



Erstlinientherapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms

Prof. Dr. Annette Hasenburg, Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Unimedizin Mainz.

Ovarialkarzinome (OC) sind vergleichsweise selten, aber mit einer hohen Mortalität verbunden, da die Diagnose meist erst in fortgeschrittenen Stadien erfolgt. Effektive Screening-Methoden fehlen bisher. Tumorbilologisch handelt es sich um verschiedene Subtypen mit unterschiedlicher Pathogenese, Morphologie und Prognose. Mehr als ein Viertel dieser Tumoren weist Mutationen in bestimmten Risikogenen auf. Größtenteils liegt eine hereditäre *BRCA1/2*-Mutation vor (ca. 20%). Deshalb ist eine frühzeitige genetische Testung bei allen Patientinnen < 80 Jahre essenziell. Der Therapiestandard beim primären fortgeschrittenen OC besteht aus einer vollständigen Resektion des Tumors, einer adjuvanten Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase-Inhibitor, PARPi) und/oder Bevacizumab. Insbesondere die Zulassung der PARPi hat die Therapielandschaft des primären fortgeschrittenen OC erweitert und die Prognose der Betroffenen verbessert. Damit sind die Anforderungen hinsichtlich Therapieplanung und frühzeitiger Testung der potenziell infrage kommenden Patientinnen deutlich gestiegen. Aufgrund der therapieassoziierten Morbidität einerseits und der gestiegenen Lebenserwartung infolge der neuen Therapieoptionen andererseits ist die Nachsorge im Anschluss an die Primärtherapie von hoher Relevanz.





Erstlinientherapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms

Prof. Dr. Annette Hasenburg, Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Unimedizin Mainz.

Ovarialkarzinome (OC) sind vergleichsweise selten, aber mit einer hohen Mortalität verbunden, da die Diagnose meist erst in fortgeschrittenen Stadien erfolgt. Effektive Screening-Methoden fehlen bisher. Tumorbiologisch handelt es sich um verschiedene Subtypen mit unterschiedlicher Pathogenese, Morphologie und Prognose. Mehr als ein Viertel dieser Tumoren weist Mutationen in bestimmten Risikogenen auf. Größtenteils liegt eine hereditäre BRCA1/2-Mutation vor (ca. 20%). Deshalb ist eine frühzeitige genetische Testung bei allen Patientinnen < 80 Jahre essenziell. Der Therapiestandard beim primären fortgeschrittenen OC besteht aus einer vollständigen Resektion des Tumors, einer adjuvanten Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase-Inhibitor, PARPi) und/oder Bevacizumab. Insbesondere die Zulassung der PARPi hat die Therapielandschaft des primären fortgeschrittenen OC erweitert und die Prognose der Betroffenen verbessert. Damit sind die Anforderungen hinsichtlich Therapieplanung und frühzeitiger Testung der potenziell infrage kommenden Patientinnen deutlich gestiegen. Aufgrund der therapieassoziierten Morbidität einerseits und der gestiegenen Lebenserwartung infolge der neuen Therapieoptionen andererseits ist die Nachsorge im Anschluss an die Primärtherapie von hoher Relevanz.

Das OC ist eine Tumorerkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Aufgrund fehlender Screening-Möglichkeiten und einer über lange Zeit unauffälligen Symptomatik wird es meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumor ist schlecht und hängt in hohem Maße

von der Operabilität und der Qualität der Tumorresektion ab. Durch die Einführung des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab und der PARPi als Erhaltungstherapien befindet sich die Systemtherapie des fortgeschrittenen OC in den letzten Jahren im starken Wandel. Thema dieses CME-Artikels ist die Diagnostik, Erstlinientherapie und Nachsorge des fortgeschrittenen

epithelialen OC, das in der Praxis den Großteil der behandelten Patientinnen mit OC ausmacht.

Epidemiologie des OC

Das OC ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der primären weiblichen Geschlechtsorgane [1]. Circa 7.200 Frauen erkranken jedes Jahr an Eierstockkrebs und etwa 5.400 versterben daran. Damit ist das OC im Vergleich zu anderen gynäkologischen Karzinomen die Tumorerkrankung mit der höchsten Mortalität. Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität sind in Deutschland seit ca. 20 Jahren leicht rückläufig, vermutlich hauptsächlich infolge des protektiven Effekts der in den 1960er Jahren beginnenden Einnahme von Ovulationshemmern [2]. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 68 Jahre, wobei die Inzidenz mit steigendem Alter bis zum 85. Lebensjahr zunimmt [1].

Das relative 5-Jahres-Überleben im FIGO-Stadium III und IV lag vor Einführung der PARPi bei 41% bzw. 17% [1]. Wird die Erkrankung in Frühstadien diagnostiziert, liegen die relativen

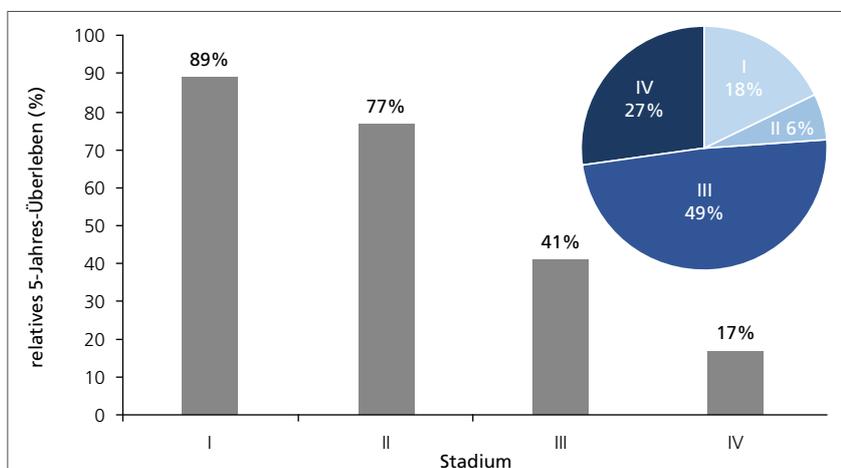


Abb. 1: Stadienabhängiges, relatives 5-Jahres-Überleben (Balkendiagramm) und Stadium bei Erstdiagnose (Tortendiagramm) bei Patientinnen mit OC in Deutschland 2015/2016 (mod. nach [1]).

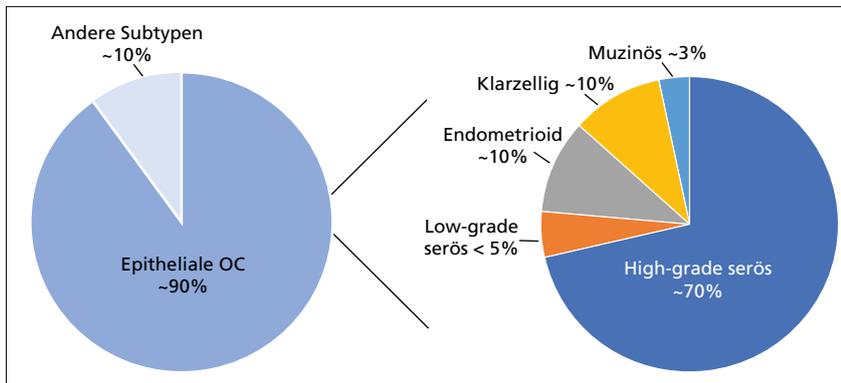


Abb. 2: Histologische Subtypen des Ovarialkarzinoms (mod. nach [7, 8]).

