

# Ovarialkarzinom

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformation .....	3
2.2 Epidemiologie .....	4
2.3 Risikofaktoren .....	6
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>7</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>7</b>
5.1 Initiale Diagnostik .....	7
5.2 Therapiemonitoring .....	8
5.3 Rezidivdiagnostik .....	9
5.4 Klassifikation .....	9
5.4.1 Histologie .....	9
5.4.2 Stadien .....	11
<b>6 Therapie</b> .....	<b>13</b>
6.1 Chirurgie .....	13
6.2 Systemische Therapie .....	14
6.2.1 Adjuvante Chemotherapie - Systemtherapie bei Erstdiagnose .....	14
6.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie .....	14
6.2.3 Erhaltungstherapie nach Systemtherapie bei Erstdiagnose .....	14
6.3 Behandlung im Rezidiv .....	15
6.3.1 Platin-geeignetes Rezidiv .....	17
6.3.1.1 Rezidiv-OP .....	17
6.3.1.2 Chemotherapie .....	17
6.3.1.3 Erhaltungstherapie .....	17
6.3.2 Platin-ungeeignetes Rezidiv .....	18
6.3.2.1 Rezidiv-Operation .....	18
6.3.2.2 Chemotherapie .....	18
6.3.2.3 PARP-Inhibition .....	18
6.3.2.4 Endokrine Therapie .....	19
6.3.2.5 Zielgerichtete Therapieoptionen .....	19
6.3.2.6 Checkpoint-Inhibition .....	20
6.3.2.7 Strahlentherapie zur Symptomkontrolle .....	20
6.4 Substanzen .....	20
6.4.1 Chemotherapie .....	20
6.4.2 Zielgerichtete Therapie .....	21
6.4.3 Immuntherapie .....	22

6.4.4 Antihormonelle Therapie .....	23
6.5 Besondere Therapiesituationen .....	23
6.5.1 Behandlung bei Kinderwunsch.....	23
6.5.2 Hormonersatztherapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms.....	23
<b>7 Rehabilitation.....</b>	<b>23</b>
<b>8 Nachsorge.....</b>	<b>24</b>
<b>10 Literatur .....</b>	<b>25</b>
<b>12 Therapie - Protokolle .....</b>	<b>32</b>
<b>14 Zulassungsstatus .....</b>	<b>32</b>
<b>16 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>32</b>
<b>17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....</b>	<b>33</b>

# Ovarialkarzinom

**ICD-10:** C56

**Stand:** Juli 2023

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

**Autoren:** Antonia Busse, Carsten Denkert, Philipp Harter, Klaus Kraywinkel, Diana Lüftner, Barbara Schmalfeldt, Jalid Sehouli, Kathrin Strasser-Weippl, Hans Tesch, Marcus Vetter, Uwe Wagner, Anja Welt

## 1 Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom umfasst eine sowohl auf histologischer als auch auf molekularer Ebene heterogene Gruppe von epithelialen Tumoren mit unterschiedlichem biologischem Verhalten und Prognose. Am häufigsten treten die sogenannten high-grade Karzinome auf, seltener die low-grade Karzinome. Das Ovarialkarzinom hat unter den gynäkologischen Tumoren die höchste Sterblichkeit, unter anderem weil es aufgrund des Fehlens von charakteristischen Frühsymptomen und eines geeigneten Screenings häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Durch die Weiterentwicklung der operativen Therapie, der molekularen Diagnostik und der Systemtherapie mit dem Einsatz zielgerichteter Therapien hat sich die Prognose jedoch deutlich verbessert und es werden häufiger chronische Verläufe beobachtet.

In der Primärtherapie ist die Kombination aus optimaler operativer Therapie mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit essenziell, je nach Stadium schließt sich hieran eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie an. In den fortgeschrittenen Stadien ist die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel Standard, bei den high-grade Karzinomen schließt sich bei Ansprechen auf die platinhaltige Kombinations-Chemotherapie eine Erhaltungstherapie an, je nach HRD („homologous recombination deficiency“)-Status mit dem Angiogenese-Hemmer Bevacizumab und / oder einem PARP („poly adenosine diphosphate-ribose polymerase“)-Inhibitor.

Im Rezidiv kommen je nach individueller Situation eine erneute Operation, platinhaltige und -freie Chemotherapie sowie Bevacizumab und PARP-Inhibitoren in Frage. Insbesondere in fortgeschrittenen Linien stehen die palliative Betreuung und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Aufgrund der nicht unerheblichen Zahl an Langzeitüberlebenden kommt der Nachsorge und der Entwicklung von Survivorship-Programmen eine besondere Bedeutung zu.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformation

Das Ovarialkarzinom umfasst eine heterogene Gruppe epithelialer Tumoren mit unterschiedlichem biologischem Verhalten und unterschiedlicher Prognose. Aufgrund der Ähnlichkeit in der Tumorentstehung und des gemeinsamen tumorbiologischen Verhaltens werden Tubenkarzinome und Peritonealkarzinome sowohl operativ als auch systemisch wie Ovarialkarzinome behandelt. Grundsätzlich wird in Therapie-orientierten Leitlinien nicht nach der Lokalisation, sondern nur nach histologischen, genetischen und molekularen Parametern differenziert.

Von den epithelialen Ovarialkarzinomen sind die Keimzelltumore und die heterogene Gruppe der Keimstrang-Stroma-Tumore zu unterscheiden, die hier nicht abgehandelt werden.

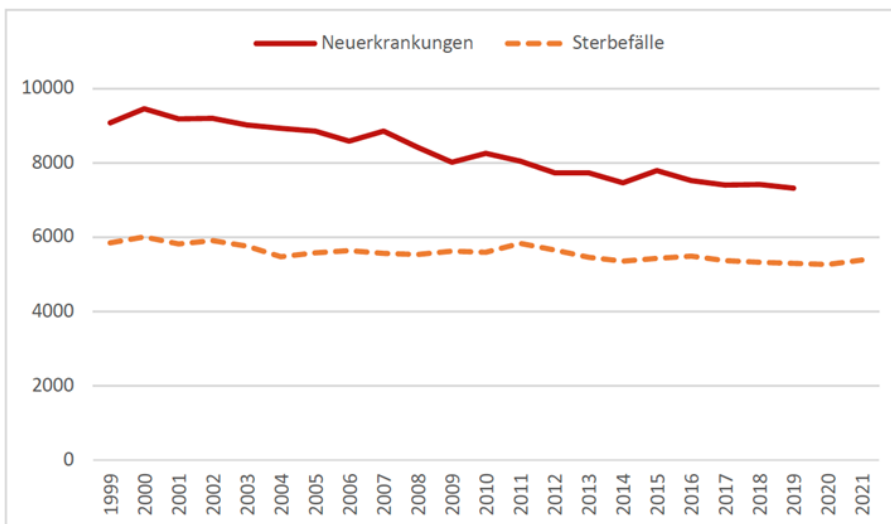
## 2.2 Epidemiologie

Karzinome des Ovars repräsentieren fast ein Drittel aller bösartigen Neubildungen des weiblichen Genitales und sind nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Etwa eine von 76 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs. Erkrankungs- und Sterberaten nehmen in Deutschland seit der Jahrtausendwende kontinuierlich ab ([Abbildung 1](#) und [2](#)) [1]. So erkrankten im Jahr 2018 ca. 7350 Frauen in Deutschland an einem Ovarialkarzinom, 5291 Frauen verstarben im Jahr 2019 in Deutschland an einem Ovarialkarzinom.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Die Erkrankungsraten steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an ([Abbildung 3](#)) [1].

Da die Mehrzahl der Ovarialkarzinome (ca. 75%) erst in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadium III/ IV) diagnostiziert wird, beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nur 42%. Wird die Erkrankung jedoch früh erkannt, liegen die relativen Überlebensraten bei 88% im Stadium I bzw. bei 79% im Stadium II ([Abbildung 4](#) und [5](#)) [1].

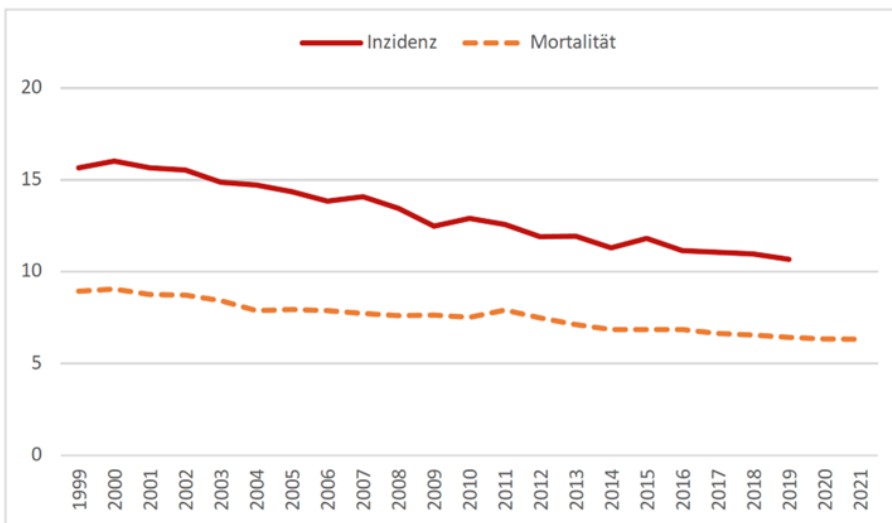
**Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität von Neoplasien des Ovars in Deutschland**



Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 24.01.2023

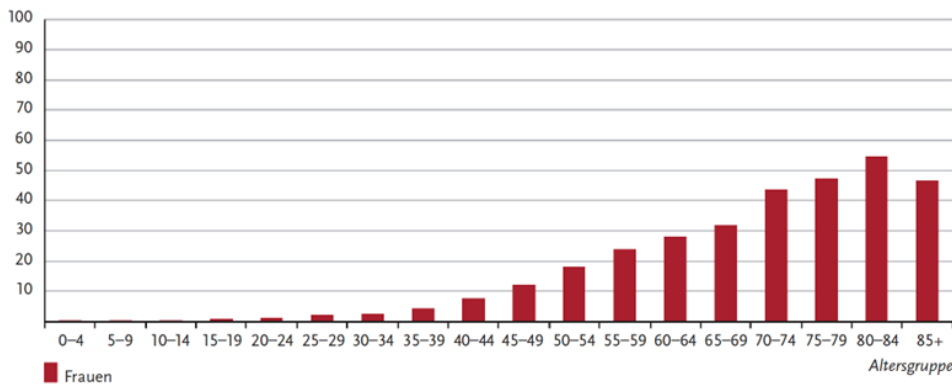
**Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle von Neoplasien des Ovars in Deutschland**



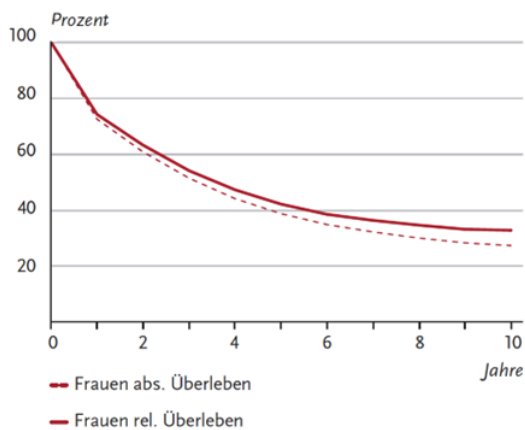
Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 24.01.2023

**Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungen, Deutschland 2017-2018**



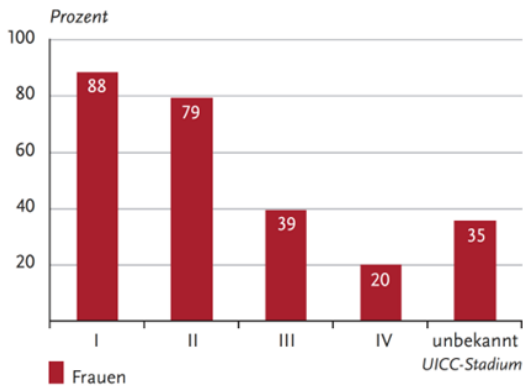
**Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose**



Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 24.01.2023

**Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium**



Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 24.01.2023

## 2.3 Risikofaktoren

Das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, steigt vor allem mit zunehmendem Alter. Des Weiteren erhöhen Faktoren, die mit einem relativen Hyperöstrogenismus vergesellschaftet sind, das Risiko zu erkranken, wie Nulliparität, Infertilität, Hormonersatztherapie (insbes. Östrogenmonopräparate) und Adipositas. Risikomindernd sind hingegen mehrere Graviditäten, lange Stillzeiten, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Sterilisation durch Verschluss der Eileiter.

Daneben gibt es genetische Risikofaktoren, die zu den sogenannten hereditären Brust- und Eierstockkrebs-Syndromen (HBOC) führen können, bei denen in genetisch verwandten Familien überdurchschnittlich häufig Brustkrebs, Eierstockkrebs und weitere Krebsarten auftreten. Hierzu gehören Mutationen in Genen, die an der Homologen Rekombination beteiligt sind (26% der Fälle), allen voran Mutationen im BRCA1- (15,5% der Patientinnen) oder BRCA2-Gen (5,5% der Patientinnen) [2]. Trägerinnen einer BRCA1-Mutation haben bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 39% für ein Ovarialkarzinom und von 46-65% für ein Mammakarzinom. Trägerinnen einer BRCA2-Mutation haben ein Risiko von 11-22% für ein Ovarialkarzinom und 45% für ein Mammakarzinom. Daneben führen Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 auch zu erhöhten Raten anderer Karzinome wie Pankreaskarzinome oder Prostatakarzinome [3]. Weitere relevante Mutationen finden sich in den Genen ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D und TP53 [4].

Des Weiteren ist das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom-Syndrom (HNPCC oder Lynch-Syndrom) von Bedeutung. Es ist mit Mutationen in den Mismatch-repair-Genen (MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS2) assoziiert. Frauen mit einer MSH2- oder MLH1-Mutation haben bis zum Alter von 40 Jahren mit 1% noch ein geringes Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, das dann jedoch bis zum 70. Lebensjahr auf 24% (MSH2) bzw. 20% (MLH1) stark ansteigt [5].

Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms sollten über das Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt werden (siehe Kapitel 5.1).

Des Weiteren erhöht Asbestexposition das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Bei beruflicher Exposition gegenüber Asbest sollte der Verdacht auf eine Berufskrankheit gemeldet werden [6].

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

Ca. 75% der Fälle werden seit Jahrzehnten in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Prospektiv randomisierte Studien konnten bisher zwar zeigen, dass durch ein Screening mittels transvaginalen Ultraschalls oder Bestimmung des Tumormarkers CA-125 die Rate der Tumore,



die in frühen Stadien diagnostiziert werden, erhöht wird, jedoch wurde hierdurch keine Reduktion der Mortalität erreicht [7, 8]. Hingegen werden falsch positiv gescreente Patientinnen durch sich anschließende operative Interventionen einem nicht unerheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ausgesetzt.

Dies trifft auch auf Risikopatientinnen wie Trägerinnen von Genmutationen und Angehörige von an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen, bei denen eine krankheitsrelevante pathogene Keimbahnmutation nachgewiesen wurde, zu [9]. Ihnen sollte jedoch eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologie und Humangenetik) und genetische Testung angeboten werden (keine feste Altersgrenze) und ggf. über die Möglichkeit der prophylaktischen Operation aufgeklärt werden.

Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditärem Ovarialkarzinom [10]. Sie wird bei BRCA1-Mutationsträgerinnen ab einem Alter von 35-40 Jahren und bei BRCA2-Mutationsträgerinnen ab einem Alter von 40-45 Jahren empfohlen [11]. Grundsätzlich sollten die Familienanamnese, insbesondere das jüngste Alter bei Diagnose eines Familienmitglieds, sowie ein potentieller Kinderwunsch berücksichtigt werden.

## 4 Klinisches Bild

In den frühen Stadien treten keine spezifischen Symptome auf, sodass ca. 70% der Tumoren erst in den fortgeschrittenen FIGO-Stadien III-IV erstdiagnostiziert werden [12, 13]. Mit Fortschreiten der Erkrankung können unspezifische Symptome auftreten, darunter gastrointestinale Beschwerden wie Völlegefühl, Blähungen Übelkeit, Schmerzen und Obstipation, Zunahme der Miktionsfrequenz, Leistungsminderung und Zunahme des Bauchumfangs [14].

## 5 Diagnose

### 5.1 Initiale Diagnostik

Jede ovarielle Raumforderung ist bis zum Beweis des Gegenteils als maligne zu betrachten. Die initiale Diagnostik bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung sollte nach einer ausführlichen Anamnese eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung und eine transvaginale Sonografie beinhalten [10].

In der Prämenopause treten häufig reversible funktionelle Zysten oder Retentionszysten auf. Im Zweifelsfall ist ein abwartendes Verhalten über ca. 3-6 Monaten mit ggf. einer Gabe von Ovulationshemmern oder Gestagenen vertretbar. Bei persistierendem Befund ist eine chirurgische Exploration erforderlich. In der Postmenopause ist das Risiko für eine Ovarialkarzinom deutlich höher, so dass hier ein abwartendes Verhalten nur in Ausnahmefällen vertretbar ist (unilokuläre Zyste < 4 cm und CA-125 < 35 U/ml) [10].

An weiterführender Diagnostik sollte eine Schnittbildgebung, in der Regel eine Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel (KM), alternativ CT-Thorax nativ und Magnetresonanztomografie (MRT) mit KM von Abdomen und Becken, erfolgen, um die Ausdehnung des Tumors in Abdomen und Thorax zu erfassen.

Es existiert jedoch keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann. Eine Skelettszintigrafie sollte nur bei symptomatischen Patientinnen erfolgen.

Der Tumormarker CA-125 kann während der Diagnostik ergänzend bestimmt werden. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine Erhöhung von CA-125 nicht spezifisch für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms ist und auch bei gutartigen Erkrankungen erhöht sein kann [10].

Die definitive Diagnose wird grundsätzlich histologisch gestellt, meist im Rahmen der primären operativen Therapie.

Empfehlungen für die Diagnosestellung und das Staging sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

**Tabelle 1: Diagnostik bei V. a. Ovarialkarzinom und anschließendes Staging**

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung, gynäkologische Untersuchung	Bimanuelle gynäkologische Untersuchung
Transvaginaler Ultraschall	Zur Beurteilung von Tumorgröße und -struktur, Wanddicke, Binnenecho, Septen, Aszites
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH, ggf. mit CA125 und CEA beim muzinösem Subtyp
Computertomographie Thorax, Abdomen/ Becken mit Kontrastmittel	Ausbreitung des Tumors im Abdomen, Detektion von Fernmetastasen
Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen	Abklärung der OP-Fähigkeit
Operation	Staging und Therapie, ggf. mit multiviszeraler Resektion
Pathologische Untersuchung	Histopathologische Befundung, HRD-Diagnostik inkl. BRCA 1/2 im Stadium FIGO III/IV
Genetische Testung	Abklärung eines hereditären Ovarialkarzinoms

Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms müssen über das Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt werden. Da alleine aufgrund des Alters oder der Familienanamnese das Vorhandensein einer Mutation nicht ausgeschlossen werden kann, sollte eine genetische Testung auf hereditäre Brust- und Eierstockkrebs-Syndromen (HBOC) allen Frauen unter 80 Jahren angeboten werden [2, 4]. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob Kriterien für ein Lynch-Syndrom vorliegen und ggf. ebenfalls eine Testung angeboten werden [5].

Bei jedem fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom sollte außerdem der Tumor nicht nur auf BRCA-1/2-Mutationen, sondern auch auf den HRD-Status mittels eines validierten Tests untersucht werden, um zu evaluieren, ob eine Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren und/oder Bevacizumab in der Primärtherapie in Frage kommt (siehe [Therapieprotokolle](#)) [15].

Bei Rezidiv oder Progress sollte spätestens eine molekulare Tumordiagnostik für BRCA1/2, und zumindest für die low-grade Karzinome dMMR (defiziente Mismatch-Reparatur) bzw. MSI<sup>high</sup> (hochgradige Mikrosatelliteninstabilität) und BRAF durchgeführt werden. Des Weiteren kann auch eine Testung auf NTRK erfolgen [16].

## 5.2 Therapiemonitoring

Die Beurteilung des Ansprechens während der Chemotherapie sollte primär klinisch erfolgen [15, 17]. Zur weiteren Evaluation des Ansprechens können aber bildgebende Verfahren wie Sonographie oder CT/ MRT, ggf. PET CT und Bestimmungen des Tumormarkes CA-125, sofern initial erhöht, eingesetzt werden. Der zweimal hintereinander gemessene Anstieg des CA-125 sollte dann eine Bildgebung triggern.

Unter Erhaltungstherapie findet ein kontinuierliches Therapiemonitoring statt mittels klinischer Evaluation, bildgebenden Verfahren und Bestimmungen des Tumormarkes CA-125, sofern initial erhöht [15, 17]. Nach Abschluss der Erhaltungstherapie erfolgt die symptomorientierte Nachsorge (siehe Kapitel 8. Nachsorge).

## 5.3 Rezidivdiagnostik

Bei symptomatischen Patientinnen oder wenn aufgrund der klinischen bzw. gynäkologischen Untersuchung inkl. rektaler Untersuchung und Vaginalsonographie der Verdacht auf ein Rezidiv oder einen Progress besteht, ist eine weiterführende bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT indiziert (siehe auch Kapitel 8. Nachsorge) [15, 17, 18].

Eine PET bzw. PET/CT können vor allem dann eingesetzt werden, wenn trotz negativem CT oder MRT weiterhin ein Verdacht auf ein Rezidiv besteht, es ist allerdings ist bisher unklar, ob ihr Einsatz Mortalität und Morbidität der Patientinnen reduzieren kann [19].

Routinemäßigen Tumormarker-Bestimmungen bei Symptombefreiheit sollten nicht erfolgen, da ein früherer präsymptomatischer Beginn einer Rezidivbehandlung nicht zu einer Verbesserung des Überlebens führt, wohl aber zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität [20].

## 5.4 Klassifikation

### 5.4.1 Histologie

Es werden mehrere histologische Subtypen unterschieden, die sich nicht nur hinsichtlich ihres klinischen Verlaufes (Ausbreitungsmuster und Überleben), sondern auch hinsichtlich ihrer Genese, Molekularpathologie und Assoziation mit hereditären Tumorsyndromen deutlich voneinander unterscheiden (Tabelle 2) [21].

Am häufigsten treten mäßig bis schlecht differenzierte seröse Adenokarzinome (high-grade Ovarialkarzinome) auf, sogenannte Typ-II-Karzinome (70%). Sie entstehen aus serösen intraepithelialen Vorläuferläsionen der Tuben (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma, STIC) oder dem Oberflächenepithel des Ovars [22]. Da es sich um schnell wachsende Tumore handelt, lassen sich Vorläuferläsionen in der Regel nicht identifizieren. Seltener kommen sogenannte low-grade Typ-I-Karzinome vor. Hierbei handelt es sich um gut differenzierte seröse, muzinöse, endometrioidale oder klarzellige Karzinome. Als neue Subgruppe der seromuzinösen Karzinome werden Tumore klassifiziert, die in mindestens 10% des gesamten Epithels zwei oder mehr Typen Müller'scher Differenzierung aufweisen. Daneben werden noch Brenner-Tumore und Karzinosarkome unterschieden. Low-grade Typ-I-Karzinome entstehen aus definierten Vorläuferläsionen wie den Borderline-Tumoren (BOT), aufgrund des langsamen Wachstums dieser Tumorsubgruppe sind die Vorläuferläsionen dabei häufiger detektierbar.

Bei BOT handelt es sich um atypische proliferative Tumoren (APT) des Ovars, bei denen eine Architekturstörung des Gewebes und geringe zelluläre Atypien vorliegen, aber noch kein destruierendes invasives Wachstum nachgewiesen werden kann. BOTs können sich als sogenannte peritoneale Implantate peritoneal ausbreiten, sind aber nicht metastasierungsfähig. Im Rahmen einer Borderlinetumor-Karzinomsequenz können aus dem primären Ovarial-BOT, aber auch aus den peritonealen Implantaten invasiv wachsende low-grade Karzinome entstehen. Bei den BOT werden analog zu den invasiven Karzinomen verschiedene histologische Subtypen unterschieden. Am häufigsten kommt der seröse (50-55%) und muzinöse (40-45%) BOT vor, seltener der endometrioidale, klarzellige, seromuzinöse oder Brenner-BOT. Die Typisierung der Ovarialkarzinome erfolgt vor allem über die typischen histomorphologischen Wachstumsmuster, ergänzend stehen immunhistologische Untersuchungen und molekulare Analysen zur Verfügung (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Subgruppen des Ovarialkarzinoms**

Histologie	Grading	Möglicher Ursprungsort / Vorläuferläsionen	Typische immun-histochemische Veränderungen	Typische Molekulare Aberrationen	Genetik	Häufigkeit
Serös	high-grade	Tubenepithel /STIL-> STIC	WT1 positiv, p53 aberrant (negativ oder diffus)	TP53, BRCA1/ 2, andere HRD-Gene;	BRCA 1 / 2 andere HRD - Gene	75%
Serös	low-grade	Adenome / BOT	p53 WT WT1, ER und PAX8 positiv	BRAF/ KRAS Selten BRCA1/2	Selten: BRCA 1 / 2 andere HRD-Gene	≤5%
Muzinös	Low-grade	Tuboperitoneale Junctions, Ovar/ Transitionalzellepithel → BOT, reifes Teratom→ muzinöses Epithel	WT1, Napsin A, PR, SATB2 negativ p53 häufig aberrant (negativ oder diffus) CK7+ und variable Expression von CK20 sowie CDX2, in Assoziation mit Teratomen CK7 negativ, CK20 und CDX2 positiv	KRAS, HER2		≤5%
Seromuzinöser Subtyp des endometrioiden Karzinoms	Low-grade	Endometrium/ Endometriose → BOT	WT1, Napsin A negative, PR positive, CK7, CDx2 positiv, CK20 und p16 ggf. schwach positiv	ARID1A		< 5%
Endometrioid	G1, G2, G3	Endometrium/ Endometriose → BOT	WT1, Napsin A negativ PR positiv Selten p53 negativ oder diffus (high-grade) Ggf. dMMR	ARID1A PTEN MSI <sup>high</sup>	BRCA 1 / 2 andere HRD-Gene (HBOC) MRR-Gene (Lynch)	~10%
Klarzellig	Immer G3	Endometrium/ Endometriose → BOT	WT1 negativ Napsin A positiv PD1 positiv, TILs  Selten high grade: p53 negativ oder diffus	ARID1A HNF1β	Selten BRCA 1, BRCA 2 andere HRD-Gene	~10%
Karzinosarkom	High-grade	Tube (gemeinsame Vorläuferzelle des Epithels und Mesenchyms) / STIC	Epithelialer Anteil häufig HGSOE, mesenchymaler Anteil: Müllerscher Differenzierung oder Rhabdomyo-/ Chondro-/ Osteo-/ Liposarkom	TP53	Selten: BRCA 1 / 2 andere HRD-Gene	<5%
Undifferenziert	High-grade	nicht bekannt	Positivität für Zytokeratine, evtl residuelle Positivität für immun-histologische Ovarial-Ca-Marker		BRCA 1 / 2 andere HRD-Gene	
Maligner Brenner-Tumor		Tuboperitoneale Junctions/Transitionalzellepithel → BOT	p63, GATA3 positiv ER, PR, WT1 schwach positiv p53 manchmal aberrant (negativ oder diffus)	Ggf. TP53		<5%

*Legende:*

*BOT, Borderline-Tumor; dMMR, defiziente Mismatch-Reparatur; ER, Östrogenrezeptor; HRD, homologe Rekombinationsdefizienz; MSI<sup>high</sup>, hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; PR, Progesteronrezeptor; STIC, seröses tubares intraepitheliales Karzinom; STIL, seröse tubare intraepitheliale Läsion*

## 5.4.2 Stadien

Karzinome von Tube und Peritoneum haben die gleiche Genese und Histomorphologie wie high-grade Ovarialkarzinome. Zudem lässt sich bei vielen fortgeschrittenen Tumoren der genaue Ursprungsort gar nicht mehr sicher feststellen. Daher werden sie nach WHO und FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) nun gemeinsam klassifiziert und behandelt. Das T-Stadium kann um den Ursprungsort ergänzt werden (Tabelle 3). Bei beidseitiger Erkrankung ohne Nachweis von Tumor oder Vorläuferläsionen (STIC) in den Tuben ist der Ursprungsort am ehesten das Ovar. Bei einseitiger Erkrankung und Nachweis von Tumor in der Tube oder eines STIC ist der Ursprungsort am ehesten die Tuben. Primär peritoneale Karzinome sind extrem selten [15, 23]. Die aktuelle TNM- bzw. UICC-Klassifikation für das Ovarialkarzinom sind in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Kennzeichnung des Tumorursprungs**

TNM	FIGO	Ursprung
Tov	OV	Ovar
Tft	FT	Tube
Tp	P	Peritoneum
Tx	X	Kann nicht bestimmt werden

**Tabelle 4: TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach UICC und FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms**

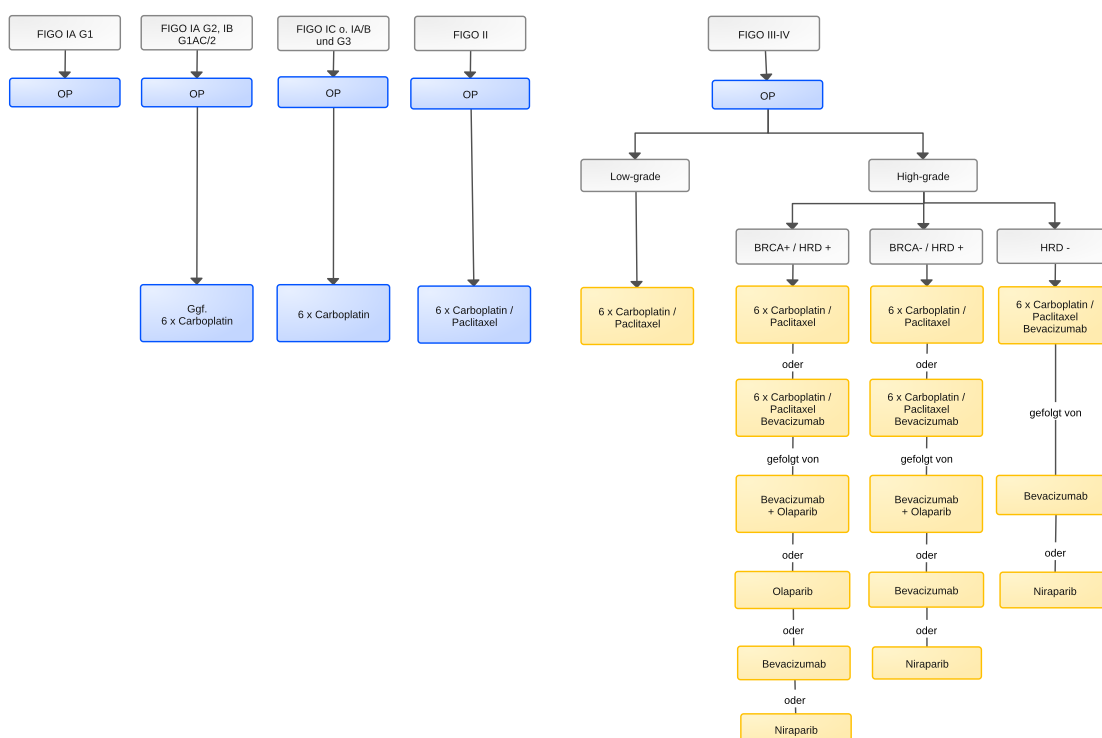
TNM-Stadien	FIGO-Stadien	Merkmale
T1	I	Tumor auf ein oder beide Ovarien beschränkt
T1	I	1 Ovar oder Tube befallen
T1a	IA	1 Ovar oder Tube befallen, Kapsel oder Serosa intakt, Ovar-/ Tubenoberfläche tumorfrei, Spülflüssigkeit tumorzellfrei
T1b	IB	Beide Ovarien oder Tuben befallen, Kapsel oder Serosa intakt, Ovar-/ Tubenoberfläche tumorfrei und Spülflüssigkeit tumorzellfrei
T1c	IC1	Wie IA oder IB; chirurgisch bedingte Ovarleckage
	IC2	Wie IA oder IB; Kapselruptur vor der OP oder Tumorzellen auf der Ovar-/ Tubenoberfläche
	IC3	Wie IA oder IB; maligne Zellen in Aszites oder peritonealer Spülung
T2	II	Befall eines oder beider Ovarien / Tuben, zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung auf Uterus und / oder Ovarien / Tube(n)
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T2c	IIC	Wie IIA oder IIB; zusätzlich maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3 und / oder N1	III	wie II aber mit Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und / oder Metastasen in den retroperitonealen LK
T3a	IIIA	Retroperitoneale LK befallen und / oder mikroskopische Metastasen außerhalb des Beckens
T3 N1a / N1b	IIIA1	IIIA1(i) Nur pos. retroperitoneale LK ≤ 10 mm IIIA1(ii) Nur pos. retroperitoneale LK > 10 mm
T3a, jedes N	IIIA2	Mikroskopischer extrapelviner peritonealer Tumorbefall ± pos. retroperitoneale LK
T3b, jedes N	IIIB	Makroskopische extrapelvine Peritonealmetastasen (≤ 2 cm) ± pos. retroperitoneale LK und Ausdehnung auf Leber- / Milzkapsel
T3c, jedes N	IIIC	Extrapelvine Peritonealmetastasen (> 2 cm) ± pos. retroperitoneale LK und Ausdehnung auf Leber- / Milzkapsel
N0	-	Kein Befall regionärer LK
N1	-	Befall regionärer LK
M1	IV	Fernmetastasen außer peritoneale Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit pos. Zytologie

TNM-Stadien	FIGO-Stadien	Merkmale
M1b	IVB	Leber- und / oder Milzmetastasen; Metastasen außerhalb des Peritonealraums (inkl. inguinale LK und LK außerhalb des Abdominalraums)

## 6 Therapie

Die therapeutische Strategie bei Erstdiagnose ist multimodal und besteht aus der primären Staging-/ Debulking-OP, ggf. gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie und Erhaltungstherapie. Das Ausmaß der Tumorreduktion ist ausschlaggebend für den Therapieerfolg bzw. das Überleben. In frühen Stadien sollte ein noch bestehender Kinderwunsch berücksichtigt werden (siehe Kapitel 6.5.1). Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

**Abbildung 6: Therapiealgorithmus für die Primärtherapie**



Legende:

— Therapie in kurativer Intention; — Therapie in nicht-kurativer Intention

FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRD, Homologe Rekombinationsdefizienz; BRCA, BReast Cancer-Gen

### 6.1 Chirurgie

Die OP ist Voraussetzung für ein optimales Staging und eine stadiengerechte Therapie. Sie sollte nur in zertifizierten gynäkologischen Krebszentren durchgeführt werden. Operatives Therapieziel ist die makroskopische Tumorfreiheit mit maximaler Tumorzellreduktion. Wenn möglich wird sie auch in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV durchgeführt. Patientinnen mit inkompletem intraoperativem Staging haben ein schlechtes PFS und OS [24]. Bei inkompletem Staging sollte deshalb eine zweite Operation mit adäquatem Staging in einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum evaluiert werden.

Die OP beinhaltet eine Längsschnittlaparotomie, Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, Peritonealzytologie, Biopsien aus allen auffälligen Stellen, Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen, Adnexektomie beidseits, Hysterektomie, Omentektomie (mindestens infrakolisch), die Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp), die beidseitige pel-

vine und paraaortale Lymphonodektomie und ggf. bei fortgeschrittener Erkrankung eine Multi-viszeralresektion. Auf die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie kann bei muzinösem G1-Ovarialkarzinom und Borderlinetumoren mit invasiven Implants aufgrund der extrem niedrigen Rate an Lymphknotenmetastasen verzichtet werden, ebenso bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten. Eine Fertilitäts-erhaltende OP ist bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I mit adäquatem Staging und bei unilateralem Borderline-Tumor möglich, aber mit einem erhöhtem Rezidivrisiko assoziiert. Eine HIPEC sollte außerhalb von kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.

## 6.2 Systemische Therapie

### 6.2.1 Adjuvante Chemotherapie - Systemtherapie bei Erstdiagnose

Im Stadium IA, G1 mit einem vollständigen Tumordebulking und adäquatem Staging bzw. bei alleinigem STIC wird keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, da es keinen signifikanten Benefit gibt. Patientinnen mit einem Borderline-Tumor sollten aufgrund fehlender Evidenz ebenso keine adjuvante Therapie erhalten [15].

Im Stadium IA G2, IB G1/2 kann nach vollständigem Tumordebulking und adäquatem Staging eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie angeboten werden, im Stadium IC oder IA/B und G3 sollte sie durchgeführt werden. Es sollten 6 Zyklen einer dreiwöchigen platinhaltigen Chemotherapie, vorzugsweise mit Carboplatin AUC5 verabreicht werden, alternativ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> mit Carboplatin AUC5, wobei der Benefit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie mit Carboplatin bisher nicht gezeigt ist [25- 27].

In den fortgeschritteneren Stadien (II-IV) ist eine dreiwöchentliche Chemotherapie mit Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> und Carboplatin AUC5 für 6 Zyklen Standard, sowohl für die high-grade als auch die low-grade Karzinome trotz ihrer geringeren Chemosensitivität (Ansprechrate bei unter 25%) [28- 30].

Für Patienten mit Komorbiditäten oder reduziertem Allgemeinzustand kommt auch das wöchentliche Kombinationsschema mit Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> und Carboplatin AUC2 in Frage (siehe [Therapieprotokolle](#)). Eine Monotherapie mit dreiwöchentlichem Carboplatin sollte nicht durchgeführt werden, da sie mit einem schlechterem Gesamtüberleben assoziiert ist [31].

In den Stadien III und IV wird eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und/oder einem PARP-Inhibitor angeschlossen [15].

### 6.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Bei Patientinnen mit hohem perioperativem Risiko und geringer Wahrscheinlichkeit des Erzielens einer Zytoreduktion < 1 cm Tumorrest kann eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von maximal zytoreduktiver OP erwogen werden. Bisher gibt es keine Evidenz, dass eine neoadjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben verbessert [32, 33]. Es sollten die Ergebnisse der AGO-TRUST-Studie abgewartet werden.

### 6.2.3 Erhaltungstherapie nach Systemtherapie bei Erstdiagnose

Die Erhaltungstherapie im Stadium III und IV mit partieller oder kompletter Remission nach Chemotherapie ist Standard. Bei den low-grade Karzinomen wird Bevacizumab eingesetzt, bei den high-grade Karzinomen stehen je nach BRCA / HRD-Status und der Frage der Möglichkeit einer Bevacizumab-Therapie als Optionen heute die alleinige Therapie mit Bevacizumab bzw.



den PARP [„poly adenosine diphosphate-ribose polymerase“]-Inhibitoren Olaparib oder Niraparib oder die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab zur Verfügung.

**Bevacizumab:** Die Gabe von Bevacizumab erfolgt parallel zur Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel und als Erhaltungstherapie für max. 15 Monate in den Stadien FIGO IIIA1 und IIIB-IV nach aktueller FIGO-Klassifikation (entspricht den Stadien IIIB, IIIC und IV gemäß FIGO -Klassifikation von 2009). Sie führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) wurde nur bei hoher Tumorlast, Tumorrest, Stadium IV oder high-grade-serösem Subtyp beobachtet [34- 36].

**PARP-Inhibitoren:** Der PARP-Inhibitor Olaparib kann bei BRCA1/2-Mutation (Keimbahn und/oder somatisch) eingesetzt werden (SOLO1-Studie), der PARP-Inhibitor Niraparib unabhängig vom BRCA1/2-Status und HRD-Status (PRIMA-Studie). Für beide Substanzen wurde eine signifikante Verlängerung im PFS beobachtet, für Olaparib auch ein Benefit im Gesamtüberleben, allerdings nicht statistisch signifikant [37- 39].

Die Kombination Olaparib und Bevacizumab kann bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluss einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden, deren Tumor einen positiven HRD-Status aufweist, definiert durch BRCA1-/2-Mutation und/oder eine erhöhte genomische Instabilität. In der PAOLA-1 Studie konnte die Kombination gegenüber Placebo + Bevacizumab einen Benefit im PFS [40] und im PFS2 zeigen [41]. Ob tatsächlich die Kombination von Olaparib mit Bevacizumab gegenüber einer alleinigen Therapie mit Olaparib einen Überlebensvorteil bringt, kann aufgrund der aktuellen Studienlage nicht beurteilt werden.

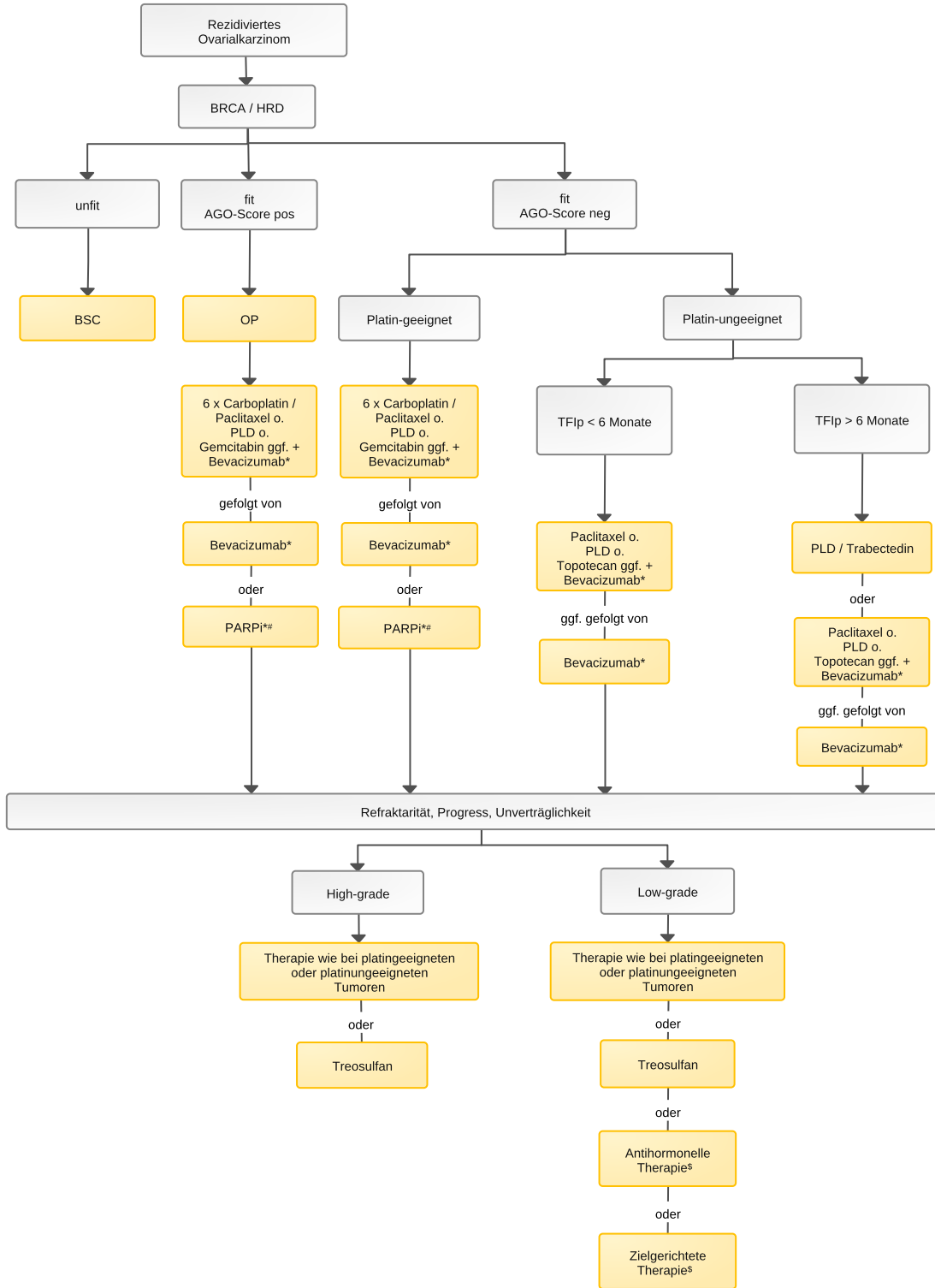
Der Wert einer endokrinen Erhaltungstherapie bei den low-grade, Hormonrezeptor-positiven Karzinomen ist noch nicht endgültig evaluiert wurde (laufende Studien für anti-östrogene Therapie mit Aromatasehemmer: MATAO/ENGOT-ov54/Swiss-GO2).

### 6.3 Behandlung im Rezidiv

Trotz deutlich verbesserter Therapieergebnisse der Primärbehandlung erleidet die Mehrzahl der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ein Rezidiv. Für die Behandlung des Rezidivs gibt es derzeit keine kurative Therapie. Die Behandlung orientiert sich neben dem Erreichen einer Remission insbesondere am Nebenwirkungsprofil und der Lebensqualität.

Mit zunehmender Dauer des rezidivfreien Intervalls nimmt die Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine neuerliche platinbasierte Chemotherapie zu, auch wenn die starre Einteilung der Rezidive in platin-sensibel (Aufreten > 6 Monate nach Ende platinhaltiger Chemotherapie) und platin-resistent (< 6 Monate nach Ende platinhaltiger Chemotherapie) mittlerweile verlassen wurde [42]. Bei der Entscheidung, ob eine erneute platinhaltige Therapie eine Option darstellt, sollten neben der Dauer des rezidivfreien Intervalls auch die Tumorbilogie und das Ansprechen auf die vorherige(n) Therapien, deren Anzahl und Verträglichkeit, mögliche Begleiterkrankungen und die Präferenz der Patientinnen, berücksichtigt werden (Platin-Eligibility).

**Abbildung 7: Therapiealgorithmus für das rezidierte Ovarialkarzinom**



**Legende:**

— Therapie in nicht-kurativer Intention  
 \* Vortherapie bzw. **Zulassungsstatus** beachten  
 # Olaparib, Niraparib oder Rucaparib  
 § **Zulassungsstatus** beachten  
 TFIp, Platin-freies Intervall; PARPi, PARP-Inhibitor  
 PLD, pegyliertes liposomales Doxorubicin

## 6.3.1 Platin-geeignetes Rezidiv

### 6.3.1.1 Rezidiv-OP

Bei selektierten Patientinnen kann im ersten Rezidiv eine sekundäre operative Zytoreduktion vor erneuter platinhaltiger Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Mit Hilfe des „AGO-Scores“, lässt sich abschätzen, ob im Falle einer Rezidivoperation bei platingeeignetem Rezidiv eine erneute makroskopische Komplettresektion erreicht werden kann [43].

Ein positiver AGO-Score ist definiert als das Vorliegen der folgenden drei Faktoren:

- Makroskopische Komplettresektion bei der Erstoperation
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status = 0
- Aszites < 500ml.

Die prospektiv-randomisierte AGO-DESKTOP III-Studie konnte zeigen, dass das mediane PFS und OS bei Patientinnen mit positivem AGO-Score und einem mindestens 6-monatigen platin-freien Intervall durch eine sekundäre operative Zytoreduktion verlängert werden konnte. Der OS-Überlebensvorteil wurde aber nur bei den Patientinnen mit einer Komplettresektion beobachtet, was die Bedeutung der Selektion der geeigneten Patientinnen für die Rezidiv-OP sowie der Wahl eines erfahrenen Zentrums für eine solche Operation unterstreicht [44].

### 6.3.1.2 Chemotherapie

Bei platingeeigneten Patientinnen wird in der Regel eine Reinduktion mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie durchgeführt (siehe [Therapieprotokolle](#)) [42]. Die Kombination aus Carboplatin und pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) ist der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin hinsichtlich des PFS überlegen (therapiefreies Intervall >6 Monate, AGO-OVAR-2.21-Studie, siehe Studienergebnisse) [45].

Durch Hinzunahme von Bevacizumab zur Chemotherapie und anschließender Monotherapie bis zum Progress können im ersten Rezidiv höhere Ansprechraten und ein längeres PFS erreicht werden (OCEANS, GOG213) [46-48]. Eine Verbesserung des PFS konnte auch beobachtet werden, wenn bei Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv und Bevacizumab-Vorbehandlung die platinhaltige Reinduktions-Chemotherapie auch mit Bevacizumab kombiniert wurde (MITO16B/MANGO-OV2b/ENGOT Ov-17, treatment beyond progression bzw. Rechallenge, siehe Studienergebnisse) [49]. Hierfür existiert jedoch keine Zulassung.

### 6.3.1.3 Erhaltungstherapie

Bei Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor beim high-grade Ovarialkarzinom begonnen werden, wenn die Patientin kein Bevacizumab erhält und zuvor nicht mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurde. Neben einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS kann dadurch bei einem Teil der Patienten die Krankheit über viele Jahre hinweg kontrolliert werden ("Super Super-Responder").

Olaparib (SOLO2-Studie, Studie 19) [50, 51], Niraparib (NOVA-Studie) [52] und Rucaparib (ARIEL3) [53] sind unabhängig vom BRCA-Status des Tumors für die Erhaltungstherapie zugelassen (siehe Studienergebnisse). Für Olaparib [54-56] und Niraparib [57] konnte inzwischen auch eine klinisch relevante, wenn auch nicht statistisch signifikante Verlängerung des OS gezeigt werden (siehe Studienergebnisse). Das größte Ansprechen wurde in den BRCA1/BRCA2-

mutierten Kohorten beobachtet, ob mit Keimbahn-BRCA-Mutation oder somatischer BRCA-Mutation.

Die Entscheidung zwischen den PARP-Inhibitoren sollte aber weiterhin auch Nebenwirkungsprofil und Patientinnenpräferenz berücksichtigen.

Für eine erneute Behandlung mit PARP-Inhibitoren nach bereits erfolgter Therapie mit PARP-Inhibitoren (Rechallenge) gibt es aktuell keine Zulassung. Bisher liegen nur vorläufige Daten zu Olaparib aus einer prospektiv randomisierten Phase III Studie (OrEO-Trial/ENGOT-Ov38) vor. Diese hatte gezeigt, dass insbesondere Patientinnen mit einem längeren Abstand zur letzten PARP-Inhibitor-Therapie und adäquatem Ansprechen auf eine platinhaltige Kombinationschemotherapie unabhängig vom BRCA- und HRD-Status des Tumors von einer wiederholten Erhaltungstherapie mit Olaparib profitieren (siehe Studienergebnisse) [58].

### **6.3.2 Platin-ungeeignetes Rezidiv**

#### **6.3.2.1 Rezidiv-Operation**

Im Gegensatz zum platingeeigneten Rezidiv existieren in dieser Gruppe keine prospektiven Daten, die eine Prognoseverbesserung durch eine erneute OP zeigen.

#### **6.3.2.2 Chemotherapie**

Bei refraktärem Ovarialkarzinom, sehr kurzem therapiefreiem Intervall oder bei Kontraindikation für platinbasierte Rezidivtherapie, stellt eine Monochemotherapie den Therapiestandard dar [42]. Kombinationstherapien sind nicht wirksamer. Eine Ausnahme stellen Patientinnen dar, die keine weitere platinbasierte Chemotherapie erhalten können, aber ein therapiefreies Intervall >6 Monate haben. Ihnen kann aufgrund einer Subgruppenanalyse der OVA-301-Studie eine Kombination von PLD und Trabectedin angeboten werden [59]. Sie hatte zu einem verbesserten OS (22,4 Monate; 95% CI 19,4-25,1) im Vergleich zu PLD allein (19,5 Monate; 95% CI 17,4-22,1) geführt.

Wirksame Monotherapien sind Paclitaxel, Topotecan, liposomales Doxorubicin, Gemcitabin. Bei Taxan-vorbehandelten Patientinnen sind Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin gleich effektiv. Treosulfan ist Topotecan bzw. pegyliertem liposomalem Doxorubicin unterlegen. Die Ansprechraten liegen zwischen 16,3% and 35% [42]. Keine dieser Substanzen ist jedoch in Phase-III-Studien mit Platin verglichen worden.

Die Kombination mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin kann das PFS verlängern und kann bei hohem Remissionsruck von Vorteil sein [60]. Entsprechend der Zulassung kann sie eingesetzt werden, wenn zuvor höchstens zwei Chemotherapien und keine Therapie mit einem VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen verabreicht wurde.

#### **6.3.2.3 PARP-Inhibition**

Eine Monotherapie mit den PARP-Inhibitoren Olaparib oder Rucaparib für Patientinnen mit einem BRCA-mutierten Ovarialkarzinom wird nicht mehr empfohlen. Die SOLO-3 Studie zeigte bei platinungeeigneten BRCA-mutierten Patientinnen mit einem therapiefreien Intervall größer 6 Monate nach zwei oder mehr vorangegangenen Chemotherapien zwar eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der objektiven Ansprechrate (ORR) und des pro-

gressionsfreien Überlebens (PFS) sowie des PFS2 im Vergleich zur Chemotherapie, jedoch keinen Überlebensvorteil [61, 62].

Für Rucaparib hatte die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb der ARIEL4-Studie gezeigt, dass es in Bezug auf das Gesamtüberleben sogar weniger wirksam war als Chemotherapie (19,4 Monate mit Rucaparib verglichen mit 25,4 Monaten mit Chemotherapie) [17].

#### 6.3.2.4 Endokrine Therapie

60% der Ovarialkarzinome exprimieren Östrogenrezeptoren, 70% GnRH-Rezeptoren. Bei Patientinnen, die eine Chemotherapie strikt ablehnen oder bei denen diese aus Toxizitätsgründen nicht mehr zumutbar ist, kann trotz - zumindest bei den high-grade Karzinomen - geringerer Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monochemotherapie eine endokrine Therapie erwogen werden [63].

Für die kleine Gruppe der low-grade-Ovarialkarzinome jedoch, die eher resistent gegenüber der standardmäßig angewandten platinbasierten Chemotherapie sind und eine Rezidivrate von mehr als 70% aufweisen, sollte eine antihormonelle Therapie berücksichtigt werden, auch wenn die Datenlage hierzu bisher unzureichend ist.

Infrage kommen Aromatasehemmer, gefolgt von Tamoxifen, wobei für keine Substanz eine Zulassung vorliegt. Objektive Ansprechraten liegen bei allen Substanzen im Bereich von 10%, bei weiteren 20% der Patientinnen kommt es zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufes [64]. GnRH-Analoga werden in Deutschland aktuell nicht empfohlen. Für das GnRH-Analogon Leuprorelin liegt eine Phase III Studie vor, die eine signifikante Unterlegenheit von Leuprorelin gegenüber Treosulfan im progressionsfreien Überleben zeigt [65].

Eine retrospektive Studie gibt Hinweise, dass endokrine Erhaltungstherapien beim Hormonrezeptor-positiven low-grade Karzinomen einen positiven Effekt auf das PFS haben könnten [66].

Laufende Studien zum Einsatz der endokrinen Erhaltungstherapie müssen abgewartet werden. Ob in Analogie zum Mammakarzinom eine endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK4/6 Inhibitor eine zukünftige Option sein könnte, bleibt ebenfalls abzuwarten. Eine Bestimmung des Östrogen-Rezeptorstatus vor Therapiebeginn ist sinnvoll, da bei Rezeptornegativität die endokrine Therapie wahrscheinlich unwirksam ist.

#### 6.3.2.5 Zielgerichtete Therapieoptionen

**MEK-Inhibitor Trametinib:** Eine mögliche neue Option für das rezidierte low-grade seröse Ovarialkarzinom nach mindestens einer platinhaltigen Vortherapie ist der MEK1/2-Inhibitor Trametinib. Die Phase II/ III GOG 281/LOGS-Studie zeigte, dass Trametinib das PFS bei Patientinnen mit rezidiertem LGSOC im Vergleich zur Standardtherapie verlängert (13 Monate vs. 7,2 Monate) bei einer objektiven Ansprechraten von 26%. Der Benefit war unabhängig vom Vorhandensein von KRAS, BRAF, oder NRAS-Mutationen [67]. Der Stellenwert von Trametinib und die Frage, wann und ggf. auch in welcher Kombination Trametinib verabreicht werden sollte, kann aktuell noch nicht beurteilt werden. Aktuell sollte der Gewinn an PFS durch den Einsatz von Trametinib vor allem bei schlechtem ECOG-Status gegen potentielle Nebenwirkungen abwogen werden. Eine Zulassung existiert nicht.

**Dabrafenib und Trametinib:** Für BRAFV600E-mutierte Ovarialkarzinom ist der selektive BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Option (FDA Zulassung Juni 2022 für inoperablen oder metastasierten soliden Tumoren mit BRAFV600E-Mutation mit Progress nach vorheriger Behandlung und ohne Therapiealternative) [68].

### 6.3.2.6 Checkpoint-Inhibition

Tumoren mit einem Defekt in der DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR bzw. MSI<sup>high</sup>) können analog der Keynote-158-Studie ab der Zweitlinie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab behandelt werden.

Eine dMMR kann u.a. auf Keimbahnvarianten in den Lynch-Syndrom-assoziierten Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2, einer Deletion von EPCAM oder einer MLH1-Promotormethylierung im Tumor zurückgeführt werden. Die Tumore sind sowohl durch eine erhöhte Tumormutationslast als auch eine hohe T-Zellinfiltration gekennzeichnet. Die Keynote-158 Studie schloss insgesamt 351 Patient:innen ein, davon 25 dMMR / MSI<sup>high</sup> Ovarialkarzinome. Die Gesamtansprechrate betrug 30,8% mit einer medianen Ansprechdauer von 47,5 Monaten, das mediane Gesamtüberleben lag bei 20,1 Monaten [69].

### 6.3.2.7 Strahlentherapie zur Symptomkontrolle

Ovarialkarzinome sind grundsätzlich strahlenempfindlich. Im Rezidiv kann eine lokalisierte Strahlentherapie nicht nur zur Verbesserung der Symptomlast und Lebensqualität, sondern möglicherweise auch zu längeren krankheitsfreien Intervallen führen [70- 72]. Zu berücksichtigen ist, dass hierzu nur Daten von kleineren Kollektiven vorliegen. Aktuell werden Strahlentechniken wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder stereotaktische Bestrahlung (STX) eingesetzt, die es ermöglichen, die benötigten Dosen, ohne höhergradige Toxizität auch in strahlenempfindlichen Regionen zu verabreichen. Die Indikationsstellung wird für jede Patientin individuell interdisziplinär diskutiert und erfolgt nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung. Eine Ganzabdomen-Bestrahlung mittels IMRT sollte nur in Rahmen von Studien durchgeführt werden.

## 6.4 Substanzen

### 6.4.1 Chemotherapie

- **Carboplatin:** Carboplatin wird in der Primärtherapie und im platin-geeignetem Rezidiv vor allem Kombination mit Paclitaxel eingesetzt. Die Ansprechraten in der Primärtherapie hängen vom Subtyp des Ovarialkarzinoms ab [28- 30], beim high-grade serösen Karzinom betragen sie in Kombination mit Bevacizumab ca. 66%, das mediane PFS liegt zwischen 15 und 20 Monaten. Die Ansprechraten bei platinbasierter Rezidivtherapie liegen zwischen 47% and 66%, das mediane PFS bei ca. 10 Monaten [42]. Häufige Nebenwirkungen sind Zytopenien, Übelkeit, Polyneuropathien und Nephrotoxizität. Allergische Reaktionen sind möglich.
- **Gemcitabin:** Gemcitabin wird vor allem in Kombination mit Carboplatin beim rezidivierten Ovarialkarzinom mit einem therapiefreien Intervall von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinien-Therapie eingesetzt. Verglichen mit einer Carboplatin Monotherapie führt die Kombination mit Gemcitabin zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (medianes PFS 8,6 Monate im Kombinationsarm, verglichen mit 5,8 Monaten im Carboplatin-Arm) mit einer Ansprechrate von 47% verglichen mit 31% [73]. Die Kombination zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Kombination Carboplatin/Paclitaxel. Als Nebenwirkung von Gemcitabin steht die Hämatotoxizität im Vordergrund.
- **Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD):** PLD kann in Kombination mit Carboplatin beim platininsensitiven Rezidiv eingesetzt werden und zeigt vergleichbare Wirksamkeit wie Carboplatin/Paclitaxel bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil (medianes PFS 11,3 Monate versus 9,4 Monate, medianes OS 30 vs 33 Monate) [74, 75]. Bei platin-ungeeigneten Patientinnen im Rezidiv werden Ansprechraten von 20% beobachtet [76].

- **Paclitaxel:** Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin fester Standard in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms ab FIGO Stadium IC. Im Rezidiv kann es auch als Monotherapie im wöchentlichen Schema eingesetzt werden. Die Ansprechraten bei einem platin-freien Intervall (TFIp) < 6 Monate liegen zwischen 20,9% und 35%, das PFS bei ca. 3,6-Monaten [77, 78]. Als Nebenwirkung, die vor allem die Lebensqualität beeinträchtigt, ist die Polyneuropathie zu beachten.
- **Topotecan:** Der Topoisomerase-I-Inhibitor Topotecan wird als Monotherapie beim rezidierten platin-ungeeignetem Ovarialkarzinom eingesetzt. Die Ansprechraten liegt bei 17%, das mediane PFS bei ca. 2-6 Monaten. Standard ist die Verabreichung über 5 Tage (alle drei Wochen) [79].
- **Trabectedin:** Trabectedin ist ein synthetisches Alkaloid, das über eine Störung des Zellzyklus zu einer p53-unabhängigen Apoptose führt. Es wird aufgrund synergistischer Effekte in Kombination mit liposomalem Doxorubicin eingesetzt und ist für das platin-sensible Ovarialkarzinom zugelassen. Die Ansprechraten liegen bei ca. 28%, das mediane PFS bei ca. 8 Monaten. Die beste Wirksamkeit zeigte die Kombination im Vergleich zur Trabectedin-Monotherapie bei Patientinnen mit einem platin-freien Intervall > 6 Monate [59, 80]. Die Kombination von PLD mit Trabectedin ist jedoch nicht wirksamer als eine Kombination von PLD mit Carboplatin bei insgesamt mehr höhergradigen Nebenwirkungen [81]. Die Kombination stellt aber eine Alternative für Patientinnen dar mit therapiefreien Intervall > 6 Monaten, wenn Platin nicht verabreicht werden kann.
- **Treosulfan:** Treosulfan ist ein Alkylans, das als Monotherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs eingesetzt werden kann. Die Krankheitskontrollrate beträgt ca. 40%. Entsprechend einer randomisierten Phase-III-Studie ist aufgrund der geringeren Rate an höhergradigen Leukopenien die intravenöse Verabreichung der oralen zu bevorzugen [82].

#### 6.4.2 Zielgerichtete Therapie

- **Bevacizumab:** Der VEGF-Antikörper Bevacizumab kann sowohl in der Primärtherapie als auch im Rezidiv in Kombination mit Chemotherapie und dann als Erhaltung eingesetzt werden. Während in Studien ein signifikanter Vorteil in der Verlängerung des PFS beobachtet werden konnte, scheint ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben in der Primärtherapie nur für Hochrisikogruppen (FIGO III und IV) zu bestehen [35, 36, 46, 47, 60, 83]). Da die Patentlaufzeit des Originalantikörpers inzwischen abgelaufen ist, können nun zahlreiche Nachahmerprodukte, sogenannte Biosimilars, analog zum Originalantikörper eingesetzt werden. Relevante Nebenwirkungen sind Darmperforation, Fatigue, Proteinurie, arterielle Hypertonie, Thromboembolien und anaphylaktische Reaktionen.
- **Dabrafenib:** Dabrafenib ist ein selektiver BRAF-Inhibitor, der in Kombination mit Trametinib für das BRAFV600E-mutierte maligne Melanom zugelassen ist. Die FDA erteilte im Juni 2022 eine tumor-agnostische Zulassung für vorbehandelte BRAFV600E-mutierte Tumore, u.a. auf der Grundlage der NCI-MATCH-Studie (Unterprotokoll H). Dabrafenib in Kombination mit Trametinib führte bei 29 Pat. mit soliden Tumoren, Lymphomen oder multiplem Myelom mit Progress nach mindestens einer Standardtherapie zu einer Ansprechraten von 38% und einem PFS von 11,4 Monaten. Fünf der sechs Patientinnen mit Ovarialkarzinom erreichten eine partielle Remission, eine Patientin eine Krankheitsstabilisierung [68]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören grippeähnliche Symptome und Magen-Darm-Beschwerden sowie Kopfschmerzen, Schwindel, Haarausfall, Hyperglykämien, Hypophosphatämien, sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Daneben können neben Hyperkeratosen und Exanthenen gutartige (Papillome) und bösartige Tumore (Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome) der Haut auftreten.

- **PARP-Inhibitoren:** PARP-Inhibitoren inhibieren die Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARPs). Sie verhindern dadurch die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen, was in der Folge zu einer Akkumulation von Doppelstrangbrüchen führt. Diese werden in der Regel durch homologe Rekombination repariert. Liegt eine homologe Rekombinationsdefizienz vor, können PARP-Inhibitoren durch die Anhäufung von DNA-Doppelstrangbrüchen zur synthetischen Letalität in Tumorzellen führen. Homologe Rekombinationsdefizienz tritt vor allem beim high-grade serösem Ovarialkarzinom auf (siehe Kapitel 5.3 Klassifikation). PARP-Inhibitoren werden mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom (MDS) in Verbindung gebracht, die Inzidenz beträgt laut einer Metaanalyse 0,73% (Placebogruppe 0,47% [84]).
  - **Olaparib:** Olaparib ist in der Primärtherapie beim BRCA1/2-positivem Ovarialkarzinom und in Kombination mit Bevacizumab beim HRD-positiven Ovarialkarzinom zugelassen. Im Rezidiv kann es nach Ansprechen auf erneute Platintherapie als Erhaltungstherapie eingesetzt werden [50, 51]. Zu Olaparib existieren die bisher längsten klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen im Bereich der PARP-Inhibitoren. Die häufigsten Grad 3/4-Nebenwirkungen von Olaparib sind Anämie, Neutropenie, Fatigue, Diarrhoe, Thrombozytopenie und Übelkeit.
  - **Niraparib:** Niraparib ist zugelassen als Erhaltungstherapie in der Primärtherapie [38, 39] und im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf Platin unabhängig vom BRCA- oder HRD-Status [52]. Zu den mit Niraparib beobachteten Toxizitäten gehören vor allem Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und Leukopenie sowie Bluthochdruck und Tachykardien. Eine vorzeitige Dosisanpassung auf 200 mg Niraparib für Patientinnen mit einem Ausgangsgewicht von  $\leq 77$  kg und/oder einem Ausgangswert der Thrombozyten von  $\leq 150.000/\mu\text{L}$  sollte in Erwägung gezogen werden, um eine signifikante hämatologische Toxizität, insbesondere eine Thrombozytopenie, zu vermeiden [85]. Selten kann ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) auftreten.
  - **Rucaparib:** Rucaparib ist als Erhaltungstherapie beim platinsensitiven Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf Platin unabhängig vom BRCA- oder HRD-Status zugelassen. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind Müdigkeit/Asthenie, Übelkeit, abdominale Beschwerden, Diarrhoe, Dysgeusie, erhöhte ALT- und AST-Werte, Anämie, Thrombozytopenie und erhöhte Kreatininwerte [53].
- **Trametinib:** Trametinib ist ein Inhibitor der „mitogen-activated extracellular signal-regulated“-Kinasen (MEK) 1 und 2 des MAP-Kinase-Signalweges (MAP: „mitogen-activated protein“). Beide Enzyme sind bei low-grade-serösen Karzinomen von aktivierenden Mutationen betroffen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Trametinib bei low-grade-serösen Karzinomen im Vergleich zur Standardtherapie mit Chemotherapie oder antihormoneller Therapie sowohl zu einer besseren objektiven Ansprechrate als auch zu einem besseren PFS führt (siehe Studienergebnisse). Die häufigsten Grad 3/4-Nebenwirkungen unter Trametinib umfassten Hautausschlag (13%), Anämie (13%), Bluthochdruck (12%), Durchfall (10%), Übelkeit (9%) und Fatigue (8%) [67]. Trametinib ist aktuell nicht für die Therapie des low-grade-serösen Ovarialkarzinoms zugelassen.

### 6.4.3 Immuntherapie

**Pembrolizumab:** Pembrolizumab gehört zu den sogenannten Checkpoint-Inhibitoren und ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1 (Programmed cell death) Rezeptor auf aktiven Immunzellen, vor allem T-Zellen, bindet. Dadurch wird eine wichtige immunologische Schaltstelle (Checkpoint), nämlich die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 (programmed cell death ligand) und PD-L2 auf Tumorzellen und / oder Immunzellen blockiert. Dies hat zur Folge, dass die sonst stattfindende Hemmung der Immunzellaktivität verhindert und somit die Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt wird. Pembrolizumab ist bereits in verschiede-



nen Indikationen zugelassen, u.a. auch Entitäts-übergreifend im Sinne eines tumoragnostischen Ansatzes bei dMMR / MSI<sup>high</sup> Tumoren auf der Grundlage der Keynote-158 Studie [69]. Eine Zulassung besteht in Europa aktuell nur für dMMR / MSI<sup>high</sup> kolorektale Karzinome, Endometri-umkarzinome, Magen-/ Dünndarmkarzinome und biläre Karzinome, nicht jedoch für die Gruppe der dMMR/MSI<sup>high</sup> Ovarialkarzinome. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen sind Juckreiz, Fatigue und Durchfall.

#### 6.4.4 Antihormonelle Therapie

- **Aromataseinhibitoren:** Aromataseinhibitoren wie Letrozol, Anastrozol und Exemestan werden bevorzugt in der antihormonellen Therapie eingesetzt. Sie senken die systemischen Östradiolspiegel bei postmenopausalen Frauen durch Hemmung der Konversion von Androgenvorstufen zu Östrogenen im Fettgewebe. In einer begrenzten Anzahl von Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, dass sie zumindest bei ca. einem Drittel der Patientinnen mit endometrioidem Ovarialkarzinom ohne nennenswerte Toxizitäten zu einer Krankheitsstabilisierung, teilweise auch zur partiellen Remission führen können [86, 88].
- **Tamoxifen:** Tamoxifen wirkt über einen Antagonismus am tumoralen Östrogenrezeptor. Grundsätzlich ist es weniger effektiv als Chemotherapie. Es stellt eine Therapiemöglichkeit bei HR+ Ovarialkarzinomen mit geringer Chemosensitivität dar. Die Ansprechrate in den verschiedenen Studien liegt zwischen 0 und 56%. Eine Stabilisierung der Erkrankung wird bei ca. einem Drittel der Patientinnen beobachtet [89, 90]. Eine Zulassung existiert nicht. Sie werden empfohlen nach Versagen von Aromataseinhibitoren [16].

### 6.5 Besondere Therapiesituationen

#### 6.5.1 Behandlung bei Kinderwunsch

Im Stadium IA G1 und Stadium IA G2 oder IB (G1/ G2) und dringendem Kinderwunsch kann das nicht betroffene Ovar belassen werden und auf eine Chemotherapie zur Fertilitätserhaltung verzichtet werden [17].

#### 6.5.2 Hormonersatztherapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms

Frauen, die an einem Ovarialkarzinom behandelt wurden, können unter dem therapieinduziertem Östrogenmangel mit u.a. Hitzewallungen, Nachtschweiß, urogenitaler Atrophie, Osteoporose und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen leiden. Eine Hormonersatztherapie (HRT) kann Wechseljahrsbeschwerden lindern und außerdem das Risiko einer Osteoporose und möglicherweise auch das kardiovaskuläre Risiko senken. Allerdings ist das Ovarialkarzinom ein hormonabhängiges Malignom. Die Datenlage über den Einsatz einer HRT bei prämenopausalen überlebenden Ovarialkarzinompatientinnen, die therapiebedingt in die Postmenopause gebracht worden sind, ist sehr gering. Einige Studien geben allenfalls Hinweise, dass die HRT onkologisch sicher ist [91]. Insbesondere bei Frauen < 40 Jahren und bei Patientinnen in einem frühen Stadium der Erkrankung und eher günstiger Prognose müssen die therapiebedingten endokrinen Folgen sorgfältig gegen die möglichen Risiken einer HRT abgewogen werden.

## 7 Rehabilitation

Die Behandlungen mittels Operation und Systemtherapie führen häufig zu erheblichen Nebenwirkungen. Im Vordergrund stehen hier vor allem die posttherapeutische Fatigue, Lymphödeme und die Chemotherapie-induzierte, periphere Polyneuropathie inklusive Beeinträchtigung der Tiefensensibilität, die nicht nur die körperliche Aktivität und Lebensqualität beeinträchtigen können, sondern unter Umständen auch zur Arbeitsunfähigkeit und somit zu finanziellen Einbu-

ßen sowie zur sozialen Isolation führen können. Infolge dieser Nebenwirkungen und natürlich der onkologischen Diagnose selbst besteht außerdem eine hohe psychische Belastung. Somit hat nicht nur die somatische und berufliche Rehabilitation, sondern auch die psychosoziale Rehabilitation einen hohen Stellenwert. Gezielte Rehabilitationsmaßnahmen sollten möglichst zeitnah nach Abschluss der Primärtherapie erfolgen [17]. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Bewegungs- und Ergotherapie sowie Entstauungstherapie, manueller Lymphdrainage und Hautpflege zur Behandlung des Lymphödems, sollen auch kognitiven Verhaltenstherapie, psychoonkologische Mitbehandlung und psychosoziale Betreuung angeboten werden. Rehabilitationseinrichtungen sollen in der Lage sein, ggf. eine laufende Erhaltungstherapie fortzusetzen. Patienten, die das gesetzliche Rentenalter noch nicht erreicht haben, sollten im Rahmen der Medizinisch-Beruflich Orientierten Rehabilitation (MBOR) über Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben informiert werden.

## 8 Nachsorge

Auch wenn der Wert einer strukturierten Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung und Prognoseverbesserung bisher nicht belegt ist, schließt sich nach der initialen Behandlung ein strukturiertes Nachsorgeprogramm an (s. [Tabelle 5](#)) [17]. Ziel ist es zum einen, therapieassoziierte Langzeittoxizitäten festzustellen und zu behandeln und so zu einer Verbesserung der Lebensqualität beizutragen, zum anderen, ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung zu erkennen. Die klinischen Nachsorgeuntersuchungen finden in den ersten 3 Jahren vierteljährlich und im 4. – 5. Jahr halbjährlich statt. Nach 5 Jahren schließlich werden die Untersuchungen halbjährliches bis jährlich im Rahmen von sogenannten Survivorship-Programmen für Langzeitüberlebende durchgeführt. Sie sollten lebenslang fortgesetzt werden, da sowohl die somatischen Nebenwirkungen als auch psychische Belastungen durch Nebenwirkungen oder Angst vor Rezidiven bei Langzeitüberlebenden eine große Rolle spielen. Die Nachsorgeuntersuchungen enthalten neben der Anamnese mit Frage nach krankheitsspezifischen Symptomen und therapieassoziierten Nebenwirkungen wie z.B. Polyneuropathie oder Symptomen durch Hormonausfall, eine gynäkologische Untersuchung, inkl. rektaler Untersuchung und Vaginalsonographie. Apparative Untersuchungen sind nur indiziert, wenn aufgrund von Symptomatik oder Untersuchungsbefund ein Verdacht auf einen Progress oder ein Rezidiv besteht. Ebenso sollten keine routinemäßigen Tumormarker-Bestimmungen bei Symptomfreiheit erfolgen, da nicht bewiesen ist, dass ein Therapiebeginn vor symptomatischem Rezidiv/Progress zu einem verbesserten Überleben führt.

Patientinnen mit einem genetisch bedingten Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom (BRCA1/2-Mutationsträger, Lynch-Syndrom) sollten parallel zur Nachsorge auch an den entsprechenden Vorsorgeprogrammen zur Früherkennung anderer genetisch bedingter Tumorerkrankungen teilnehmen.

**Tabelle 5: Nachsorgeplan entsprechend der S3-Leitlinie Ovarialkarzinom der AWMF (2021) [17].**

	Nachsorge nach Abschluss der Therapie		Nachsorge nach Rezidivtherapie	„Survivorship-Programm“ nach 5 Jahren	Zusätzlich: Therapie-monitoring bei Erhaltungstherapien
	1. - 3. Jahr	4. - 5. Jahr			
Anamnese	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 3 Monate	Halbjährlich bis jährlich	Alle 3 Monate
Allg. körperliche Untersuchung	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 3 Monate	Halbjährlich bis jährlich	Alle 3 Monate
Gynäkologische Untersuchung	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 3 Monate	Halbjährlich bis jährlich	Alle 3 Monate
Vaginalsonographie	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 3 Monate	Halbjährlich bis jährlich	Alle 3 Monate
Orientierende Abdominale Sonographie	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 3 Monate und bei Symptomen bzw. bei V.a. Rezidiv	Halbjährlich bis jährlich	Alle 3 Monate
CT/MRT, ggf. PET-CT oder PET-MRT	V.a. Rezidiv		Bei V.a. Rezidiv	Bei Symptomen bzw. bei V.a. Rezidiv	Alle 3-6 Monate, bei Symptomen bzw. bei V.a. Rezidiv/Progression
Tumormarker	Kein routinemäßiger Einsatz		Bei Symptomen	Bei klinischer Indikation	Alle 3 Monate
Labor	Bei klinischer Indikation		Bei Symptomen	Bei klinischer Indikation	entsprechend den Empfehlungen der spez. Erhaltungstherapie
Mammadiagnostik*	zweijährlich		zweijährlich	zweijährlich	zweijährlich

*Legende:*

\*Mammadiagnostik: Bei Z.n. Mammakarzinom entsprechend der AGO-Leitlinie Mammakarzinom Bei genetischer Belastung entsprechend den Empfehlungen in der AGO-Leitlinie Mammakarzinom. Bei fehlender Risikobelastung allgemeine Empfehlungen zur Vorsorge/Screening Bezüglich der Mammadiagnostik ist eine individuelle und kritische Nutzen-Risiko-Abwägung mit der Patientin zu besprechen.

\*\*Alle Untersuchungen beziehen sich auf asymptomatische Patientinnen

## 10 Literatur

1. (RKI) R-K-I. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs_node.html), Zugriff 01/2023.
2. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017;12(10):e0186043. DOI:10.1371/journal.pone.0186043
3. Cavanagh H, Rogers KM. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2015;13(1):16. DOI:10.1186/s13053-015-0038-x
4. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov 1 2011;108(44):18032-7. DOI:10.1073/pnas.1115052108
5. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. Jun 8 2011;305(22):2304-10. DOI:10.1001/jama.2011.743
6. Bundesamt. für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/Dokumente/Merkblaetter.html>.

7. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. Jun 8 2011;305(22):2295-303. DOI:10.1001/jama.2011.766
8. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. Jun 5 2021;397(10290):2182-2193. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00731-5
9. Jacobson M, Coakley N, Bernardini M, et al. Risk reduction strategies for BRCA1/2 hereditary ovarian cancer syndromes: a clinical practice guideline. *Hered Cancer Clin Pract*. Sep 26 2021;19(1):39. DOI:10.1186/s13053-021-00196-9
10. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 24 2018;8(8):CD012464. DOI:10.1002/14651858.CD012464.pub2
11. Liu YL, Breen K, Catchings A, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncol Pract*. Mar 2022;18(3):201-209. DOI:10.1200/OP.21.00382
12. Chan JK, Tian C, Kesterson JP, et al. Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. Feb 1 2022;139(2):157-162. DOI:10.1097/AOG.0000000000004642
13. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. Nov 15 2000;89(10):2068-75. DOI:10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2068::aid-cncr6>3.0.co;2-z
14. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG*. Jul 2005;112(7):857-65. DOI:10.1111/j.1471-0528.2005.00572.x
15. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. *Ann Oncol*. May 1 2019;30(5):672-705. DOI:10.1093/annonc/mdz062
16. NCCN. Clinical Practice Guidelines Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 1.2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian).
17. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 5.1), 2021. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>.
18. Engbersen MP, Van Driel W, Lambregts D, Lahaye M. The role of CT, PET-CT, and MRI in ovarian cancer. *Br J Radiol*. Sep 1 2021;94(1125):20210117. DOI:10.1259/bjr.20210117
19. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. Jul 2009;71(1):164-74. DOI:10.1016/j.ejrad.2008.02.019
20. Rustin GJ. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed. *Ann Oncol*. Dec 2011;22 Suppl 8:viii45-viii48. DOI:10.1093/annonc/mdr471
21. Lokuhetty D WVA, Watanabe R. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer (IARC). Female genital Tumours. 5th ed. 2020.
22. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. Apr 2016;186(4):733-47. DOI:10.1016/j.ajpath.2015.11.011

23. Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. Assessment of a new system for primary site assignment in high-grade serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, and peritoneum. *Histopathology*. Sep 2015;67(3):331-7. DOI:10.1111/his.12651
24. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. Jul 7 2010;102(13):982-7. DOI:10.1093/jnci/djq149
25. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Mar 2010;116(3):301-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.10.073
26. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Dec 17 2015;2015(12):CD004706. DOI:10.1002/14651858.CD004706.pub5
27. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 14 2012;3(3):CD004706. DOI:10.1002/14651858.CD004706.pub4
28. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group meta-database. *Gynecol Oncol*. Mar 2016;140(3):457-62. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.01.022
29. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer*. Nov-Dec 2003;13(6):735-40. DOI:10.1111/j.1525-1438.2003.13602.x
30. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. Sep 3 2003;95(17):1320-9. DOI:10.1093/jnci/djg036
31. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Jun 1 2021;7(6):853-861. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0696
32. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. Dec 2018;19(12):1680-1687. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30566-7
33. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. Sep 2 2010;363(10):943-53. DOI:10.1056/NEJMoa0908806
34. Pfisterer J, Joly F, Kristensen G, et al. Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. Feb 1 2023;41(4):893-902. DOI:10.1200/JCO.22.01010
35. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. Dec 29 2011;365(26):2484-96. DOI:10.1056/NEJMoa1103799
36. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. Dec 29 2011;365(26):2473-83. DOI:10.1056/NEJMoa1104390
37. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a

- BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. Jan 20 2023;41(3):609-617. DOI:10.1200/JCO.22.01549
38. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. Dec 19 2019;381(25):2391-2402. DOI:10.1056/NEJMoa1910962
  39. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. Dec 27 2018;379(26):2495-2505. DOI:10.1056/NEJMoa1810858
  40. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. Dec 19 2019;381(25):2416-2428. DOI:10.1056/NEJMoa1911361
  41. Gonzalez-Martin A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer*. Oct 2022;174:221-231. DOI:10.1016/j.ejca.2022.07.022
  42. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol*. Jun 2021;32(6):710-725. DOI:10.1016/j.annonc.2021.02.015
  43. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. Feb 2011;21(2):289-95. DOI:10.1097/IGC.0b013e31820aaafd
  44. Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. Dec 2 2021;385(23):2123-2131. DOI:10.1056/NEJMoa2103294
  45. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. May 2020;21(5):699-709. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30142-X
  46. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. Jun 10 2012;30(17):2039-45. DOI:10.1200/JCO.2012.42.0505
  47. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Oct 2015;139(1):10-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.08.004
  48. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Jun 2017;18(6):779-791. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30279-6
  49. Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Feb 2021;22(2):267-276. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30637-9
  50. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Sep 2017;18(9):1274-1284. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30469-2

51. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Jul 2014;15(8):852-61. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70228-1
52. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* Dec 1 2016;375(22):2154-2164. DOI:10.1056/NEJMoa1611310
53. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* Oct 28 2017;390(10106):1949-1961. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32440-6
54. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* May 2021;22(5):620-631. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00073-5
55. Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA, et al. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization. *Clin Cancer Res.* Aug 1 2017;23(15):4086-4094. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2615
56. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Nov 2016;17(11):1579-1589. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30376-X
57. Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2021/08/01/ 2021;162:S24-S25. DOI:10.1016/S0090-8258(21)00693-4
58. E. Pujade-Lauraine FS, G. Scambia, B. Asselain, F. Marmé, K. Lindemann, N. Colombo, R. Madry, R.M. Glasspool, C. Dubot, A. Oaknin, C. Zamagni, F. Heitz, L. Gladiéff, M.J. Rubio-Pérez, P. Scollo, C. Blakeley, B. Shaw, I.L. Ray-Coquard, A. Redondo. Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. *Annals of Oncology* 2021; 32 (5):1283-S1346. DOI:10.1016/annonc/annonc741
59. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* Jan 2011;22(1):39-48. DOI:10.1093/annonc/mdq352
60. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* May 1 2014;32(13):1302-8. DOI:10.1200/JCO.2013.51.4489
61. Penson R, Valencia RV, Colombo N, et al. Final overall survival results from SOLO3: Phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pretreated patients with germline BRCA1 - and/or BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (026). *Gynecologic Oncology.* 2022/08/01/ 2022;166:S19-S20. DOI:10.1016/S0090-8258(22)01244-6
62. Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* Apr 10 2020;38(11):1164-1174. DOI:10.1200/JCO.19.02745

63. Lindemann K, Gibbs E, Avall-Lundqvist E, et al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). *Br J Cancer*. Feb 14 2017;116(4):455-463. DOI:10.1038/bjc.2016.435
64. Lazurko C, Clark M, Pulman K, et al. Hormone maintenance therapy for women with low-grade serous ovarian cancer in the front-line setting: A systematic review. *Gynecol Oncol*. Oct 2021;163(1):209-214. DOI:10.1016/j.ygyno.2021.07.027
65. du BA, Meier W, Luck HJ, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann Oncol*. Feb 2002;13(2):251-7. DOI:10.1093/annonc/mdf038
66. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol*. Apr 1 2017;35(10):1103-1111. DOI:10.1200/JCO.2016.71.0632
67. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet*. Feb 5 2022;399(10324):541-553. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02175-9
68. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol*. Nov 20 2020;38(33):3895-3904. DOI:10.1200/JCO.20.00762
69. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. Sep 2022;33(9):929-938. DOI:10.1016/j.annonc.2022.05.519
70. Albuquerque K, Patel M, Liotta M, et al. Long-term Benefit of Tumor Volume-Directed Involved Field Radiation Therapy in the Management of Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. May 2016;26(4):655-60. DOI:10.1097/IGC.0000000000000653
71. Chang JS, Kim SW, Kim YJ, et al. Involved-field radiation therapy for recurrent ovarian cancer: Results of a multi-institutional prospective phase II trial. *Gynecol Oncol*. Oct 2018;151(1):39-45. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.08.012
72. Kim N, Chang JS, Kim SW, Kim GM, Lee JY, Kim YB. Involved-field radiation therapy for selected cases of recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. Sep 2019;30(5):e67. DOI:10.3802/jgo.2019.30.e67
73. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. Oct 10 2006;24(29):4699-707. DOI:10.1200/JCO.2006.06.0913
74. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. Aug 7 2012;107(4):588-91. DOI:10.1038/bjc.2012.307
75. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. Jul 10 2010;28(20):3323-9. DOI:10.1200/JCO.2009.25.7519
76. 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*. Jul 15 2001;19(14):3312-22. DOI:10.1200/JCO.2001.19.14.3312



77. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Jun 2006;101(3):436-40. DOI:10.1016/j.ygyno.2005.10.036
78. Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol*. Feb 2012;23(2):346-52. DOI:10.1093/annonc/mdr149
79. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. Jan 10 2011;29(2):242-8. DOI:10.1200/JCO.2009.27.8911
80. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer*. Oct 2012;48(15):2361-8. DOI:10.1016/j.ejca.2012.04.001
81. N, Gadducci A, Sehouli J, et al. INOVATYON/ ENGOT-ov5 study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/pegylated liposomal doxorubicin (PLD) followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Br J Cancer*. Feb 9 2023; DOI:10.1038/s41416-022-02108-7
82. Sehouli J, Tome O, Dimitrova D, et al. A phase III, open label, randomized multicenter controlled trial of oral versus intravenous treosulfan in heavily pretreated recurrent ovarian cancer: a study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO). *J Cancer Res Clin Oncol*. Mar 2017;143(3):541-550. DOI:10.1007/s00432-016-2307-0
83. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol*. Aug 1 2017;28(8):1842-1848. DOI:10.1093/annonc/mdx228
84. Morice PM, Leary A, Dolladille C, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol*. Feb 2021;8(2):e122-e134. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30360-4
85. Mirza MR, Benigno B, Dorum A, et al. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol*. Nov 2020;159(2):442-448. DOI:10.1016/j.ygyno.2020.09.006
86. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res*. Jul 2002;8(7):2233-9.
87. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. *Gynecol Oncol*. Dec 2003;91(3):596-602. DOI:10.1016/j.ygyno.2003.08.021
88. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology*. 2004;66(2):112-7. DOI:10.1159/000077436
89. Perez-Gracia JL, Carrasco EM. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol Oncol*. Feb 2002;84(2):201-9. DOI:10.1006/gyno.2001.6489

90. Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* Mar 17 2010;2010(3):CD001034. DOI:10.1002/14651858.CD001034.pub2
91. Saeai N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 28 2020;1(1):CD012559. DOI:10.1002/14651858.CD012559.pub2

## 12 Therapie - Protokolle

- [Ovarialkarzinom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 14 Zulassungsstatus

- [Ovarialkarzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## 16 Anschriften der Verfasser

### **Dr. Antonia Busse**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Medizinische Klinik III  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin  
[antonia.busse@charite.de](mailto:antonia.busse@charite.de)

### **Prof. Dr. med. Carsten Denkert**

Universitätsklinikum Marburg  
Direktor der Pathologie  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
[carsten.denkert@uni-marburg.de](mailto:carsten.denkert@uni-marburg.de)

### **Prof. Dr. med. Philipp Harter**

Evang. Kliniken Essen-Mitte  
Direktor der Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie  
Henricistraße 92  
45136 Essen  
[p.harter@kem-med.com](mailto:p.harter@kem-med.com)

### **Dr. med. Klaus Kraywinkel**

Zentrum für Krebsregisterdaten  
Robert Koch-Institut  
General-Pape-Straße 62-66  
12101 Berlin  
[k.kraywinkel@rki.de](mailto:k.kraywinkel@rki.de)

### **Prof. Dr. med. Diana Lüftner**

Immanuel Klinik Märkische Schweiz  
Fachklinik für onkologische Rehabilitation  
Lindenstr. 68-70  
15377 Buckow (Märkische Schweiz)  
[diana.lueftner@immanuelalbertinen.de](mailto:diana.lueftner@immanuelalbertinen.de)

**Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Direktorin der Klinik für Gynäkologie  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
[Barbara.schmalfeldt@uke.de](mailto:Barbara.schmalfeldt@uke.de)

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jalid Sehouli**

Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum  
Direktor der Klinik für Gynäkologie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
[Jalid.sehouli@charite.de](mailto:Jalid.sehouli@charite.de)

**PD Dr. med. Kathrin Strasser-Weippl**

Klinik Ottakring  
1. Medizinische Abteilung Zentrum für Hämatologie und Onkologie  
Montleartstraße 37  
A-1160 Wien  
[kathrin.strasser-weippl@gesundheitsverbund.at](mailto:kathrin.strasser-weippl@gesundheitsverbund.at)

**Prof. Dr. med. Hans Tesch**

Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien  
Onkologische Gemeinschaftspraxis  
Im Prüfling 17-19  
60389 Frankfurt am Main  
[Hans.tesch@chop-studien.de](mailto:Hans.tesch@chop-studien.de)

**PD Dr. med. Marcus Vetter**

Kantonsspital Baselland  
Chefarzt, Zentrum Onkologie & Hämatologie  
Rheinstrasse 26  
CH-4410 Liestal  
[marcus.vetter@ksbl.ch](mailto:marcus.vetter@ksbl.ch)

**Prof. Dr. med. Uwe Wagner**

Universitätsklinikum Marburg  
Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
[Uwe.Wagner@uk-gm.de](mailto:Uwe.Wagner@uk-gm.de)

**PD Dr. med. Anja Welt**

Universitätsklinikum Essen (AÖR)  
Innere Klinik (Tumorforschung)  
Westdeutsches Tumorzentrum  
WTZ-Forschungsbäude, Raum 49  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
[anja.welt@uk-essen.de](mailto:anja.welt@uk-essen.de)

## **17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).