Gemcitabine und Carboplatin + pegyliertem liposomalen Doxorubicin möglich [Pujade-Lauraine et al. 2009]. Die Projekte unserer Arbeitsgruppen untersuchten weitere neuere Kombinationen mit Carboplatin + Permetrexed [Sehouli et al. 2010] und Carboplatin + Topotecan, um den Patientinnen in dieser Situation noch weitere Optionen anbieten zu können.

Für die platinresistente Patientinnenpopulation (rezidivfreies Intervall < 6 Monate) konnten wir zeigen, dass eine Kombinationstherapie keine signifikante Effektivitätssteigerung bei deutlich höherer Toxizität erzielen konnte [Sehouli et al. 2008-1]. Für diese Gruppe ist die zytostatische Monotherapie aktuell in den Leitlinien empfohlen. Unsere Studienaktivitäten in dieser Patientinnenpopulation befassten

sich mit Scheduleoptimierung, um einen besseren therapeutischen Index zu erreichen [Sehouli et al. 2006, Sehouli et al. 2007-2, Oskay-Oezcelik et al. 2008]. Die bisherige Datenlage zeigt, dass auch in der Rezidivsituation die zielgerichteten Substanzen eine gute Wirksamkeit erzielen können. Aus diesem Grund starten wir eine randomisierte Phase-II-Studie für Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom, welche die Kombination von Topotecan mit Sorafenib mit der Kombination von Topotecan mit Placebo vergleicht.

Die präsentierten Daten der EORTC bezüglich der Tumormarkerbestimmung im Rahmen der Nachsorge haben viele Diskussionen aufgeworfen [Rustin et al. 2009]. Die von uns auf dem ASCO 2009 präsentierten Ergebnisse von 1.060 Patientinnen hinsichtlich der Nachsorge zeigten im Gegenzug zur wissenschaftlichen Facette die Wünsche und Erwartungen der Patientinnen an die Nachsorge und die Wertigkeit des Tumormarkers aus Sicht der Patientin [Oskay-Oezcelik et al. 2009].

Bezüglich einer guten Therapiecompliance spielen die Erwartungen und Wünsche der Patientinnen an das Therapiemanagement und das Arzt-Patientinnen-Verhältnis eine entscheidende Rolle. Die aktuell von uns beendete Umfrage an über 600 Ovarialkarzinom-Patientinnen soll diesbezüglich einige Informationen und Hinweise geben, auf deren Basis dann Überlegungen bezüglich Verbesserungen getroffen werden können. Interessant ist auch das internationale Konzept, welches Anfang 2010 startet und auch einen Einblick in die Erwartungshaltung von Patientinnen in verschiedenen Ländern geben wird (www.expression3.de).

Abschließend ist unbedingt zu betonen, dass Patientinnen mit Ovarialkarzinom, egal in welcher Therapielinie, vorzugsweise im Rahmen der Studiengruppe Ovar der AGO (www.ago-ovar.de) und NOGGO (www.noggo.de) behandelt werden sollten, um eine systematische Verbesserung der Therapieergebnisse zu erzielen.

8 Literaturverzeichnis

[Ak 2000] Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000; 126(10):560-74.

[Alexander 1999] Alexander C, Villena-Heinsen CE, Schaefer A, Toth L, Schmidt W, Kirsch CM. Monoclonal antibody MAb-170 for immunoscintigraphic detection of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(3):513-7.

[Baltzer 2000] Baltzer J, Meerpohl H G, Bahnsen J; Praxis der gynäkologischen Onkologie, Thieme Verlag, II. Auflage (2000), 220-274

[Benedet 2000] Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 70(2):209-62.

[Bookman 2009-1] Bookman MA. Trials with impact on clinical management: first line. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19 Suppl 2:S55-62.

[Bookman 2009-2] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. *J Clin Oncol.* Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. 2009; 27(9):1419-25.

[Boyd 2001] Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. In: Rubin S, Sutton G, eds. *Ovarian Cancer.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2001; 3-17.

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

[Burger 2007-1] Burger RA. Experience with bevacizumab in the management of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10; 25(20):2902-8. Review.

[Burger 2007-2] Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25(33):5165-71.

[Burghardt 1991] Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1991; 40(2):103-6.

[Cannistra 2008] Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J,

Mackey H, Douglas J, Burger RA, Armstrong D, Wenham R, McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20; 25(33):5180-6. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008; 26(10):1773.

[Carnino 1997] Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1997; 65(3):467-72. Review.