Überlebensraten deutlich höher: bei 89% im Stadium I, bzw. bei 77% im Stadium II (Abb. 1) [1]. In drei Viertel der Fälle wird die Erkrankung jedoch erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (76% im FIGO-Stadium III/IV) (Abb. 1) [2].

Histologie und Risikofaktoren

Histologisch handelt es sich beim OC überwiegend um mäßig bis schlecht differenzierte (high-grade) seröse epitheliale Karzinome (Abb. 2) [2, 3]. Charakteristisch für diese Gruppe sind die hohe Proliferationsrate, eine hohe chromosomale Instabilität sowie das Vorliegen von Mutationen im Tumorsuppressor-Gen *TP53* [4]. Auch wenn high-grade seröse Karzinome initial meist gut auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, trat vor der Einführung wirksamer

Erhaltungstherapien bei etwa 70% der Patientinnen innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv auf [5]. Low-grade seröse Karzinome hingegen sind durch eine geringere Aggressivität und einen meist besseren klinischen Verlauf gekennzeichnet, insbesondere, wenn die Tumoren vollständig reseziert werden können. Etwa 75% aller fortgeschrittenen epithelialen OC entfallen auf den serösen Subtyp [6, 7]. Bei den selteneren endometrioiden und muzinösen Formen ist der Anteil gut differenzierter Tumoren deutlich höher [2].

Risikofaktoren für ein OC sind, neben dem zunehmenden Alter, die Einnahme von Hormonersatzpräparaten, Adipositas, Nulliparität und eine genetische Prädisposition, wie beispielsweise Mutationen in den DNA-Reparaturgenen *BRCA1* oder *BRCA2* [2]. Umgekehrt konnte für orale Kontrazeptiva,

Schwangerschaften und Tubenligaturen eine protektive Wirkung in Bezug auf die Entwicklung eines OC gezeigt werden [4].

Genetische Faktoren

Bei ungefähr 15-25% der OC sind Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen nachweisbar, wobei etwa 20% auf Keimbahn- und 5% auf somatische Mutationen entfallen [9, 10]. Darüber hinaus ist in bis zu 10% aller high-grade serösen Tumoren das *BRCA1*-Gen durch Hypermethylierung inaktiviert [11]. Die Inaktivierung beider Allele des *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gens führt zur sogenannten homologen Rekombinationsdefizienz (HRD), wodurch die genomische Integrität verringert und das Risiko für bestimmte Tumorerkrankungen erhöht ist [12]. Die homologe Rekombination ermöglicht die präzise Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (Abb. 3). Neben den BRCA-Proteinen sind daran eine Reihe weiterer Proteine (z.B. ATM, CHEK1/2, RAD51, PALB2) beteiligt, deren Funktionsverlust ebenfalls zu einer HRD beitragen kann [11]. Darüber hinaus sind in diesen Tumoren neben TP53 häufig auch die RB-, RAS/PI3K-, FOXM1- und NOTCH-Signalwege durch somatische Mutationen, Veränderungen der DNA-Kopienzahl und/oder alterierte Expressionsmuster verändert.

Im Gegensatz zum high-grade serösen Karzinom weisen die anderen histologische Subtypen davon abweichende Gensignaturen auf. So sind beispielsweise beim low-grade serösen und muzinösen Karzinom häufig *BRAF*- oder *KRAS*-Mutationen nachweisbar und beim klarzelligem OC *ARID1A*- und *PIK3CA*-Alterationen [11]. Auch Mutationen in den Lynch-Syndrom-assoziierten Mismatch-Reparatur-Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, und *PMS2* erhöhen das Risiko, an einem OC zu erkranken [4].

Diagnostik

Typische Symptome, die im Verlauf bei der Mehrheit der Patientinnen auftreten können, sind eher unspezifische Beschwerden wie Völlegefühl, Blähungen, unklare abdominelle Schmerzen sowie eine Zunahme der Miktionsfrequenz [4].

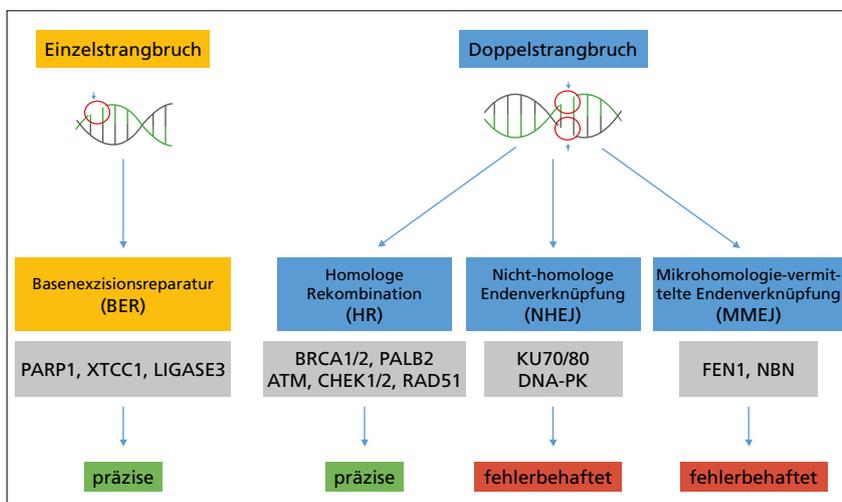


Abb. 3: Reparatur von DNA-Einzelstrang- und -Doppelstrangbrüchen (mod. nach [13, 14]).

Treten diese Symptome wiederholt und anhaltend auf, sollten insbesondere Frauen über 50 Jahre detailliert untersucht werden. Besteht der Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung sollten eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung sowie eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden [4, 15]. Die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie (PET) können bei speziellen Fragestellungen und zur differentialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden. Die endgültige Diagnose mit genauer Bestimmung des Tumorsubtyps und -stadiums erfolgt histologisch im Rahmen der Primäroperation.

Bisher führte das Screening anhand von regelmäßigen transvaginalen Ultraschalluntersuchungen oder der Kontrolle des Tumormarkers CA-125 weder bei gesunden Frauen noch bei Hochrisiko-Kandidatinnen zu einer Senkung der Mortalität. Daher wird ein generelles Screening derzeit nicht empfohlen [4].

Genetische Testung

Aufgrund der prognostischen und therapeutischen Relevanz einer *BRCA*-Mutation bzw. Mutationen in weiteren Risikogenen sollten alle Patientinnen mit OC zur genetischen Testung beraten werden [4]. Da sich weder anhand des Erkrankungsalters noch des histologischen Subtyps oder der Familienanamnese eine Mutation ausschließen lässt, besteht generell die Indikation zur genetischen Testung bei Ovarialkarzinom-Patientinnen mit Erstdiagnose

vor dem 80. Lebensjahr. Ebenso sollten Frauen mit Verdacht auf ein Lynch-Syndrom über die Möglichkeit einer genetischen Testung informiert werden [4].

Das Vorliegen einer hereditären Mutation ist auch für Angehörige relevant. Wird bei der Indexperson der Familie eine pathogene Mutation gefunden, ist auch eine Keimbahn-Testung gesunder Angehöriger zu empfehlen. Steht keine Indexperson zur Verfügung, ist eine genetische Untersuchung gesunder Angehöriger ersten Grades oder bereits verstorbener Indexpersonen gerechtfertigt, wenn eine Hochrisiko-Situation vorliegt [4]. Die Kriterien für eine genetische Keimbahn-Testung werden vom Deutschen Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs regelmäßig überarbeitet und können dort eingesehen werden [16].

HRD als therapeutischer Ansatzpunkt

High-grade seröse OC weisen in etwa 50% genomische Alterationen auf, die zu einer HRD führen. Dies macht sie für eine Erhaltungstherapie mit PARPi besonders sensibel (Abb. 4) [11]. Eine Möglichkeit zum Nachweis eines Defekts der HR sind sogenannte HRD-Tests, die direkt am Tumorgewebe durchgeführt werden. Diese beinhalten zum einen eine *BRCA1/2*-Mutationsanalyse und zum anderen weisen sie den „Fußabdruck“ nach, den eine dysfunktionale HR im Genom hinterlässt. Dies sind beispielsweise Genomschäden in Form eines Verlusts der Heterozygotie (LOH), eine Diskrepanz der 1:1-Allelrate

am Telomer (TAI) und sogenannte „large-scale state transitions“ (LST), also die Umlagerung größerer DNA-Regionen [17].

Therapiefolge in der Erstlinie

Das aktuelle Therapiekonzept des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in der Erstlinie besteht aus 3 Komponenten: der primären Debulking-Operation mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit, einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie und einer Erhaltungstherapie [4]. Diese 3 Therapiemodule werden im Folgenden näher beleuchtet.

Primäroperation

Die primäre zytoreduktive Operation ist der wichtigste therapeutische Schritt und dient außerdem dem Staging. Dies ist wichtig für die Prognoseeinschätzung und damit für die Wahl der adjuvanten medikamentösen Therapie. Trotz Fortschritten in der Systemtherapie ist der postoperative Tumorrest nach dem Tumorstadium der stärkste, unabhängige Prognosefaktor. Dies zeigte eine zusammenfassende exploratorische Analyse dreier großer AGO-Therapiestudien mit mehr als 3.000 Patientinnen [18]. Nach einer kompletten Tumorsektion lebten die Patientinnen im Median mehr als 5 Jahre länger als Patientinnen mit postoperativem Tumorrest. Ein Tumorrest von 1-10 mm war zwar prognostisch günstiger als ein Tumorrest > 10 mm, aber der Gesamtüberlebensvorteil war mit knapp 7 Monaten bei weitem nicht so groß wie der nach kompletter Resektion [18].

Das epitheliale OC ist gekennzeichnet durch die intraperitoneale Ausbreitung des Tumors im gesamten Abdomen vom kleinen Becken bis zum Zwerchfell. Daher ist der Eingriff häufig sehr komplex und mit einer zu beachtenden Morbidität assoziiert [19]. Ziel sollte jedoch immer eine vollständige Entfernung aller makroskopisch erkennbaren Tumormanifestationen sein (Tab. 1) [4]. Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass die Operation des OC an gynäkologischen Krebszentren durch interdisziplinäre, interprofessionelle und erfahrene gynäko-onkologische Teams durchgeführt wird [19].

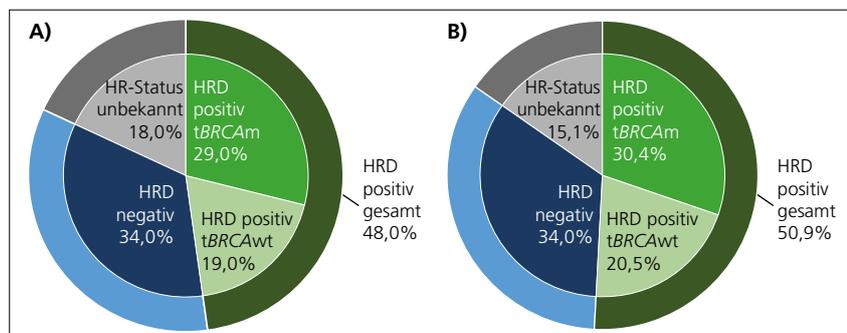


Abb. 4: Biomarker-Subgruppen in den Studien PAOLA-1 (A) und PRIMA (B) (mod. nach [46, 47]). HRD=homologe Rekombinationsdefizienz, tBRCAm=Tumor-BRCA-Mutation, tBRCAwt=Tumor-BRCA-Wildtyp, HRD-positiv=tBRCAm und/oder HRD-Score ≥ 42 nach Myriad MyChoice® HRD Plus-Test

Lymphonodektomie – immer ein Muss?

Die lymphogene Dissemination erfolgt über die pelvinen und paraaortalen Lymphbahnen. Wie die LION-Studie zeigte, sollte aber bei Patientinnen mit fortgeschrittenem OC im Fall von klinisch und intraoperativ unauffälligen Lymphknoten auf eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) im Rahmen der Primäroperation verzichtet werden [20]. Die Studie untersuchte die Notwendigkeit einer systematischen LNE an insgesamt 650 Patientinnen. Nach erreichter makroskopisch abdomineller Tumorfreiheit und bei unauffälligen retroperitonealen Lymphknoten wurde bei den Patientinnen randomisiert entweder eine systematische oder keine LNE durchgeführt. Während das PFS und Gesamtüberleben (OS) in beiden Behandlungsarmen keinen Unterschied aufwies, war die Morbidität und Mortalität im LNE-Arm signifikant höher [20].

OP-Qualität in Deutschland

Seit 2004 untersucht die AGO-Studien-gruppe Qualitätssicherung OVAR (QS-Ovar) in regelmäßigen Abständen die Therapiequalität in Deutschland [21]. Diese repräsentativen Daten belegen für Patientinnen mit fortgeschrittenem OC (FIGO III/IV) zwischen den Jahren 2004 und 2016 eine deutlich gestiegene Rate an makroskopischen Komplettresektionen von 33% im Jahr 2004 auf 51% in

2016. Entsprechend verbesserte sich in diesem Zeitraum das mediane PFS von 12,7 auf 20,7 Monate (Abb. 5) [21].

Adjuvante Chemotherapie in der Erstlinie

Bei der Chemotherapie gilt für die Stadien II-IV die intravenöse Gabe von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (AUC 5/175mg/m²) im 3-wöchentlichen Intervall seit Jahren als Gold-Standard [4]. Im Vergleich zu Cisplatin erwies sich Carboplatin als ebenso wirksam bei besserer Verträglichkeit [22, 23]. Studien zur Verbesserung dieses Regimes – etwa durch die dosisdichte oder intraperitoneale Gabe – zeigten letztlich keine Überlegenheit gegenüber dem Standard [24, 25].

Eine große Herausforderung stellt die Behandlung von älteren, häufig fragilen Patientinnen dar, da hier die potenziell hohe Toxizität gegenüber einer möglichen Unterversorgung durch Gabe einer suboptimalen Therapie abgewogen werden muss. In der randomisierten EWOC-1-Studie wurde bei 120 Frauen > 70 Jahre mit primärem fortgeschrittenem OC u.a. eine Carboplatin-Monotherapie mit dem Standard Carboplatin/Paclitaxel verglichen [26]. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil sich auch bei älteren, vulnerablen Patientinnen (geriatischer Vulnerabilitätsscore > 3) zeigte, dass die Doblette zu einem signifikant längeren Überleben geführt hatte.