[Cohen1994] Cohen CJ, Jennings TS. Screening for ovarian cancer: the role of noninvasive imaging techniques. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(4):1088-94.

[Cramer 1982] Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1982; 307(17):1047-51.

[di Re 1996] di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol*. 1996; 62(3):360-5.

[DKG 2001] Deutsche Krebsgesellschaft EV. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen, Maligne Ovarialtumoren. W Zuckschwerdt Verlag München 2001; 284-297.

[Dembo 1990] Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1990; 75(2):263-73.

[du Bois 2000] du Bois A, Lück HJ, Bauknecht Th, Pfisterer J, Meier W. 2nd-line Chemotherapie nach Platin- oder Platin-Paclitaxel-haltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom: eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998. *Geburtsh Frauenheilkd* 2000;60:41–58.

[du Bois 2005-1] Du Bois A, Pfisterer J. Future options for first-line therapy of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15 Suppl 1:42-50. Review.

[du Bois 2005-2] du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. Analyse der Versorgungsstruktur und Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland. Untersuchung inwieweit die Therapieleitlinien umgesetzt werden, sowie Beschreibung von Prognosefaktoren. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 9–17

[du Bois 2009] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;

115(6):1234-44.

[Eisenkop 1993] Eisenkop SM, Nalick RH, Wang HJ, Teng NN. Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: impact on survival. *Gynecol Oncol* 1993; 51(2):224-9.

[Eisenkop 1998] Eisenkop SM, M.D., Friedman RL, Wang HJ, M.P.H.. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective study. *Gynecologic Oncology* 1998; 69:103-108.

[Eisenkop 2000] Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88:144-153.

[Eisenkop 2001] Eisenkop SM, Spirtos NM. What Are the Current Surgical Objectives, Strategies, and Technical Capabilities of Gynecologic Oncologists Treating Advanced Epithelial Ovarian Cancer? *Gynecologic Oncology* 2001; 82:489-497.

[Enomoto 2003] Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, Sugita N et al. Is Clear Cell Carcinoma and Mucinous Carcinoma of the Ovary Sensitive to Combination Chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin? 39th ASCO Annual Meeting 2003; Abstract: 1797.

[Fathalla 1971] Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971; 2(7716):163.

[Ferrandina 2008] Ferrandina G, Ludovisi M, Corrado G, Carone V, Petrillo M, Scambia G. Prognostic role of Ca125 response criteria and RECIST criteria: analysis of results from the MITO-3 phase III trial of gemcitabine versus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 109(2):187-93.

[FIGO 2006] FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95(Suppl 1): S7-S27.

[Fuks 1989] Fuks Z, Newmann CE, Ford C, Jordan JH. Patterns of spread of ovarian carcinoma: relation to therapeutic strategies. *Ovarian Cancer*. 1989; 39-51.

[Gompel 1994] Gompel C, Silverberg St G: Pathology in Gynecology and Obstetrics. 4th edition. Chapter 4, The Corpus Uteri 163-284. J B Lippincott Company, Philadelphia, 1994.

[Gordon 2001] Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001; 19(14):3312-22.

[Gordon 2004] Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of

recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 95(1):18.

[Greimel 2006] Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F and Andreas du Bois: Randomized Study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group Comparing Quality of Life in Patients With Ovarian Cancer Treated With Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 579-586.

[Harter 2006] Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(12):1702-10.

[Heintz 1997] Heintz AP. Secondary cytoreductive surgery: who benefits from it? *Gynecol Oncol.* 1997; 66(2):169-70.

[Hess 2003] Hess V, A'Hern RP, Gore ME. Relative Platinum – Resistance of Mucinous Carcinoma of the Ovary. 39th ASCO Annual Meeting 2003: Abstract 1796.

[Hoskins 1993] Hoskins W. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71:1534-1540.

[Hoskins 1994] Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Apr; 170(4):974-980.

[Isonishi 2008] Isonishi S, Nishii H, Saitou M, Yasuda M, Kiyokawa T, Fukunaga M, Ishikawa H, Tanaka T. Small cell carcinoma of the ovary: clinical and biological study. *Int J Clin Oncol.* 2008 Apr; 13(2):161-5.

[Jacobs1990] Jacobs J, Oram J, Fairbanks, et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate reoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:922-929.

[Jacobs 1996] Jacobs I et Lancaster J. The molecular genetics of sporadic and familial epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6:337-355.

[Jacobs 1998] Jacobs I., van Nagell J. R., DePriest Jr. P. D. Screening for Epithelial Ovarian Cancer; *Ovarian Cancer: Controversies in Management*; Hrsg.: David M. Gershenson, William P. McGuire, Medical Division of Pearson Professional Limited, 1998; 1-15.

[Jänicke1999] Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer.* 1992; 70(8):2129-36.

[Jemal 2008] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics CA Cancer J Clin. 2008; 58(2):71-96.

[Katsumata 2001] Katsumata N, Watanabe T, Mukai H et al. A phase II trial of weekly paclitaxel/carboplatin as salvage chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 19:865.

[Katsumata 2009] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K for the Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet 2009 (374), 9698: 1331 – 1338.

[Kikkawa 1994] Kikkawa F, Kawai M, Mizuno K, Ishikawa H, Kojima M, Maeda O, Tamakoshi K, Sukanuma N, Tomoda Y, Hattori S, et al. Recurrence of epithelial ovarian carcinoma after clinical remission. Gynecol Obstet Invest.1994; 38(1):65-9.

[Kobayashi 2009] Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. Int J Clin Oncol. 2009; 14(5):378-82. Review.

[Kubik-Huch 2000] Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B, Haller U, Steinert HC. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur Radiol. 2000; 10(5):761-7.

[Leitzmann et al 2009] MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV Jr. Body mass index and risk of ovarian cancer. Cancer. 2009; 115(4):812-22.

[Levanon et al 2008] Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. J Clin Oncol. 2008; 26(32):5284-93. Review.

[Levine et al. 2001] Levine DA, Boyd J. The androgen receptor and genetic susceptibility to ovarian cancer: results from a case series. Cancer Res. 2001; 61(3):908-11. Review.

[Ley et al. 1988] Ley P. Communicating with Patients. Improving Communication, Satisfaction and Compliance. New York: Croom Helm, 1988

[Lichtenegger 1998] Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H. Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer (AOC). J Obstet Gynaecol Res. 1998; 24(6):447-51.

[Lieberman 2000] Lieberman G, Buscombe JR, Hilson AJ, Reid WM, Thakrar D, Maclean AB. Preoperative diagnosis of ovarian carcinoma with a novel monoclonal antibody. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183(3):534-40.

[Lorenzen 1996] Lorenzen M. The value of MRI in staging gynecologic tumors. *Aktuelle Radiol.* 1996; 6(2):63-8.

[Low 1999] Low RN, Saleh F, Song SY et al. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination--a longitudinal study. *Radiology* 1999; 211:519-528.

[Maggioni 1999] Maggioni A, Maneshi F, Maggioni C et al. Randomized trial of lymphadenektomie (LY) vs., sampling (SA) or resection of bulky nodes (RBN) as primary surgical procedure in early epithelial ovarian cancer. *International journal of Gynecological cancer* 1999; 9:43.

[Makar 1995] Makar AP, Baekelandt M, Tropé CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1995; 56(2):175-80.

[Markman 2000] Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist.* 2000; 5(1):26-35.

[Meerpohl 1985] Meerpohl HG. Prognostic factors of ovarian cancer. *Onkologie* 1985; 8(5):296-304.

[Meigs 1934] Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. Mc Millan New York 1934.

[Menon 2009] Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopes A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso NN, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawney A, Skates SJ, Parmar M, Jacobs I. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol.* 2009; 10(4):327-40.

[Mink 2002] Mink PJ; Sherman ME; Devesa SS. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1998. *Cancer* 2002 ; 95(11):2380-9.

[Morch 2009] Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009; 302(3):298-305.

[Morris 2008] Morris R, Alvarez RD, Andrews S, Malone J, Bryant C, Heilbrun LK, Smith D, Schimp V, Munkarah A. Topotecan weekly bolus chemotherapy for relapsed platinum-sensitive ovarian and peritoneal cancers. *Gynecol Oncol.* 2008; 109(3):346-52.

[Munnell 1968] Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the

ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100:790.

[Narod 2001] Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet*. 2001; 357(9267):1467-70.

[Oskay-Özcelik 2007] Oskay-Ozcelik G, Lehmacher W, Kongsen D, Christ H, Kaufmann M, Lichtenegger W, Bamberg M, Wallwiener D, Overkamp F, Diedrich K, von Minckwitz G, Hoffken K, Seeber S, Mirz R, Sehouli J. Breast cancer patients' expectations in respect to physician-patient relationship and treatment management: Results of a survey of 617 patients. *Ann Oncol*. 2007; 18: 479-489.