Hohes Alter und Gebrechlichkeit

Wichtig ist es, einer Patientin nicht allein aufgrund eines hohen Alters Therapieoptionen vorzuenthalten, sondern bei der Therapiewahl biologisches Alter und Gebrechlichkeit mit zu berücksichtigen. Das „G-8 geriatric screening tool“ ermöglicht beispielsweise eine Identifikation gebrechlicher Patientinnen, die einem ausführlicheren geriatrischen Assessment zugeführt werden sollten [27]. In einer retrospektiven Studie mit 116 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass eine Einstufung als gebrechliche Patientin mittels des G8-Scores signifikant mit dem PFS korrelierte. Ein präoperatives geriatrisches Assessment ist deshalb sinnvoll, um Patientinnen, die in diese Gruppe fallen, entweder mit onkogeriatrischer Unterstützung besser auf die Primäroperation vorbereiten zu können oder bei sehr hoher Fragilität gegebenenfalls auf eine Operation zu verzichten [28].

Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie spielt in Deutschland bei der Therapie des fortgeschrittenen OC eine untergeordnete Rolle. Die klare Empfehlung zur Primäroperation mit anschließender adjuvanter Chemotherapie beruht auf den Ergebnissen mehrerer Phase-III-Studien, darunter eine Studie mit 670 Patientinnen mit fortgeschrittenem OC im Stadium IIIC oder IV [29]. Obwohl in der Gruppe der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie die Rate an makroskopischen Komplettresektionen signifikant höher war, unterschied sich das OS zwischen beiden Armen nicht. Zu kritisieren ist die vergleichsweise niedrige Rate an R0-Resektionen von 19% in der primär operierten Gruppe. Subgruppenanalysen zeigten jedoch, dass eine makroskopische Tumorfreiheit nach Primär-OP mit einem deutlich längeren Überleben verbunden war, als nach einer Intervalloperation [4].

Im Rahmen der laufenden, randomisierten TRUST/AGO-OVAR 19-Studie wird derzeit an spezialisierten Zentren mit hohen Operationsstandards der optimale Zeitpunkt der Operation bei Patientinnen mit operablem OC (FIGO IIIB/IV) untersucht [30]. Dabei

Operative Maßnahmen beim OC FIGO IIB-IV

Längslaparotomie

Netzresektion infragastrisch unter Mitnahme der milznahen Anteile und Exploration der Bursa omentalis

Adnektomie beidseits mit hohem Absetzen der Ovarialgefäße, Hysterektomie

Resektion des befallenen (parietalen) Peritoneums einschließlich des Zwerchfellperitoneums (Deperitonealisierung)

Resektion infiltrierter Dünn- und Dickdarmanteile

Oberbaucheingriffe, wenn hierdurch eine komplette Tumorsektion erzielt werden kann

Appendektomie nur bei makroskopischem Befall

Keine systematische Lymphonodektomie bei in Bildgebung und makroskopisch unauffälligen LK

Tab. 1: Operative Maßnahmen beim OC FIGO IIB-IV (nach aktuellen Empfehlungen der AGO-Kommission Ovar und [15]). LK=Lymphknoten

wird nach Randomisierung die primäre Debulking-Operation, gefolgt von einer Standard-Chemotherapie mit einer Intervall-Operation nach 3 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von 3 weiteren Chemotherapie-Zyklen verglichen.

Erhaltungstherapie

Mit der Einführung des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab vor etwa 10 Jahren stand erstmals eine Option der Erhaltungstherapie für Frauen mit fortgeschrittenem Ovariakarzinom zur Verfügung [31]. Nach bahnbrechenden Ergebnissen der PARPi Olaparib, Niraparib und Rucaparib in der Rezidivsituation rückten die PARPi Olaparib und Niraparib in die Erstlinie vor [32-36].

Erhaltungstherapie mit Bevacizumab

Der Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) gerichtet ist und die Bildung neuer Blutgefäße hemmt. In zwei großen Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem OC geprüft [37, 39].

In der AGO-OVAR 11/ICON 7-Studie erhielten Patientinnen mit fortgeschrittenem OC nach Primäroperation

entweder nur eine Standardchemotherapie bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel oder zusätzlich Bevacizumab (7,5 mg/kg q3w) und anschließend eine Bevacizumab-Monotherapie über weitere 12 Zyklen [37]. Die Hinzunahme von Bevacizumab führte zu einem signifikant verlängerten PFS um 2,4 Monate (19,8 vs. 17,4 Monate; HR=0,87). Eine Verlängerung des OS zeigte sich jedoch nur für die Subgruppe der Hochrisiko-Patientinnen (FIGO IV oder Tumorrest > 1 cm) [38].

Vergleichbare Resultate ergab die dreiarmlige, amerikanische Studie GOG-218, in der die Patientinnen zu ihrer Standard-Chemotherapie entweder Placebo oder Bevacizumab (15 mg/kg q3w) erhielten, bei Letzteren gefolgt von einer Placebo- oder einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie über insgesamt 15 Monate [39]. In dieser Studie fand sich gegenüber der Standard-Chemotherapie ein PFS-Vorteil für die Behandlung mit zusätzlicher Bevacizumab-Erhaltungstherapie, hingegen kein signifikanter Benefit für die Dreierkombination ohne Erhaltung (14,1 vs. 10,3 Monate).

Auf Basis dieser Daten wurde Bevacizumab für die Primärtherapie bei fortgeschrittenem Tumorstadium (IIIB-IV) in einer Dosierung von 15 mg/kg q3w über insgesamt 15 Monate zugelassen und wird auch in den aktuellen Leitlinien als eine Option der Erhaltungstherapie empfohlen [4]. Eine Verlängerung der

Bevacizumab-Therapie auf insgesamt 30 Monate brachte laut der jüngst vorgestellten BOOST-Studie keinen zusätzlichen Nutzen [40]. Derzeit ist der Antikörper nur für den einmaligen Einsatz im Verlauf der Erkrankung – entweder in der Primärsituation oder im Rezidiv – zugelassen [31].

Hauptnebenwirkungen der Bevacizumab-Therapie sind eine behandlungsbedürftige Hypertonie in 20% der Fälle, ein erhöhtes Blutungsrisiko und Wundheilungsstörungen [31]. Auch thromboembolische Ereignisse traten in den Bevacizumab-Armen häufiger auf als in den Vergleichsgruppen. Kontraindikationen einer antiangiogenetischen Erhaltungstherapie sind thromboembolische Ereignisse, unkontrollierte Hypertonie, schwere Blutungen, gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung sowie ein nephrotisches Syndrom. Da Bevacizumab die Wundheilung beeinträchtigen kann, sollte die Behandlung frühestens 28 Tage nach der Primäroperation bzw. nach Abheilung der Operationswunde begonnen werden [31].

Wirkmechanismus der PARPi

Die Poly[ADP-Ribose]-Polymerasen 1/2 (PARP1/2) spielen eine zentrale Rolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen (Abb. 3) [12]. Werden sie durch PARPi gehemmt, ist die Zelle nicht mehr in der Lage, Einzelstrangbrüche zu reparieren und es entstehen

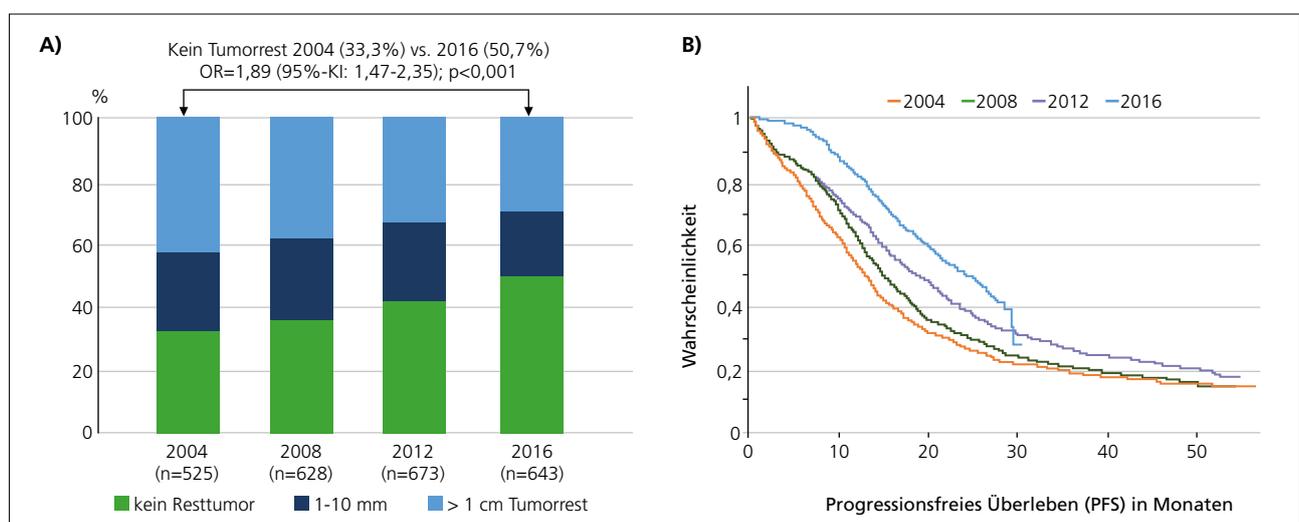


Abb. 5: Ergebnisse der Qualitätssicherung OVAR in Deutschland. OP-Qualität (A) und PFS (B) in den QS-Ovar Kohorten 2004, 2008, 2012 und 2016 (mod. nach [21]).

bei der Replikation Doppelstrangbrüche, die die Zelle im Normalfall mittels der HR präzise zu reparieren vermag. Bei der Hemmung der PARP-Enzyme verfolgt man das Konzept der „synthetischen Letalität“ [12]. Dieses besagt, dass zwei genetische Läsionen, wenn sie einzeln auftreten, für eine Zelle nicht tödlich sind, sondern erst wenn beide in derselben Zelle auftreten. So erklärt man sich, dass Zellen mit einer HRD empfindlicher gegenüber einer PARP-Inhibition reagieren, als solche ohne HRD. Zusätzlich gibt es Daten, die für die PARPi zusätzliche Wirkmechanismen jenseits der DNA-Reparatursignalwege nahelegen, was die Wirksamkeit bei Tumoren ohne HRD erklärt [41]. Zu diesen Wirkmechanismen gehört das PARP-Trapping, d.h. eine irreversible Komplexbildung der PARP-Enzyme mit der DNA, welche bei der Replikation der Zellen zu einer Akkumulation von Doppelstrangbrüchen und letztlich zum Zelltod führt [42]. Weitere Mechanismen umfassen die Stimulation des Immunsystems und die Reduktion der Ribosomenbiogenese, welche letztlich eine verringerte Zellteilungsrate zur Folge hat [43, 44].

Erhaltungstherapie mit PARPi in der Primärsituation

In der SOLO-1-Studie erhielten Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem OC und Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie entweder Olaparib oder Placebo über max. 2 Jahre

[45]. Voraussetzung für die Studienteilnahme war der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation (Keimbahn oder somatisch). Dabei zeigte sich, dass die Erhaltungstherapie mit dem PARPi das Risiko für einen Krankheitsprogress um 70% reduzierte ($p < 0,001$). Das 3-Jahres-PFS lag mit 60% im Vergleich zu 27% in der Gruppe ohne Erhaltungstherapie mehr als doppelt so hoch [45].

In der PAOLA-1-Studie wurde die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab mit oder ohne den PARPi Olaparib unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus untersucht [46]. Auch in dieser Studie führte die Hinzunahme von Olaparib zur Bevacizumab-Erhaltungstherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS. Allerdings bestand dieser Überlebensvorteil nur bei Patientinnen mit HRD-positivem Tumor (*BRCA*-mutiert oder nicht mutiert). In diesen Subgruppen verringerte die Hinzunahme von Olaparib das Risiko für eine Krankheitsprogression um 69% (*BRCA*-mutiert) bzw. 67% (HRD-positiv) [46].

Die PRIMA-Studie zeigte für Niraparib ein signifikant längeres PFS im Vergleich zu Placebo für das Gesamtkollektiv unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus [47]. Auch wenn die PFS-Verbesserung unter den HRD-positiven Patientinnen höher war (21,9 vs. 10,4 Monate), profitierten auch Patientinnen ohne HRD von der Niraparib-Erhaltung [47]. Die finalen Gesamtüberlebensdaten zu diesen drei Studien stehen derzeit noch aus.

Tabelle 2 fasst die Daten aus den drei PARPi-Zulassungsstudien übersichtlich zusammen. Beim Vergleich der Patientinnencharakteristika wird deutlich, dass die drei Studien Patientinnenpopulationen mit sehr unterschiedlichen Risikopotenzialen einschlossen. So ist das Rezidivrisiko in der PRIMA-Studie mit dem höchsten Anteil an Patientinnen in Stadium IV, vorhandenem Tumorrest als Einschlusskriterium und dem geringsten Anteil an Patientinnen, die sich zu Beginn der Erhaltungstherapie in Remission befanden, höher als in der PAOLA-1-Studie [46, 47]. Daher sind Vergleiche der PFS-Daten wissenschaftlich nicht sinnvoll.

Therapiemanagement der PARPi

In diesen Zulassungsstudien war die Rate an unerwünschten Ereignissen vom Schweregrad ≥ 3 in den PARPi-Armen jeweils höher als in den Vergleichsarmen [45-47]. Die Hauptnebenwirkungen waren bei allen PARPi hämatologische Toxizitäten wie Anämie und Neutropenie [45-47] und insbesondere bei Niraparib Thrombozytopenien (Grad ≥ 3 : 29%) [47]. Daher wird in der Anfangsphase eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes empfohlen. Olaparib führte bei Kombination mit Bevacizumab nicht zu einer Zunahme der Bevacizumab-bedingten Nebenwirkungen [46]. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Fatigue traten unter den PARPi häufig auf, waren jedoch überwiegend vom Grad 1/2 [45-47]. Bei den PARPi besteht die Möglichkeit, die Therapie beim Auftreten von Nebenwirkungen zu pausieren und die Dosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation anzupassen [35, 36]. Ein aufmerksames Monitoring der Patientin und ein adäquates Therapiemanagement kann deshalb entscheidend dazu beitragen, den Therapieerfolg zu verbessern und die Toxizität zu reduzieren.

Wahl der Erhaltungstherapie

Bei der Auswahl einer geeigneten Erhaltungstherapie für die individuelle Patientin ist die Zulassungssituation der verfügbaren Substanzen zu berücksichtigen: Während Olaparib in der Erstlinie nur bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation oder in Kombination mit Bevacizumab

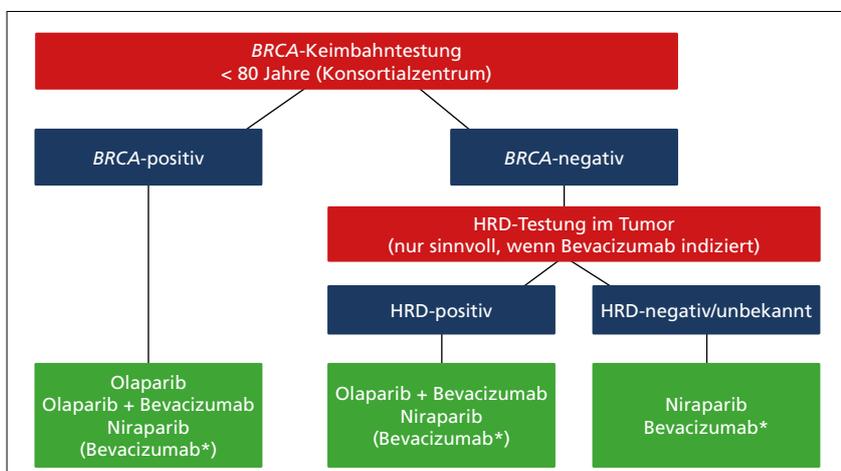


Abb. 6: Teststrategie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem OC (< 80 Jahre).

*Bevacizumab ist unabhängig vom Biomarkerstatus zugelassen. Bei Patientinnen mit *BRCA*mut oder HRD ist bevorzugt ein PARP-Inhibitor einzusetzen.

bei nachgewiesener HRD eingesetzt werden darf, kann Niraparib unabhängig vom Vorliegen einer genetischen Instabilität verabreicht werden [35, 36].

Das Wissen über das Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation bzw. einer HRD ist für eine angemessene Therapieplanung und Prognosestellung inzwischen unabdingbar und sollte frühzeitig in die Planung der Erstlinientherapie mit einbezogen werden. Wir schlagen hier eine Teststrategie vor, bei der sich abhängig vom Ergebnis des genetischen Tests auf eine Keimbahn-*BRCA*-Mutation nur bei einem negativen Ergebnis die HRD-Testung anschließt (Abb. 6).

Bei *BRCA*-mutierten oder HRD-positiven Tumoren sollte ein PARPi eingesetzt werden (Olaparib-Monotherapie nur bei *BRC*Amut oder Niraparib). Bei

entsprechender Eignung der Patientin ist auch die Kombination Olaparib + Bevacizumab eine Option. Bei negativer HRD-Testung können Niraparib oder Bevacizumab eingesetzt werden. Ob die Hinzunahme von Bevacizumab zu einem PARPi tatsächlich einen Nutzen bringt, wird die AGO-Ovar 28-Studie untersucht. Anders als die PAOLA-1-Studie vergleicht diese eine Kombinationstherapie aus dem PARPi Niraparib + Bevacizumab mit der PARPi-Monotherapie im Kontrollarm [49].

Nachsorge

Da sich inzwischen in vielen Fällen an die Primärtherapie eine Erhaltungsphase anschließt, hat sich der Übergang von der Therapie zur Nachsorgephase verschoben und ist nicht mehr klar abgrenzbar. In der Nachsorgephase

beginnt für die Patientinnen häufig erst die intensivere Auseinandersetzung mit der eigenen Prognose und der Angst vor dem Rezidiv [50]. Damit rücken das Nebenwirkungsmanagement sowie die Bearbeitung von Rezidivängsten und psychosozialer Faktoren, wie der Frühberentung und der finanziellen Absicherung, in den Fokus der Betroffenen und Betreuenden. Der umfassende Bedarf an Nachsorge erfordert von den betreuenden Ärzt:innen große Erfahrung, eine hohe kommunikative Kompetenz und Einfühlungsvermögen. Für Patientinnen unter Erhaltungstherapie erweitert sich die Nachsorge um ein regelmäßiges Therapiemonitoring.

Grundsätzlich sieht die leitliniengerechte Nachsorge eine „symptomorientierte Nachsorge“ vor, da eine frühzeitige Therapieeinleitung beispielsweise aufgrund steigender Tumormarkernwerte die Prognose in der Rezidivsituation nicht verbesserte [51, 52].

Die ärztlichen Kontrollen der Nachsorge umfassen in der adjuvanten Situation nach abgeschlossener Primärtherapie in den ersten 3 Jahren ein 3-monatiges Intervall, für die folgenden 2 Jahre ist eine halbjährliche Untersuchung vorgesehen [4]. Nach Abschluss der ersten 5 Jahre zählen die Frauen zur Gruppe der Langzeitüberlebenden. Ihnen wird dennoch eine lebenslange halbjährliche bzw. jährliche ärztliche Nachsorgeuntersuchung empfohlen (Tab. 3).

Bei diesen Terminen sollte jeweils eine detaillierte Anamnese, insbesondere hinsichtlich abdominaler Beschwerden, respiratorischer Einschränkungen und Körpergewichtsveränderungen erhoben werden [4]. Zudem sollten eine allgemeine körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung, eine rektale Untersuchung sowie eine Vaginalsonographie mit orientierender abdominaler Sonographie erfolgen. Eine weiterführende Diagnostik wird nur bei Verdacht auf ein Rezidiv empfohlen.

Von der Nachsorge ist das Therapiemonitoring unter Erhaltungstherapie klar abzugrenzen, das nach aktueller S3-Leitlinie die Bestimmung von Tumormarkern und Bildgebung alle 3-6 Monate empfiehlt.

	SOLO-1 (n=391)	PAOLA-1/ENGOT-OV25 (n=806)	PRIMA/ENGOT-OV26 (n=733)
Behandlungsregime	Olaparib vs. Pbo	Olaparib + Bev vs. Pbo + Bev	Niraparib vs. Pbo
Dauer der Erhaltung	bis zu 24 Mo	Bev bis zu 15 Mo Olaparib bis zu 24 Mo	bis zu 36 Mo
Randomisierung	2:1	2:1	2:1
Patientencharakteristika			
<i>BRCA</i> -mutiert	100%	30%	31%
Stadium IV	15%	30%	35%
NED oder CR nach vorheriger CTx	82%	74%	69%
Primär-OP	63%	51%	32%
RO	47%	30%	ausgeschlossen (FIGO III)
PFS (gesamt)			
Median (Monate)	-	22,1 vs. 16,6	13,8 vs. 8,2
HR (95%-KI)	-	0,59 (0,49-0,72)	0,62 (0,50-0,76)
PFS <i>BRCA</i>-mutiert	(n=391)	(n=237)	(n=223)
Median (Monate)	NR* vs. 13,8	37,2 vs. 21,7	22,1 vs. 10,9
HR (95%-KI)	0,30 (0,23-0,41)	0,31 (0,20-0,47)	0,40 (0,27-0,62)
PFS HRD-positiv (<i>BRC</i>Amut und <i>BRC</i>Awt)		(n=387)	(n=373)
Median (Monate)	-	37,2 vs. 17,7	21,9 vs. 10,4
HR (95%-KI)	-	0,33 (0,25-0,45)	0,43 (0,31-0,59)
PFS HRD-negativ**		(n=277)	(n=249)
Median (Monate)	-	16,6 vs. 16,2	8,1 vs. 5,4
HR (95%-KI)	-	1,00 (0,75-1,35)	0,68 (0,49-0,94)

Tab. 2: Phase-III-Studien zur Erhaltungstherapie mit PARPi [45-48, 55].

*Follow-up 41 Monate, **Subgruppenanalysen waren für den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds nicht gepowert, Bev=Bevacizumab, CR=komplette Remission, CTx=Chemotherapie, HR=Hazard Ratio, HRD=Homologe Rekombinationsdefizienz, KI=Konfidenzintervall, Mo=Monate, NED=no evidence of disease, NR=nicht erreicht, Pbo=Placebo, PFS=progressionsfreies Überleben, PR=partielle Remission, RO=makroskopisch tumorfrei

Den Langzeit-Auswirkungen der Therapie auf die Lebensqualität (z.B. funktionelle Einschränkungen, Fatigue-Syndrom) und die psychosoziale Situation (u.a. kognitive Einschränkungen, Angst) der Betroffenen sollte bei den Nachsorgeterminen ein adäquater Platz eingeräumt werden [50]. Dazu gehören auch Einschränkungen der Sexualität, die für die Betroffenen eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität, ihres Selbstwertgefühls und der Zufriedenheit in der Partnerschaft zur Folge haben können. Daher sollten mögliche therapieinduzierte Nebenwirkungen auf die sexuelle Funktion und Fertilität bereits vor Therapiebeginn mit jeder Patientin besprochen werden [53]. Auch

salutogenetische und ganzheitliche Ansätze, wie Ernährung, körperliche Aktivität, Stressreduktion, sollten Teil der Beratungen sein.

Ausblick

Obwohl die Ergebnisse der großen PARPi-Studien sehr vielversprechend sind, bleiben zahlreiche Fragen offen. Dies betrifft beispielsweise die Sequenz und Kombinierbarkeit der verschiedenen Therapeutika, die Patientinnenauswahl, die Identifikation geeigneter Biomarker und den erneuten Einsatz. Erste Hinweise darauf, dass Patientinnen, die bereits in früherer Therapielinie einen PARPi erhalten hatten, von einer weiteren PARPi-Erhaltungstherapie

profitieren könnten, lieferte die auf dem ESMO-Kongress 2021 vorgestellte OReO/ENGOT Ov-38-Studie [56].

Viele dieser Fragen sind auch für Bevacizumab nicht abschließend geklärt. Hinsichtlich einer Re-Therapie (Bev nach Bev) belegen die Ergebnisse der MITO-16B-Studie, dass in der Rezidivsituation eine erneute Bevacizumab-Behandlung das PFS verlängern kann [54]. Gleichwohl ist der Antikörper derzeit nur für den einmaligen Einsatz im Verlauf der Erkrankung zugelassen.

Eine Reihe von antiangiogenetisch wirkenden Substanzen, weitere PARPi und auch Wirkstoffe gegen neue Zielstrukturen, von denen einige an den DNA-Reparatursystemen beteiligt sind, befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung. Auch wenn für immuntherapeutische Ansätze als Monotherapien bisher keine überzeugenden Ergebnisse gezeigt wurden, laufen derzeit mehrere großangelegte Studien zur Kombination von verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren mit chemotherapeutischem Backbone, Bevacizumab und/oder PARPi. Daher ist zu erwarten, dass sich die Überlebensrate und -dauer von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Zukunft durch die Entwicklung neuer, effektiver Therapien weiter verbessern werden.

Untersuchung	1.-3. Jahr	4.-5. Jahr	Therapiemonitoring bei Erhaltungstherapie
Anamnese	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 3 Monate
Klinische Untersuchung	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 3 Monate
Vaginalultraschall	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 3 Monate
Mammadiagnostik	zweijährlich	zweijährlich	zweijährlich
Tumormarker	nicht routinemäßig	nicht routinemäßig	alle 3 Monate
Sonstige Bildgebung	bei klinischem Verdacht	bei klinischem Verdacht	alle 3-6 Monate bei Symptomen/klinischem Verdacht
Ab dem 6. Jahr: regelmäßige halbjährliche bis jährliche Kontrolle			

Tab. 3: Nachsorgeplan nach einer Ovarialkarzinom-Erkrankung (mod. nach [4]).

ABSTRACT

Prof. Dr. Annette Hasenburg, Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Unimedizin Mainz.

Ovarian cancer, although comparatively rare, is associated with a high mortality rate, as diagnosis usually occurs only at advanced stages. Effective screening methods are still lacking. The disease consists of distinct subtypes with different pathogenesis, morphology, and prognosis. More than 25% of these tumours harbor mutations in specific risk genes, mainly in *BRCA1/2* (appr. 20%). Thus, early genetic testing is essential in all patients < 80 years. The standard of care for primary advanced ovarian cancer consists of resection of the tumor as completely as possible, adjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel followed by maintenance therapy with a PARP inhibitor and/or bevacizumab. In particular, the approval of PARP inhibitors has expanded the therapeutic landscape of primary advanced ovarian cancer and improved the prognosis of affected individuals. This has significantly increased the requirements with regard to therapy planning and early testing of potentially eligible patients. Due to the therapy-associated morbidity on the one hand and the increased life expectancy as a result of the new therapy options on the other hand, aftercare following primary therapy is of high relevance.

Keywords: Ovarian cancer, first-line therapy, maintenance therapy

Interessenskonflikte: Die Autorin gibt Honorare für Vorträge und Beratungsleistung folgender Firmen an: AstraZeneca, Celgene, Clovis Oncology, GSK, LEO Pharma, MedConcept GmbH, Medicultus GmbH, Med update GmbH, MSD, Pfizer, PharmaMar, Promedica GmbH, Roche Pharma AG, Softconsult, Streamedup! GmbH.

Die Autorin dankt Frau Dr. Heike von Krempelhuber für die Hilfe beim Erstellen des Manuskriptes.

Die Realisierung dieser CME wurde von der Firma GlaxoSmithKline unterstützt.

AUTORIN

**Prof. Dr. med.
Annette Hasenburg**

Klinik und Poliklinik für
Geburtshilfe und
Frauengesundheit
Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Tel.: 06131/17-7311

E-Mail: annette.hasenburg@unimedizin-mainz.de



Literatur

1. Robert Koch-Institut, 2019; <https://edoc.rki.de/handle/176904/6012.3>. Abgerufen am: 22.09.2021.
2. Buttmann-Schweiger N, et al. *Onkologe* 2019; 25:92-8.
3. Torre LA, et al. *CA Cancer J Clin* 2018;68:284-96.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. Abgerufen am: 15.10.2021.
5. Giornelli GH. *SpringerPlus* 2016;5(1):1197.
6. Ledermann JA, et al. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6):vi24-vi32.
7. Reid BM, et al. *Cancer Biol Med* 2017;14(1):9-32.
8. Rose PG, et al. In: Bieber EJ, et al. eds. *Clinical Gynecology*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2015:790-812.
9. Harter P, et al. *Gynecol Oncol* 2016;140(3): 443-9.
10. Speiser D, et al. *Onkologe* 2019;25:107-13.
11. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2011;474(7353):609-15.
12. Mittica G, et al. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2018;13(4):392-410.
13. Lord CJ, et al. *Nature* 2012;481(7381):287-94.
14. Konecny GE, et al. *Br J Cancer* 2016;115(10): 1157-73.
15. Burges A, et al. *Dt Ärzteblatt* 2011;108(38): 635-41.
16. Dt. Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs 2020; <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>. Abgerufen am: 22.09.2021.
17. <https://myriad-oncology.com/mychoice-cdx/>. Abgerufen am: 22.09.2021.
18. du Bois A, et al. *Cancer* 2009;115(6):1234-44.
19. Sehouli J, et al. *Onkologe* 2019;25:123-30.
20. Harter P, et al. *N Engl J Med* 2019;380(9):822-32.
21. Harter P, et al. *Frauenarzt* 2020;61(3):182-8.
22. du Bois A, et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17):1320-9.
23. Ozols RF, et al. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-200.
24. Katsumata N, et al. *Lancet* 2009;374(9698): 1331-8.
25. Walker JL, et al. *J Clin Oncol* 2019;37(16): 1380-90.
26. Falandry C, et al. *JAMA Oncol* 2021;7(6):853-61.
27. Bellera C, et al. *Ann Oncol* 2012;23(8):2166-72.
28. Anic K, et al. submitted to *Gerontology (Karger)*
29. Vergote I, et al. *N Engl J Med* 2010;363(10): 943-53.
30. Reuss A, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29(8):1327-31.
31. Fachinformation Avastin (Bevacizumab); Stand Januar 2021.
32. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol* 2017; 18(9):1274-84.
33. Mirza MR, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(22):2154-64.
34. Coleman RL, et al. *Lancet* 2017;390(10106): 1949-61.
35. Fachinformation Lynparza (Olaparib), Stand Februar 2021.
36. Fachinformation Zejula (Niraparib), Stand Juli 2021.
37. Perren TJ, et al. *N Engl J Med* 2011;365(26): 2484-96.
38. Oza AM, et al. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928-36.
39. Burger RA, et al. *N Engl J Med* 2011;365(26): 2473-83.
40. Pfisterer J, et al. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):5501.
41. Kim DS, et al. *Exp Mol Med* 2021;53(1):42-51.
42. Murai J, et al. *Cancer Res* 2012;72(21):5588-99.
43. Kim DS, et al. *Mol Cell* 2019;75(6):1270-85.e14.
44. Wang Z, et al. *Sci Rep* 2019;9(1):1853.
45. Moore K, et al. *N Engl J Med* 2018;379(26): 2495-505.
46. Ray-Coquard I, et al. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2416-28.
47. González-Martín A, et al. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2391-402.
48. Mirza MR, et al. *Ann Oncol* 2020;31(9):1148-59.
49. [Clinicaltrials.gov. NCT05009082 \(AGO-Ovar 28\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05009082).
50. Almstedt K, et al. *Onkologe* 2019;25:145-50.
51. Kew F, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD006119.
52. Rustin GJ. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 8): viii45-viii8.
53. Hasenburger A, et al. *Gynäkologe* 2017;50: 333-8.
54. Pignata S, et al. *J Clin Oncol* 2017;35(29): 3347-53.
55. O'Ceirbhail R, et al. Poster #113 presented at the Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting 2021.
56. Pujade-Lauraine E, et al. Oral presentation at the congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), virtual congress, 16.-21. Sept 2021



In Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bieten wir Ihnen online kostenlos zertifizierte Themen zur Weiterbildung an. Sie erhalten **3 Punkte**, wenn Sie mind. **70%** der Fragen richtig beantworten. Die Teilnahme ist ab **16.11.2021 für 1 Jahr** möglich. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit richtig. Sie erreichen uns bei Fragen per E-Mail unter: cme@journalonko.de.

1. Welche Aussage trifft zu? Das 5-Jahres-Überleben mit Ovarialkarzinom (OC) im FIGO Stadium III lag vor Einführung der PARP-Inhibitoren bei...
 - a) 89%
 - b) 77%
 - c) 56%
 - d) 41%
 - e) 17%
2. Welcher Tumor-Subtyp ist der häufigste unter den OC?
 - a) low-grade serös
 - b) high-grade serös
 - c) muzinös
 - d) klarzellig
 - e) endometrioid
3. Welches Merkmal ist bei ca. der Hälfte aller high-grade serösen OC nachweisbar?
 - a) *BRCA1/2*-Mutation
 - b) *KRAS*-Mutation
 - c) Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)
 - d) *HER2*-Mutation
 - e) *PARP*-Amplifikation
4. Welche Aussage ist nicht korrekt?
 - a) Symptome treten beim OC häufig erst im Spätstadium auf.
 - b) Zu den ersten diagnostischen Maßnahmen bei Verdacht auf ein OC gehört u.a. eine Transvaginalsonographie.
 - c) Die Computer- oder Magnetresonanztomographie ist zur Diagnosesicherung zwingend erforderlich.
 - d) Die endgültige Diagnose erfolgt im Rahmen der Primäroperation.
 - e) Ein generelles Screening wird derzeit nicht empfohlen.
5. Welche Aussage ist nicht korrekt?
 - a) Die Prognose wird wesentlich durch den postoperativen Tumorrest bestimmt.
 - b) Das komplette Staging ist dem inkompletten in Bezug auf das Überleben vergleichbar.
 - c) Bei fortgeschrittenem OC sollte bei klinisch unauffälligen Lymphknoten auf eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie verzichtet werden.
 - d) Derzeit wird die primäre Operation gefolgt von einer Chemotherapie empfohlen.
 - e) In den letzten 20 Jahren ist in Deutschland die Rate an makroskopischen Komplettresektionen deutlich gestiegen.
6. Welche Therapieoption ist derzeit beim fortgeschrittenen OC nicht empfohlen?
 - a) Operation
 - b) Chemotherapie
 - c) Angiogenesehemmung
 - d) PARP-Inhibitor
 - e) Checkpoint-Inhibitor
7. Welche Chemotherapie gilt derzeit als Standard bei der Behandlung des fortgeschrittenen OC in der Erstlinie?
 - a) Carboplatin-Monotherapie
 - b) Cisplatin/Paclitaxel
 - c) Carboplatin/Paclitaxel
 - d) Cisplatin/Docetaxel
 - e) Carboplatin/liposomales Doxorubicin
8. Welche Aussage ist nicht korrekt?
 - a) Eine Erhaltungstherapie ist nur bei Hochrisiko-Patientinnen mit Tumorrest > 10 mm indiziert.
 - b) Die Erstlinien-Erhaltung mit Bevacizumab führte in Studien zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 2-3 Monate.
 - c) In der SOLO-1-Studie beträgt das mediane PFS im Olaparib-Arm mehr als 40 Monate.
 - d) In der PAOLA-Studie mit Olaparib und Bevacizumab war das mediane PFS in der Gruppe der HRD-negativen Patientinnen in beiden Gruppen gleich.
 - e) Die PRIMA-Studie zeigte für alle mit Niraparib behandelten Subgruppen ein längeres PFS als in den Vergleichsgruppen ohne Niraparib.
9. Bis zu welchem Alter ist eine Keimbahntestung bei Patientinnen mit OC indiziert?
 - a) für jedes Alter
 - b) für jedes Alter, nur wenn Nachkommen vorhanden sind
 - c) bis zum 60. Lebensjahr
 - d) bis zum 70. Lebensjahr
 - e) bis zum 80. Lebensjahr
10. Welche Untersuchung sollte/muss nicht routinemäßig bei der Nachsorge durchgeführt werden?
 - a) Anamnese
 - b) Klinische Untersuchung
 - c) Tumormarker-Bestimmung
 - d) Vaginalultraschall
 - e) Mammadiagnostik