[Oskay-Özcelik 2008] Oskay-Oezcelik G, Koensgen D, Hindenburg H-J, Klare P, Schmalfeldt B, Lichtenegger W, Chekerov R, Al-Batran SA, Neumann U and Sehouli J. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin as second-line treatment in patients with relapsed ovarian cancer after failure of platinum and paclitaxel: results from a multicenter phase II study of the NOGGO. *Anticancer Res*. 2008; 28: 1329-1344.

[Oskay-Özcelik 2009] Oskay-Oezcelik G, du Bois A, Fasching PA, Mahner S, Liebrich C, Glaß A, Schmidt-Wetzel S, Leodolter S, Muenstedt K, Lichtenegger W, Sehouli J. What do patients think about CA-125 monitoring in the follow-up? Results from a multicenter trial in 1060 patients with ovarian cancer. *ASCO* 2009; #5522

[Oskay-Özcelik 2010] Oskay-Özcelik G, Chekerov R, Sommer H, Keil E, Einkenkel J, Pfisterer J, Lorenz-Schlüter C, Lichtenegger W, Camara O and Sehouli J. Sequential Chemotherapy with Carboplatin followed by weekly Paclitaxel in Advanced Ovarian Cancer: Results of a Multicenter Phase-II Study of the North Eastern German Society of Gynecological Oncology. *Gynecologic Oncology* 2010; 116 (3): 317-32.

[Omura 1991] Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991; 9(7):1138-50.

[Ozols 2003] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003; 21(17):3194-200.

[Panici 2002] Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002; 16(4):529–551.

[Parazzini 1999] Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G, Silvestri D. Pelvic and paraaortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival. *Gynecol Oncol*. 1999; 74(1):7-11.

[Parmar 2003] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Fioriani I, Jayson G, Lamont

A, Tropé C; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2. trial. *Lancet* 2003; 361(9375):2099-106.

[Parsons 2007] Parsons SL, Kutarska E, Koralewski P, Gore M, Wimberger P, Burges A, Stroehlein MA, Lahr A, Jaeger M, Heiss MM. Treatment of ovarian cancer patients with malignant ascites using the trifunctional antibody catumaxomab: Results of a phase II/III study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 2007; Part I. Vol 25, No.18S : #5520.

[Pecorelli 1998] Pecorelli S, Boyle P, Odicino F, Sideri M, Maisonneuve P, Severi G, Zigliani L (eds) FIGO Annual Report on the Results on the Treatment in Gynaecological Cancer. 23rd vol. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3:1–168.

[Pecorelli 2001] Pecorelli S, Benedet J, Beller U, Creasman W, Heintz A, Pettersson F. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. Oxford, England: Isis Medical Media Ltd, 2001; 6: 1-184.

[Pfisterer 2002] Pfisterer J, Kaye SB, Vasey PA. Docetaxel in ovarian cancer: phase III perspectives and future development. *Semin Oncol*. 2002; 29(3 Suppl 12):227.

[Pfisterer 2006] Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn w, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, NCIC CTG, EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006; 24(29):4699-4707.

[Pujade-Lauraine 2009] Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J, Gebiski V, Heywood M, Vasey P, Reinthaller A, Vergote I, Pignata S, Ferrero A; A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). *ASCO* 2009.

[Purdie 2003] Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2003; 104(2):228-32.

[Ricke 2003] Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hänninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Epub* 2002 Nov 05. *Eur Radiol*. 5/2003; 13(5):943-9.

[Rosselli Del Turco 1994] Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA*. 1994 May 25; 271(20):1593-7.

[Rustin 2009] Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). ASCO 2009, abstract 1.

[Sackett 1986] Sackett, D. L., Snow, J. C. Ausmaß von Compliance und Non-Compliance. In: Haynes, R.B.; Taylor, D.; Sackett, D.L. (Hrsg.) Compliance-Handbuch. 2. Auflage. München: Verlag für angewandte Wissenschaften, 1986, S. 19-34

[Safra 2007] Safra T, Menczer J, Bernstein R, Shpigel S, Inbar MJ, Grisaru D, Golan A, Levy T. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Apr; 105(1):205-10. Epub 2007 Jan 18.

[Sakurai 2002] Sakurai S, Shimizu Y, Utsugi K, Umezawa S, Kato T, Fukasawa I, Inaba N, Hasumi K. Validity of complete paraaortic and pelvic lymphadenectomy in apparent stage I (pT1) ovarian carcinoma. 38th ASCO Annual Meeting 2002; Abstract 801.

[Sassen 2007] Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N, Kuhn W, Busch R, Höfler H, Fend F, Nührig J. Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):926-34. Epub 2007 Mar 30.

[Sauer 1995] Sauer H, Hölzel D. [Breast carcinoma--revision of follow-up recommendations. 2: Special diagnostic value of bone scintigraphy, thoracic radiography, liver ultrasonic, mammography and laboratory tests. *Fortschr Med.* 1995; 113(14):210-4.

[Scharf 2002] Scharf A, Günter HH, S Sohn. Screening auf Ovarialkarzinom. *Der Gynäkologe* 2002;35:537-547.

[Schmalfeldt 2006] Schmalfeldt B, du Bois A, Burges A, Emons G, Fink D, Gropp M, Hasenburg A, Jäger W, Kimmig R, Kiechle M, Kommoss F, Kreienberg R, Kuhn W, Lück HJ, Meier W, Münstedt K, Ortmann O, Pfisterer J, Richter B, Runnebaum I, Schröder W, Sehouli J, Tanner B, Wagner U, Weis J. Diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors 2005: recommendations of the Kommission Ovar of the AGO. *Zentralbl Gynakol.* 2006 Feb;128(1):11-7.

[Schmieta 2010] D. Schmieta, S. Paepke, J. Sehouli und G. Oskay-Özcelik. Teilnahme an klinischen Arzneimittelstudien – warum? Eine motivationspsychologische Langzeituntersuchung von Frauen mit gynäkologischen Krebserkrankungen, die im Rahmen von Therapie-Studien behandelt werden. Abstract, DKK 2010.

[SEER 2003] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). National Cancer Institute (NCI).

[Sehouli 2002] Sehouli J, Stengel D, Oskay G, Camar O, Hindenburg HJ, Klare P,

Blohmer J, Heinrich G, Elling D, Ledwon P, Lichtenegger W, NOGGO study group. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian Cancer after failure of first-line chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002; 13(11):1749-55.

[Sehouli 2003] Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W. ["IMO"--intraoperative mapping of ovarian cancer] *Zentralbl Gynakol.* 2003; 125(3-4):129-35.

[Sehouli 2004-1] Sehouli J, Mustea A, Könsgen D, Lichtenegger W. Conventional and experimental prognostic factors in ovarian cancer. *Zentralbl Gynakol.* 2004; 126(5):315-22. Review.

[Sehouli 2004-2] Sehouli J, Stengel D, Oskay G, Blohmer J, Kaubitzsch S, Lichtenegger W. Dose finding study for combination treatment with topotecan and gemcitabine of patients with recurrent Ovarian Cancer after Failure of first-line chemotherapy with Paclitaxel and Platinum. *Onkologie,* 2004; 27(1):58-64.

[Sehouli 2006] Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, Kühne J, Stengel D, Hindenburg HJ, Klare P, Heinrich G, Schmalfeldt B, Mertens H, Camara O, Lichtenegger W; Ovarian Cancer Study Group of the Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO). Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase-II trial. *Ann Oncol.* 2006 Jun; 17(6):957-61. Epub 2006 Apr 6.

[Sehouli 2007-1] Sehouli J, Stengel D, Mustea A, Camara O, Keil E, Elling D, Ledwon P, Christiansen B, Klare P, Gebauer G, Schwarz M, Lichtenegger W; Ovarian Cancer Study Group of the Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie. Weekly paclitaxel and carboplatin (PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase-II study of the NOGGO. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008 Feb; 61(2):243-50. Epub 2007 Mar 29.

[Sehouli 2007-2] Sehouli J, Oskay-Oezcelik G, Stengel D, du Bois A, Markman S, Loibl S, Wilke J, Nugent A, Belau A, Lichtenegger W. Topotecan weekly versus routine 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer (TOWER): A randomized, two-stage phase-II study of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology (NOGGO). *Journal of Clinical Oncology,* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5526.

[Sehouli 2008-1] Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1; 26(19):3176-82.

[Sehouli 2008-2] Sehouli J. Topotecan weekly versus topotecan five day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: which is the best regimen? *European Oncological Disease* 2008, Issue 2: 84-85.

[Sehouli 2008-3] Sehouli J, Fotopoulou C, Oskay-Özcelik G, Koensgen-Mustea D, Mustea A, Neumann U, Weidemann H, Neuhaus P, Lichtenegger W. Operative Therapie beim Ovarialkarzinomrezidiv. Stellenwert und praktische Aspekte (Surgical procedures in recurrent ovarian cancer. Value and practical aspects). *Onkologie* 2008; 14:201–218.

[Sehouli 2009] Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Oskay-Özcelik G. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Jun 1; 99(7):424-7.

[Sehouli 2010] Sehouli J, Camara O, Mahner S, Bauknecht T, Lichtenegger W, Runnebaum I, Look K, Jaenicke F, Oskay-Oezcelik G. A phase-I trial of pemetrexed plus carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Jan 7.

[Silverberg 1989] Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma (Review). *Current Topics Pathol* 1989;78:85-109.

[Silverberg 2000] Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2000 Jan; 19(1):7-15. Review.

[SK2-Leitlinie Ovarialkarzinom] Interdisziplinäre SK2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (2009). W. Zuckschwerdt, München Wien New York, 2009.

[ten Bokkel Huinink 1997] ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, Broom C, Scarabelli C, Davidson N, Spanczynski M, Bolis G, Malmström H, Coleman R, Fields SC, Heron JF. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jun; 15(6):2183-93.

[Tempany 1998] Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of ovarian cancer in the peritoneum, lymphnodes and liver: comparison of imaging modalities - a report from the RDOG group. *Radiology [Suppl] RSNA abstract book* 1998; 209-258.

[Thigpen 1993] Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer.* 1993Jan 15;71(2 Suppl):606-14.

[Thomssen 2002] Thomssen C, Meier W. Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom. *Der Onkologe* 2002; 8:1216-1221.

[Van der Burg 2009] Van der Burg M, Janssen JT, Ottevanger PB, Kerkhofs LG, Valster F, Stouthard JM, Onstenk W, Termorshuizen F, Verweij J. Multicenter randomized phase III trial of 3-weekly paclitaxel/platinum (PC3w) versus weekly paclitaxel/platinum (PCw) induction therapy followed by PC3w maintenance therapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol* 2009; 27:15s,(suppl; abstr.

5538).

[Vergote 1993] Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Tropé CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(1):40-52.

[Vergote 2001] Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjøvall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357(9251):176-82.

[Vergote 2001] Vergote I, Amant F, Oskay-Oezcelik G, Musib L, Michel AL, Darstein C, Kania M, Bauknecht T, Sehouli J. Carboplatin and paclitaxel in combination with oral enzastaurin in advanced ovarian or primary peritoneal cancer: results from a safety lead-in study. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(9):1505-10.

[Wimberger 2006] Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Hoppenau B, du Bois A; AGO-OVAR. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):300-7.

[Wimberger 2007] Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2007; 106(1):69-74.

9 Danksagung

Bei meinem Weg zur Habilitation haben sich selbstverständlich unzählige Menschen eingebracht, sei es durch tatkräftige Unterstützung, durch Einbringen von Ideen oder Führen von unzähligen Diskussionen. Ihnen allen gilt an dieser Stelle mein Dank.

Danken möchte ich auch den Kolleginnen und Kollegen der Nachbardisziplinen, wie Radiologie, Chirurgie, Onkologie, Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Labormedizin und Pathologie, durch welche die Durchführung von interdisziplinären Projekten überhaupt möglich wurde.

Allen Patientinnen möchte ich für die Teilnahme an den verschiedenen Studienprojekten danken, die zu neuen Erkenntnissen und Erfahrungen geführt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Werner Lichtenegger für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Jalid Sehouli danke ich für die langjährige freundschaftliche Begleitung, Förderung, Unterstützung und Motivation.

Meiner Arbeitsgruppe habe ich einen besonderen Dank auszusprechen. Ich danke Ioana Braicu, Frank Chen, Radoslav Chekerov, Ismaeel Fakher, Klaus Pietzner und dem ganzen Studienteam „Ovarialkarzinom“, insbesondere Isil Yalcinkaya, Ellen Konwert und Mandy Luther, für ihre Unterstützung.

Meinen Eltern Sakir und Teyfike Oskay und meinen Geschwistern Gülizar Yurtseven, Murat Oskay und Ferhat Oskay möchte ich ganz besonders für ihre Unterstützung und Liebe danken.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Ehemann, Ercan Özcelik, für seine liebevolle Unterstützung danken und dass er mir zur Seite gestanden hat.

Unsere beiden Söhne, Emre und Sinan Özcelik, haben mir in dieser Zeit viel positive Energie gegeben. Danke, dass Ihr Mami so toll unterstützt habt!

10 Eidesstattliche Versicherung

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

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift