

Aus dem  
Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik

**Chemotherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms:  
Eine retrospektive Analyse im Patientinnenkollektiv  
der Universitäts-Frauenklinik Tübingen  
als Basis für das individuelle Patientinnengespräch**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Krainau, Nessrin Isabelle**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kommos  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. S. Aufderklamm

Tag der Disputation: 29.09.2023

# Inhaltverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Das Ovarialkarzinom.....	7
1.2. FIGO-Klassifikation .....	10
1.3. Systemische Chemotherapie des rezidierten Ovarialkarzinom.....	13
2. Zielsetzung.....	15
3. Material und Methoden.....	16
3.1. Patientinnenkollektiv .....	16
3.2. Datenerhebung und Erstellung der REDcap Datenbank.....	18
3.3. Datenerhebungsbogen.....	19
3.4. Speicherung und Aufbereitung des Datenmaterials .....	20
3.4. Statistische Auswertung des Datenmaterials .....	20
3.5. Allgemeine Definitionen .....	21
4. Ergebnisse .....	23
4.1. Auswertung des Patientinnenkollektivs .....	23
4.1.1. Alter bei Erstdiagnose.....	23
4.1.2. Anteil der Patientinnen mit/ohne Ovarialkarzinomrezidiv .....	23
4.1.3. FIGO-Stadium.....	24
4.1.4. Anzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv und Chemotherapie .....	25
4.1.5. Rezidive und Behandlungsort.....	27
4.1.6. Anzahl platin sensibler und platin resistenter Patientinnen pro Rezidiv .....	28

4.1.7. Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und Operationsergebnis bei Erstdiagnose .....	29
4.1.8. Rezidiv-freie Zeit .....	30
4.1.9. Chemotherapie-freie Zeit .....	32
4.1.10. Chemotherapie-freie Zeit nach Platinsensitivität .....	33
4.1.11. Chemotherapie und Chemotherapie-freie/Rezidiv-freie Zeit im ersten und zweiten Rezidiv .....	34
4.1.12. Verteilung von Mono- und Polychemotherapie nach Platinsensitivität .....	40
4.1.13. Carboplatin in der Rezidivtherapie .....	43
4.1.14. Gesamtüberleben .....	45
5. Diskussion .....	50
6. Zusammenfassung .....	60
7. Literaturverzeichnis .....	61
8. Erklärung zum Eigenanteil .....	67
9. Danksagungen .....	68

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Alter bei Erstdiagnose.....</i>	<i>22</i>
<i>Abb. 2: Prozentualer Anteil Patientinnen mit und ohne Rezidiv im jeweiligen Jahr .....</i>	<i>23</i>
<i>Abb. 3: Anzahl der Patientinnen pro Rezidiv an der UFK Tübingen.....</i>	<i>26</i>
<i>Abb. 4: Anzahl platinsensibler und platinresistenter Patientinnen pro Rezidiv...27</i>	
<i>Abb. 5.: Vergleich Dauer Chemotherapie und Chemotherapie-freie Zeit.....</i>	<i>32</i>
<i>Abb. 6: Chemotherapie-freie Zeit nach Platinsensitivität.....</i>	<i>33</i>
<i>Abb. 7: Mono- und Polychemotherapie stratifiziert nach Platinsensitivität.....</i>	<i>41</i>
<i>Abb. 8: Gesamtüberleben nach der letzten platinhaltigen Rezidiv-Therapie.....</i>	<i>43</i>
<i>Abb. 9: Gesamtüberleben nach Anzahl der Rezidive.....</i>	<i>44</i>
<i>Abb. 10: Gesamtüberleben in der Rezidivsituation nach FIGO-Stadium bei Erstdiagnose.....</i>	<i>46</i>
<i>Abb. 11: Gesamtüberleben in der Rezidivsituation nach Operationsergebnis in Erstlinientherapie.....</i>	<i>47</i>
<i>Abb. 12: Gesamtüberleben nach Operationsergebnis, ohne Operation und Operation unbekannt beim ersten Rezidiv.....</i>	<i>48</i>

## Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinom (1988 vs. 2014)</i> .....	10
<i>Tab. 2: FIGO-Stadium bei Erstdiagnose</i> .....	24
<i>Tab. 3: Anzahl Patientinnen pro Rezidiv</i> .....	25
<i>Tab. 4: Anzahl der Patientinnen mit/ohne Chemotherapie pro Rezidiv</i> .....	25
<i>Tab. 5: Zeit bis zum ersten Rezidiv in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und Operationsergebnis bei Erstdiagnose</i> .....	28
<i>Tab. 6: Rezidiv-freie Zeit</i> .....	29
<i>Tab. 7: Zeit zwischen 1. und 2. Rezidiv nach FIGO-Stadium</i> .....	30
<i>Tab. 8: Zeit zwischen 2. und 3. Rezidiv nach FIGO-Stadium</i> .....	30
<i>Tab. 9: Zeit zwischen 3. und 4. Rezidiv nach FIGO-Stadium</i> .....	30
<i>Tab. 10.: Chemotherapie-freie Zeit</i> .....	31
<i>Tab. 11: Chemotherapie-freie Zeit nach Platinsensitivität</i> .....	32
<i>Tab. 12: Therapie im ersten Rezidiv und Chemotherapie-freie Zeit</i> .....	35
<i>Tab. 13: Therapie im ersten Rezidiv und Rezidiv-freie Zeit</i> .....	36
<i>Tab. 14: Therapie im zweiten Rezidiv und Chemotherapie-freie Zeit</i> .....	37
<i>Tab. 15: Therapie im zweiten Rezidiv und Rezidiv-freie Zeit</i> .....	38
<i>Tab. 16: Verteilung von Mono- und Polychemotherapie nach Platinsensitivität im ersten Rezidiv</i> .....	40
<i>Tab. 17: Verteilung von Mono- und Polychemotherapie nach Platinsensitivität im zweiten Rezidiv</i> .....	40
<i>Tab. 18: Anzahl der Patientinnen mit platinhaltiger Therapie im jeweiligen Rezidiv</i> .....	42
<i>Tab. 19: Gesamtüberleben nach Anzahl der Rezidive</i> .....	45

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom stellte mit 7350 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2016, nach dem Mamma-, kolorektalen, Bronchial- und Endometriumkarzinom, die 5. häufigste, bösartige Erkrankung der Frau dar. [1–3] Mit 3,1% aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,2% aller Krebssterbefälle ist das Ovarialkarzinom damit nach dem Mammakarzinom die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. [1, 3, 4] Die Inzidenz und Mortalitätsrate steigen mit zunehmendem Lebensalter. In den meisten Fällen sind die betroffenen Patientinnen bei Erstdiagnose älter als 50 Jahre. [5] Das Lebenszeitrisiko jemals einen bösartigen Tumor an den Eierstöcken zu entwickeln liegt bei 1,5%. [3] Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei ca. 43% über allen Stadien. [3, 4]

Das Ovarialkarzinom stellt nicht nur eine Erkrankungsentität dar, sondern besteht aus einer heterogenen Gruppe von malignen epithelialen Tumoren, die sich als Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinome darstellen können. [6, 7] Histopathologisch unterscheidet man fünf häufige Typen des Ovarialkarzinoms: high-grade serös (HGSC), low-grade serös (LGSC), muzinös (MC), klarzellig (CCC) und endometrioid (EC). [3, 4, 8] Seröse low-grade Karzinome sind sehr gut differenziert und entwickeln sich aus gutartigen Zystadenomen. Im Gegensatz hierzu sind seröse high-grade Karzinome wenig differenziert und es war lange keine Vorläuferläsion bekannt. Mittlerweile wird das seröse tubare intraepitheliale Karzinom (STICS) als Ursprung des serösen high-grade Karzinoms angesehen. [3, 6] Weitere seltenere Typen sind u.a. das sero-muzinöse und das undifferenzierte Karzinom sowie der Maligne Müllersche Mischtumor. [3] Aufgrund der gleichen Genese sowie gleichen Histomorphologie werden das Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom nach WHO und FIGO gemeinsam klassifiziert. Der Tumorursprung wird in der Klassifikation über das

jeweilige Suffix angegeben (OV = Ovar, FT = Tube, P = Peritoneum, X = nicht bestimmbar). [3, 4]

Die Patientinnen haben zumeist unspezifische Symptome wie Völlegefühl, Bauchumfangszunahme, abdominale Schmerzen, ungewollte Gewichtsabnahme und Meteorismus, sodass eine frühzeitige Diagnose oft erschwert ist. [2] Ungefähr 75% der Fälle werden seit Jahrzehnten in einem fortgeschrittenen Stadium FIGO IIB-IV (Ausbreitung des Karzinoms im Becken bzw. im ganzen Abdomen, genauere Erläuterung zur FIGO-Klassifikation unter Punkt 1.2.) diagnostiziert. [2–4] Besteht der Verdacht auf eine Raumforderung des Ovars, so sollte primär eine gynäkologische Tast- und Spiegeluntersuchung sowie eine Transvaginalsonographie erfolgen. [4]

Risikofaktoren eines Ovarialkarzinoms sind Alter, frühe Menarche/späte Menopause bzw. Anwendung einer Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (Östrogen-, oder Östrogen-Gestagen-Therapie), BRCA-1/BRCA-2-Mutation und Adipositas. [2, 8] Ungefähr 10% der Ovarialkarzinome haben eine genetische Ursache. Derzeit beträgt schätzungsweise das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken bei Trägerinnen einer BRCA-1-Mutation 39%, bei Trägerinnen einer BRCA-2-Mutation 11-22%. [4] Seröse low-grade Karzinome werden mit einer BRAF- und KRAS-Mutation assoziiert, seröse high-grade Karzinome mit einer p53-Mutation. [3, 6]

Zu den protektiven Faktoren gehören Schwangerschaften, Stillen und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Bei Frauen, die für 5 – 9 Jahren orale Kontrazeptiva eingenommen haben, beträgt die Risikoreduktion ca. 35%, welche mit über die Jahre abnehmender Intensität für circa 30 Jahre persistiert. [8]

Im Allgemeinen beinhaltet die standardisierte Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms eine umfangreiche operative Therapie (Debulking-Operation) mit Längslaparotomie, Inspektion und Palpation des gesamten Abdomens (Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas,

Nieren, Omentum majus und minus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis Ileocoecalklappe inklusive Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Coecum bis zum Rectum, paraaortale Lymphknoten, pelvine Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus, Beckenperitoneum), Entnahme einer Peritonealzytologie, Biopsien aus allen auffälligen Stellen sowie systematische Peritonealbiopsien aus unauffälligen Bereichen (Douglas'schen Raum, Blasenperitoneum, Beckenwänden beidseits, parakolische Rinnen beidseits und Zwerchfellkuppen beidseits), Adnexextirpation beidseits und Hysterektomie. Die Omentektomie sollte mindestens infrakolisch erfolgen. Zudem erfolgt überwiegend bei low-grade Karzinomen eine systematische Lymphonodektomie, welche die Lymphknoten der Paraaortal-, Paracaval und Interaortocavalregion umfasst sowie Lymphknoten der Vasa iliaca communis, externa und interna sowie in der Fossa obturatoria und praesacral. Bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten soll beim high-grade Ovarialkarzinom auf eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie verzichtet werden, da bisher ein Überlebensvorteil prospektiv nicht nachgewiesen wurde und im Gegenteil mit einer erhöhten Komplikationsrate und Verschlechterung der 60-Tage Mortalität assoziiert ist. [3] Das Ziel der radikalen Primäroperation ist die makroskopisch vollständige Resektion des Karzinoms. Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, d.h. Befall des Mittel- und Oberbauches, kann eine Erweiterung der chirurgischen Resektion mit Darmteilresektion, Splenektomie und Deperitonealisierung des Zwerchfells den Erfolg einer kompletten Resektion des Tumors erhöhen und dadurch auch die Prognose verbessern.

Komplementiert wird die Erstlinientherapie (außer bei FIGO IA) durch eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> über sechs Zyklen alle drei Wochen. [2, 4] Bei bereits fortgeschrittenem Stadium kann parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12-15 Monate eine Antikörpertherapie mit Bevacizumab begonnen werden. [4]

Bei circa 80 % der Patientinnen mit einer Ovarialkarzinomdiagnose im fortgeschrittenen Stadium tritt während oder nach adjuvanter Chemotherapie mit

Carboplatin und Paclitaxel ein Rezidiv auf. [9] Zur Therapie des rezidierten Ovarialkarzinoms, worauf der Fokus dieser Arbeit liegt, wird in Punkt 1.3. umfangreicher eingegangen.

## 1.2. FIGO-Klassifikation

Mithilfe der FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) - Klassifikation wird das Ovarialkarzinom je nach Ausdehnung in vier verschiedene Stadien eingeteilt. Sie dient der Zuordnung von Tumoren und Patientinnen zu prognostisch einheitlichen Gruppen und ermöglicht so eine stadiengerechte Therapie des Ovarialkarzinoms. Im Jahr 2012 fand eine Überarbeitung der FIGO-Klassifikation statt, die im Jahr 2014 ihre Gültigkeit bekam. Das Patientenkollektiv dieser Arbeit bezieht sich auf den Zeitraum 2000 bis 2014, d.h. das hier zur Beurteilung der Ausbreitung des Karzinoms noch die alte FIGO-Klassifikation verwendet wurde.

Der Vollständigkeit halber werden im Folgenden die wichtigsten Änderungen der FIGO-Klassifikation beschrieben. Ein Unterschied der neuen zur alten Klassifikation ist die explizite Nennung der Tube als Ausgangspunkt eines Ovarialkarzinoms. Des Weiteren finden sich Änderungen in Stadium III und IV. Stadium IIIA bezieht sich nun auf einen lokalisierten Tumor, der auf das Becken oder die Peritonealhöhle beschränkt ist und eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung aufweist (früher als IIIC klassifiziert). Stadium IV wird aufgeteilt in IVA und IVB. Stadium IVA wird als maligner Pleuraerguss und Stadium IVB durch extraabdominale Metastasen, zu denen auch die inguinalen und mediastinalen Lymphknoten sowie die Nabelmetastasen zählen, definiert. [6]

Tab. 1: FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinom (1988 vs. 2014)

FIGO (1988)	FIGO (2014)
I: Tumor auf die Ovarien beschränkt	I: Tumor auf die Ovarien <b>oder Tuben</b> beschränkt
A: unilateral (Kapsel intakt), keine maligne Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie	A: unilateral (Kapsel intakt), keine maligne Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie
B: bilateral (Kapsel intakt), keine maligne Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie	B: bilateral (Kapsel intakt), keine maligne Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie
C: uni-u./o. bilateral, Kapselruptur, maligne Zellen in Aszites/Peritonealzytologie	C: uni-u./o. bilateral, Kapselruptur, maligne Zellen in Aszites/Peritonealzytologie
	IC1: intraoperative Kapselruptur
	IC2: präoperative Kapselruptur oder Tumor auf Ovar-/Tubenoberfläche
	IC3: maligne Zellen in Aszites/Peritonealzytologie
II: uni-u./o. bilateral mit Ausbreitung im kleinen Becken	II: uni-u./o. bilateral mit Ausbreitung im kleinen Becken <b>oder primäres Peritonealkarzinom</b>
A: Ausbreitung auf Uterus u./o. Tube keine malignen Zellen in Aszites/Peritonealzytologie	A: Ausbreitung auf Uterus u./o. Tube keine malignen Zellen in Aszites/Peritonealzytologie
B: Ausbreitung auf Beckenwand, Douglas u./o. Vagina, keine malignen Zellen in Aszites/Peritonealzytologie	B: Ausbreitung auf Beckenwand, Douglas u./o. Vagina, keine malignen Zellen in Aszites/Peritonealzytologie
C: IIA oder IIB mit malignen Zellen in Aszites/Peritonealzytologie	
III: Ausbreitung in Peritonealhöhle u./o. regionale Lymphknoten-	III: Ausbreitung in Peritonealhöhle oder primäres Peritonealkarzinom

metastasen	u./o. <b>retroperitoneale</b> Lymphknotenmetastasen
A: mikroskopischer Tumor außerhalb des kleinen Beckens	
	IIIA1: nur positive retroperitoneale Lymphknoten
	IIIA1(i): Metastasen bis 10 mm In größter Ausdehnung
	IIIA1(ii): Metastasen größer als 10 mm in größter Ausdehnung
	IIIA2: mikroskopisch nachgewiesene peritoneale Metastasen außerhalb des Beckens mit/ohne positive retroperitoneale Lymphknoten
B: makroskopischer Tumor außerhalb des kleinen Beckens < 2 cm	B: makroskopischer Tumor außerhalb des kleinen Beckens < 2 cm, mit/ohne positive retroperitoneale Lymphknoten
C: makroskopischer Tumor außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm u./o. regionale Lymphknotenmetastasen (pelvin, paraaortal, inguinal)	C: makroskopischer Tumor außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm u./o. regionale Lymphknotenmetastasen (pelvin, paraaortal, inguinal)
<b>IV:</b> Ausbreitung außerhalb der Peritonealhöhle	<b>IV:</b> Ausbreitung außerhalb der Peritonealhöhle
	IVA: Pleuraerguss mit positiver Zytologie
	IVB: parenchymatöse Metastasen und Metastasen in extra-abdominalen Organen

### 1.3. Systemische Chemotherapie des rezidierten Ovarialkarzinom

Circa 80 % der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome rezidivieren während oder nach der Erstliniensystemtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Im Gegensatz zur Erstlinientherapie ist die Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs noch längst nicht so standardisiert. [9] Hierbei kommt es darauf an, ob das Rezidiv als platinsensibel oder platinresistent gewertet werden kann. Die Platinsensitivität des Ovarialkarzinoms bestimmt Art und Ziel der Rezidivtherapie. Der Begriff der Platinsensitivität wurde ursprünglich nur für das erste Rezidiv (Zweitlinientherapie) definiert, wird jedoch heutzutage bis zum dritten Rezidiv (Viertlinientherapie) angewendet. [9] Beim platinsensitiven Rezidiv liegt der Fokus auf ein möglichst langes progressionsfreies Überleben. Das Ziel der Therapie beim platinresistenten Rezidiv ist eher die Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität. [10]

Als platinsensibel werden diejenigen Rezidive bezeichnet, die sechs Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Therapie rezidivieren. Das platinfreie Intervall muss mindestens sechs Monate betragen. Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv sind generell gute Kandidatinnen für eine erneute platinbasierte Chemotherapie. [11] Die Rezidive, die bereits innerhalb der ersten sechs Monate nach Vollendung einer platinhaltigen Therapie auftreten, werden als platinresistent bezeichnet. [12] In diesen Fällen erfolgt die Chemotherapie tendenziell eher durch ein platin-freies Regime. Die Diagnose eines Rezidivs oder einer Progression kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden. [4] Teilweise wird das Ovarialkarzinomrezidiv sogar in drei Gruppen (platinresistent/-refraktär, partiell platinsensibel oder platinsensibel) unterteilt. Das platinrefraktäre Rezidiv wird bereits während der platinhaltigen Chemotherapie oder vier Wochen nach der letzten Gabe dieser diagnostiziert. Das partiell platinsensible Ovarialkarzinomrezidiv tritt 6 bis 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie auf und das platin-sensible Rezidiv tritt 12 Monaten nach vollendeter platinhaltiger Chemotherapie auf. [11] Weitaus verbreiteter ist jedoch

die Unterteilung in 2 Gruppen (platinresistent und platinsensibel) und wurde auch in dieser Analyse verwendet.

## 2. Zielsetzung

Die Basis in der Behandlung eines rezidivierenden Ovarialkarzinoms ist die individuelle Aufklärung und vertrauensvolle Interaktion mit der Patientin.

Gerade in der Rezidivsituation sind die Fragen nach Therapiemöglichkeiten, Dauer der Chemotherapie versus Chemotherapie-freie Zeit, Erhalt der Lebensqualität sowie die Frage nach dem Gesamtüberleben von großer Bedeutung für die Patientin.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Behandlungsdaten und klinische Verläufe eines großen gynäko-onkologischen Zentrums auszuwerten und als Fundament für das individualisierte Patientinnengespräch zur Verfügung zu stellen, um eine realistische Aufklärung über die Prognose in der Rezidivsituation zu ermöglichen.

## 3. Material und Methoden

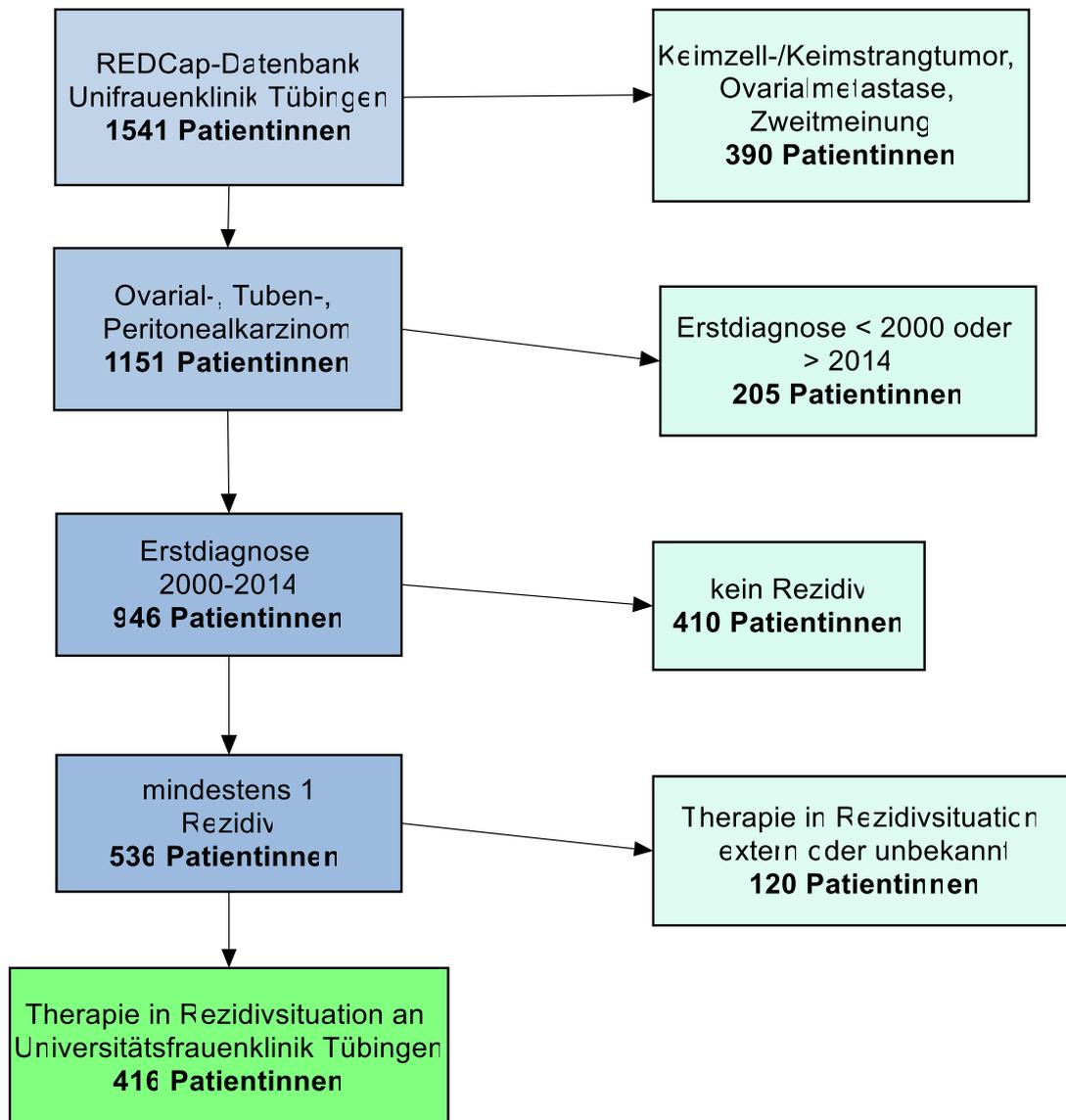
### 3.1. Patientinnenkollektiv

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse des Patientinnenkollektivs der Universitäts-Frauenklinik Tübingen dar. Das Kollektiv besteht aus 416 Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms, die zwischen 2000 und 2014 diagnostiziert wurden sowie im Verlauf der Erkrankung mindestens ein Rezidiv aufzeigten und im Rahmen der Rezidivsituation mindestens eine Therapielinie an der Universitätsfrauenklinik Tübingen erhalten haben.

Als Quelle für das Patientinnenkollektiv diente die REDcap-Datenbank des Forschungsinstituts für Frauenheilkunde, in der zum Zeitpunkt der Datenerhebung insgesamt 1541 Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialtumors registriert waren. Bei 1151 Patientinnen wurde die Diagnose eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms angegeben. Bei 390 Patientinnen wurde die Diagnose eines Keimzelltumors, Keimstrangtumors oder einer Ovarialmetastase gestellt oder sie waren zur Einholung einer Zweitmeinung in Tübingen vorstellig. Diese Patientinnen wurden ausgeschlossen. Von diesen 1151 Patientinnen erhielten 944 Patientinnen die Diagnose eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms im Zeitraum 2000 bis 2014, von denen bei 536 Patientinnen mindestens ein Rezidiv dokumentiert war.

Von diesen 536 Patientinnen mit Rezidiv wurden 20 Patientinnen in der Rezidivsituation nicht an der Universitätsfrauenklinik Tübingen therapiert, bei 100 Patientinnen war der Behandlungsort im Rezidiv entweder unbekannt oder sie wurden extern behandelt. Diese 120 Patientinnen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Somit wurden insgesamt 416 Patientinnen eingeschlossen und im Folgenden betrachtet. Bei 325 von 416 Patientinnen fanden alle dokumentierten Behandlungen in der Rezidivsituation an der Universitätsfrauenklinik Tübingen statt, bei 91 ist mindestens eine Behandlung in

der Rezidivsituation an der Universitätsfrauenklinik Tübingen dokumentiert. Die Follow-up Periode betrug 3 Jahre.



## 3.2 Datenerhebung und Erstellung der REDcap Datenbank

Zu Beginn erfolgte die Erstellung einer Excel-Datentabelle, die alle Patientinnen enthielt, die in den Jahren 2000 bis 2014 aufgrund eines Ovarialtumors im Klinischen Krebsregister des Südwestdeutschen Tumorzentrum - Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen-Stuttgart, registriert waren. Das Klinische Krebsregister des Südwestdeutschen Tumorzentrum dokumentiert fachübergreifend die Daten über Entstehen, Auftreten, Behandlung und Verlauf aller Tumorerkrankungen, die am Universitätsklinikum Tübingen behandelt werden. [13] Aus dieser Excel-Datentabelle wurden zunächst einmal allgemein alle Patientinnen mit einem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom, welche an der Universitätsfrauenklinik Tübingen registriert waren, herausgefiltert und pseudonymisiert in einer REDcap Datenbank „Ovarian“ erfasst.

Zur Datenerhebung des gesamten Krankheitsverlaufes dieser Patientinnen wurde ein Datenerhebungsbogen mit verschiedenen Parametern erstellt. Details hierzu werden in Punkt 3.3. genauer beschrieben.

Diese Arbeit befasst sich mit der Therapie in der Rezidivsituation des Ovarialkarzinoms, d.h. dass für diese Datenanalyse aus der Datenbank nur die 416 Patientinnen mit Erstdiagnose 2000-2014 und mindestens einem dokumentierten Rezidiv in Behandlung an der Universitätsfrauenklinik Tübingen herausgefiltert und in der Datenanalyse betrachtet wurden (s. Punkt 3.1.).

### 3.3. Datenerhebungsbogen

Zur Datenerfassung des gesamten Krankheitsverlaufs von Erstdiagnose bis zum Rezidiv der Patientinnen mit rezidiviertem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom wurde ein Datenerhebungsbogen erstellt, der alle wichtigen klinischen Parameter dafür beinhaltet. Hierzu gehörten Parameter zu Erfassung der Symptome bei Krankheitsbeginn (u.a. Abdominale Schmerzen, Bauchumfangszunahme, Aszites, WHO/ECOG Performance Status), Parameter zur Pathologie des Karzinoms (u.a. Histologie, TNM-Status, FIGO-Stadium), Parameter zu durchgeführten Operationen bei Erstdiagnose (u.a. OP-Datum/Diagnosedatum, detaillierte OP-Schritte, Postoperativer Tumorrest) sowie Parameter zur Erstliniensystemtherapie (u.a. Chemotherapeutikum, Zyklus-Anzahl, Datum des Therapiebeginn/-ende, adjuvantes/neoadjuvantes Regime).

Für die Datenanalyse der eingeschlossenen 416 Patientinnen waren vor allem die Parameter zur Rezidivsituation relevant. Hierfür wurde für jedes Rezidiv das Diagnosedatum, Details zu weiteren Operationen, WHO/ECOG Performance Status, Studienteilnahme, Chemotherapie (Chemotherapeutikum, Zyklus-Anzahl, Frequenz, Datum des Therapiebeginn/-ende), Erhalt einer Antikörpertherapie sowie andere Therapieformen (z.B. Radiatio, Endokrine Therapie) erfasst.

### 3.4. Speicherung und Aufbereitung des Datenmaterials

Für die Speicherung der erhobenen Daten wurde die REDcap Datenbank des Forschungsinstituts für Frauenheilkunde verwendet, welche durch den Server der Universitätsfrauenklinik Tübingen bereitgestellt wurde. REDcap (Research Electronic Data Capture) ist eine sichere, webbasierte Anwendung, die das Sammeln von Studiendaten unterstützt und eine unkomplizierte validierte Eingabe der Daten ermöglicht. Zudem werden automatisierte Exportverfahren für den nahtlosen Download von Daten in gängige statistische Pakete unterstützt. [14]

Nach erfolgreicher Eingabe der erhobenen Daten in die REDcap Datenbank, erfolgte die Datenbereinigung. Durch Anwendung von circa 125 Datenqualitätsregeln konnten die in der Datenbank enthaltenen Parameter in mehreren Etappen sowohl auf Vollständigkeit als auch auf Plausibilität geprüft werden. Fehlende sowie fehlerhafte Parameter konnten korrigiert werden.

### 3.4. Statistische Auswertung des Datenmaterials

Die statistische Auswertung der in der REDcap Datenbank gespeicherten Informationen erfolgte mithilfe des Programms R, Version 3.6.3. R ist eine freie Programmiersprache für statistische Berechnungen und Grafiken, die sich an der Programmiersprache S orientiert und vom R Core Team entwickelt wurde. [15] Die Daten wurden aus REDcap exportiert und im CSV-Format in R importiert. Normalverteilte Daten wurden mittels arithmetischen Mittelwertes, Standardabweichung und Median dargestellt. Mit dem Kruskal-Wallis-Rangsummentest für unverbundene Stichproben wurde auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Untergruppen des Patientenkollektivs hin getestet. Für die Überlebenszeitanalyse wurde die Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier angewendet. Zum Vergleich der Überlebensverteilung wurde der

Log-Rank-Test verwendet. Ein p-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde als signifikant angesehen.

### 3.5. Allgemeine Definitionen

Erstdiagnose: Das Datum der Erstdiagnose eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms ist immer identisch mit dem Datum der ersten Operation.

Operationsergebnis: Beim Operationsergebnis wird in RO (= makroskopisch keine nachweisbaren Tumorresiduen), R1 (Tumorresiduen = 1-10 mm) und R2 (= Tumorresiduen > 10mm) unterschieden.

Platinsensitivität: Die Patientinnen werden nach platinsensibel oder platinresistent eingeteilt. Dazu wird die Zeit zwischen Ende der vorigen Chemotherapie und der Diagnose des jeweiligen Rezidivs betrachtet. Ist dieser Zeitraum kleiner als 6 Monate, so gilt die Patientin als platinresistent, ist der Zeitraum mindestens 6 Monate, so gilt sie als platinsensibel. Dabei gilt: Patientinnen, die einmal platinresistent waren, werden im Verlauf immer als platinresistent angesehen, auch wenn der Zeitraum bei späteren Rezidiven dann mehr als 6 Monate beträgt.

Rezidiv-freie Zeit: Die Rezidiv-freie Zeit berechnet sich aus der Differenz der Diagnosedaten des vorangehenden Rezidivs und darauffolgenden Rezidivs.

Chemotherapie-freie Zeit: Die Chemotherapie-freie Zeit berechnet sich aus der Differenz der Daten von Ende der vorherigen Chemotherapie und Anfang der darauffolgenden Chemotherapie.

Anzahl Rezidiv  $\neq$  Anzahl Therapielinie: Die Nummerierung der Rezidive beginnt mit der Diagnose des ersten Rezidivs. Die Therapielinie beschreibt die Anzahl der Therapielinien. Hier wird auch die Erstlinientherapie im Rahmen der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms miteingeschlossen, d.h. bei Diagnose des ersten Rezidivs beginnt die Zweitlinientherapie.

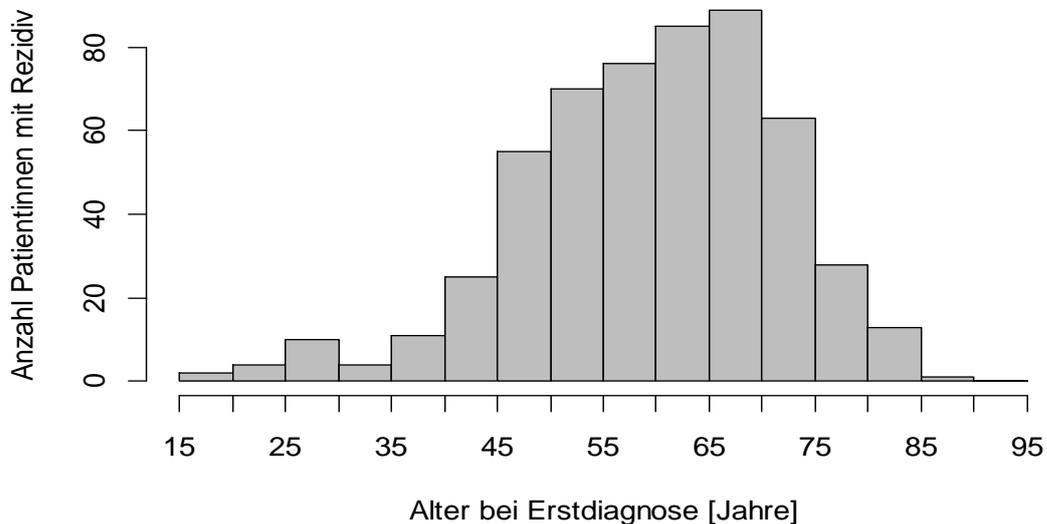
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Auswertung des Patientinnenkollektivs

#### 4.1.1. Alter bei Erstdiagnose

Die Patientinnen mit Rezidiv waren im Mittel bei Erstdiagnose 58.8 Jahre alt (SD 12.0 Jahre, Median 60.1 Jahre, Min 15.6 Jahre, Max 84.9 Jahre).

Abb. 1: Alter bei Erstdiagnose



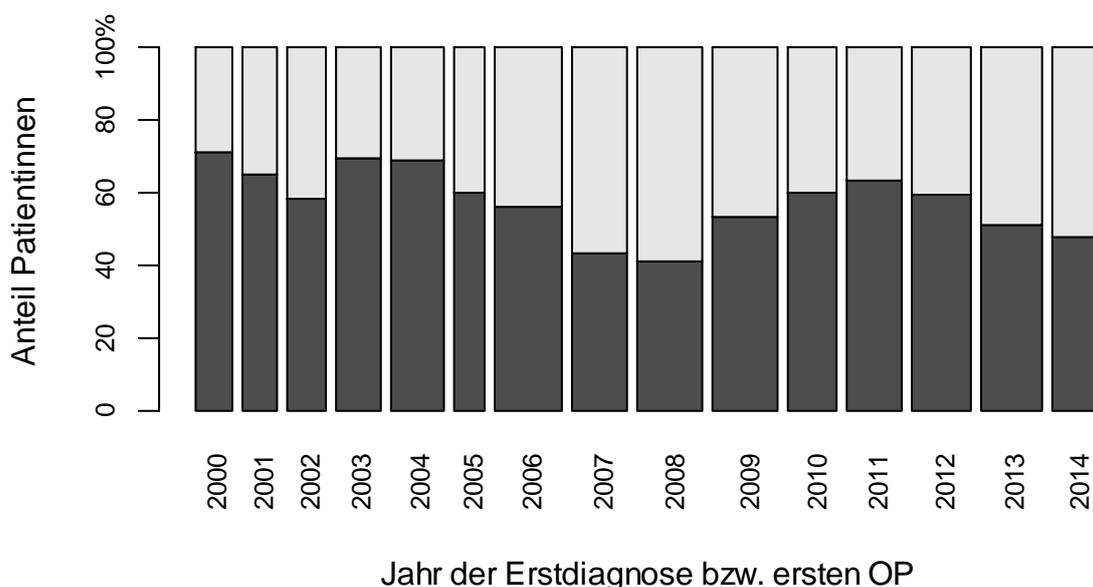
Im Vergleich hierzu das Alter aller Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom: Diese waren im Mittel bei Erstdiagnose 61.1 Jahre alt (SD 13.1 Jahre, Median 62.0 Jahre, Min 15.6 Jahre, Max 93.0 Jahre).

#### 4.1.2. Anteil der Patientinnen mit/ohne Ovarialkarzinomrezidiv

Die folgende graphische Darstellung zeigt den prozentualen Anteil der Patientinnen ohne Rezidiv (hellgrau) und mit Rezidiv (dunkelgrau) unter allen Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom über die Jahre. Die Breite der Balken ist proportional zu Anzahl der Patientinnen in jeweiligem Jahr.

Im Jahr 2000 waren 71,11% der Patientinnen von einer Rezidivdiagnose betroffen. Im Jahr 2009, mit der größten Anzahl an Erstdiagnosen, wurden 53,09% der Patientinnen mit einem Rezidiv diagnostiziert. Im Jahr 2014 bekamen 47,54% der Patientinnen die Diagnose eines Rezidivs.

Abb. 2: Prozentualer Anteil Patientinnen mit und ohne Rezidiv im jeweiligen Jahr



#### 4.1.3. FIGO-Stadium

Die Erstdiagnose erfolgte in 82% (329 Patientinnen) in einem weit fortgeschrittenen FIGO-Stadium (IIIB-IV). 18% wurden in den FIGO-Stadien I-IIIa diagnostiziert. Allein 72,1% (298 Patientinnen) bekamen die Erstdiagnose im Stadium III. Sie machen somit die deutliche Mehrheit des Kollektivs aus. Bei 15 Patientinnen konnte das FIGO-Stadium nicht bestimmt werden. Die Erstdiagnose wurde extern gestellt und es sind keine Operationsberichte im System der Universitätsfrauenklinik Tübingen vorhanden.

Tab. 2: FIGO-Stadium bei Erstdiagnose

Staging	Anzahl	Anteil	Kategorien		Kategorien	
			Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
I A	10	2.5 %	40	10.0 %	72	18.0 %
I B	2	0.5 %				
I C	20	5.0 %				
I NOS	0	0.0 %				
II A	8	2.0 %	32	8.0 %	329	82.0 %
II B	11	2.7 %				
II C	11	2.7 %				
II NOS	2	0.5 %				
III A	8	2.0 %	329	82.0 %	329	82.0 %
III B	32	8.0 %				
III C	243	60.6 %				
III NOS	6	1.5 %				
IV	48	12.0 %	15	-	15	-
Unknown	15	-				

#### 4.1.4. Anzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv und Chemotherapie

Bei 134 Patientinnen wurde ein Rezidiv dokumentiert, bei 102 Patientinnen insgesamt zwei Rezidive. Ein drittes Rezidiv wurde noch bei 82 Patientinnen diagnostiziert. Die Höchstanzahl lag bei 10 Rezidiven (4 Patientinnen). Für die Auswertung standen insgesamt 920 chemotherapeutische Regime der 416 Patientinnen zur Verfügung (siehe Tab 4). Durchschnittlich erhielten 77,94% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv eine Chemotherapie. Im gesamten Krankheitsverlauf wurden im Durchschnitt 2,6 Therapielinien durchgeführt.

Tab. 3: Anzahl Patientinnen pro Rezidiv

Rezidiv	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anzahl Patientinnen	134	102	82	35	26	17	5	3	8	4

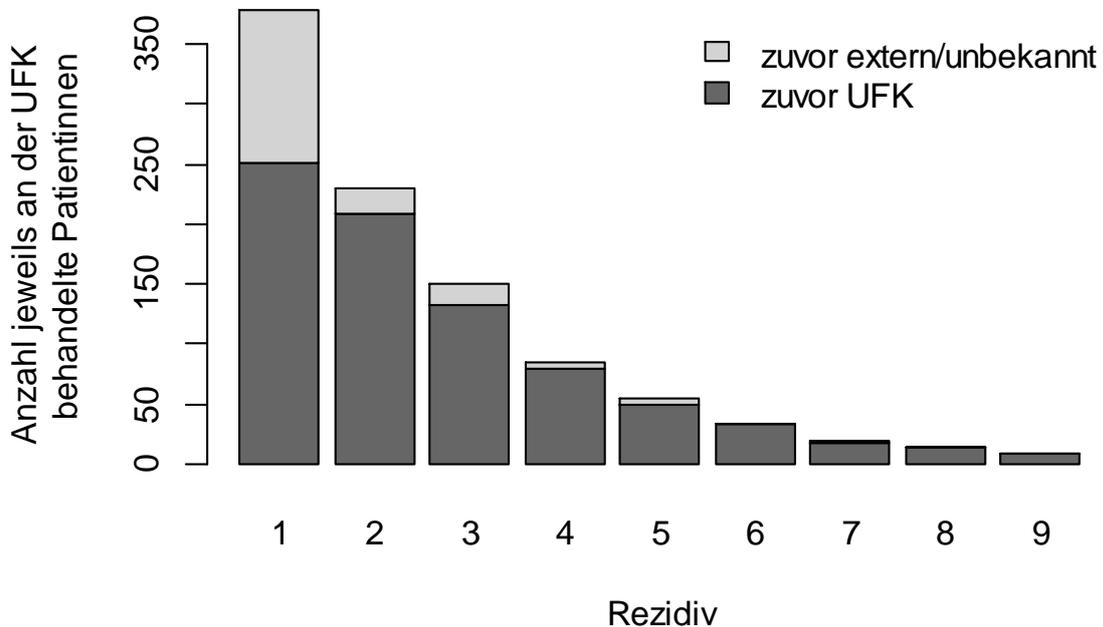
Tab. 4: Anzahl der Patientinnen mit/ohne Chemotherapie pro Rezidiv

Anzahl Patientinnen	Chemotherapie	keine Chemotherapie	unbekannt
1. Rezidiv	320	64	32
2. Rezidiv	231	31	20
3. Rezidiv	150	21	9
4. Rezidiv	82	13	3
5. Rezidiv	54	7	2
6. Rezidiv	33	4	0
7. Rezidiv	18	2	0
8. Rezidiv	13	2	0
9. Rezidiv	7	3	2
10. Rezidiv	2	1	1

#### 4.1.5. Rezidive und Behandlungsort

Im Folgenden wird die Anzahl der Patientinnen dargestellt, die bei dem jeweiligen Rezidiv an der Universitätsfrauenklinik Tübingen in Behandlung waren und unterschieden, ob sie bereits während des vorherigen Rezidivs dort behandelt wurden oder von extern hinzugekommen sind.

Abb. 3: Anzahl der Patientinnen pro Rezidiv an der UFK Tübingen

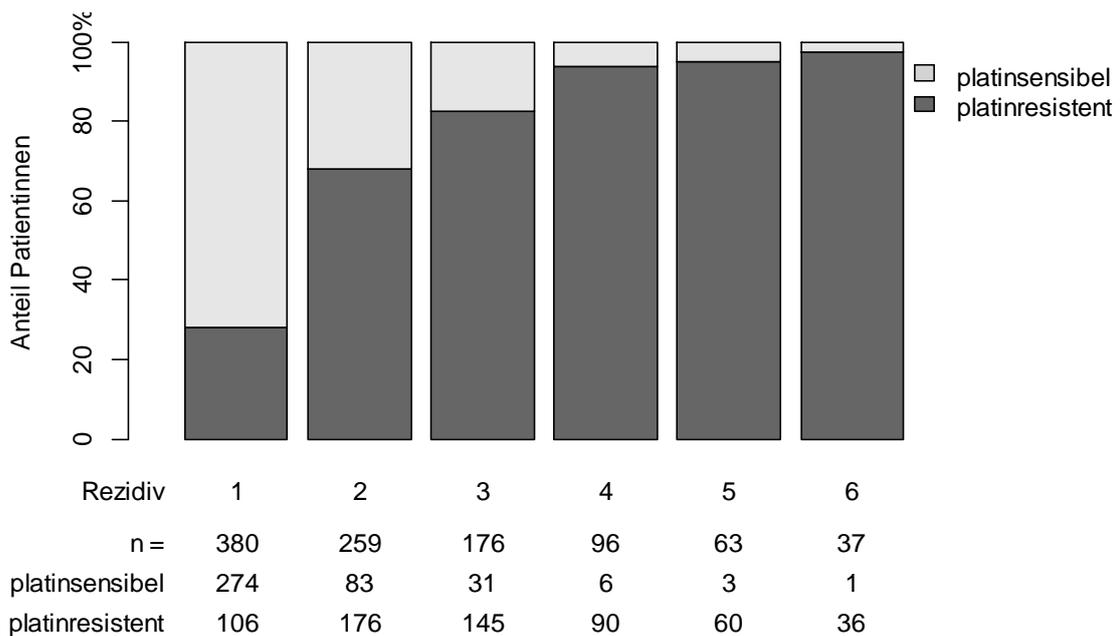


Bei 2/3 der Patientinnen mit der Diagnose eines ersten Rezidivs wurde bereits die Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen gestellt. Circa 1/3 wurden zuvor extern behandelt. Die Anzahl der im jeweiligen Rezidiv neu an die Universitäts-Frauenklinik Tübingen hinzugekommenen Patientinnen nimmt ab dem zweiten Rezidiv deutlich ab.

#### 4.1.6. Anzahl platinsensibler und platinresistenter Patientinnen pro Rezidiv

Das folgende Balkendiagramm zeigt die Anzahl der platinsensiblen und platinresistenten Patientinnen im jeweiligen Rezidiv. Im ersten Rezidiv überwiegt deutlich der Anteil der platinsensiblen Patientinnen mit 274 zu 106 platinresistenten Patientinnen von insgesamt 380 Patientinnen. Ab dem zweiten Rezidiv überwiegt zunehmend der Anteil der platinresistenten Patientinnen. Hier sind von insgesamt 259 Patientinnen 83 platinsensibel und 176 platinresistent. Beim dritten Rezidiv sind von 176 Patientinnen noch 31 platinsensibel und 145 platinresistent.

Abb. 4: Anzahl platinsensibler und platinresistenter Patientinnen pro Rezidiv



#### 4.1.7. Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und Operationsergebnis bei Erstdiagnose

In diesem Datenkollektiv waren es 268 von insgesamt 416 Patientinnen (64,42%), die die Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms in einem fortgeschrittenen FIGO-Stadium (IIIIV-V) erhielten. In dieser Kategorie vergingen nach einer Operation mit einem Tumorrest von 0 mm durchschnittlich 1,4 Jahre bis zum ersten Rezidiv, nach einer Operation mit 1-10 mm oder >10 mm Tumorrest durchschnittlich 1 Jahr. Im Vergleich hierzu dauerte es beim FIGO-Stadium IA (33 Patientinnen) mit einem Operationsergebnis von 0 mm Tumorrest noch 2,7 Jahre bis zum ersten Rezidiv. Bei 90 Patientinnen ist das FIGO-Stadium und/oder OP-Ergebnis unbekannt, da hier die Erstlinientherapie extern stattgefunden hat und uns entsprechende Unterlagen fehlten.

Tab. 5: Zeit bis zum ersten Rezidiv in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und Operationsergebnis bei Erstdiagnose

Kategorie Figo Stadium	OP- Ergebnis (Tumorrest)	Zeit zwischen Erstdiagnose und 1. Rezidiv [Jahre]					
		Median	Mean	SD	Min	Max	n
Figo IA bis IIA	0 mm	2.7	3.4	2.6	0.3	11.4	33
	1 - 10 mm	-	-	-	-	-	0
	> 10 mm	0.8	0.8	-	0.8	0.8	1
Figo IIB bis IIIA	0 mm	1.9	2.3	2.0	0.1	8.7	20
	1 - 10 mm	0.9	0.9	0.4	0.6	1.2	2
	> 10 mm	1.6	1.6	1.5	0.6	2.7	2
Figo IIIB bis IV	0 mm	1.4	1.7	1.2	0.2	6.9	104
	1 - 10 mm	1.0	1.5	1.3	0.2	8.8	112
	> 10 mm	1.0	1.1	0.6	0.3	3.2	52
Figo oder OP Ergebnis NA		1.6	2.0	1.6	0.0	12.0	90

#### 4.1.8. Rezidiv-freie Zeit

Die Zeit zwischen Diagnose des ersten und zweiten Rezidivs betrug im Durchschnitt 9,9 Monate (298 Tage), zwischen Diagnose des zweiten und dritten Rezidivs 6,6 Monate (198 Tage) und zwischen dem dritten und vierten Rezidiv 5,3 Monate (159 Tage). Aus der Tabelle lässt sich entnehmen, dass von 416 Patientinnen bei nur 282 Patientinnen Daten zum zweiten Rezidiv vorliegen. Von diesen 282 Patientinnen liegen wiederum nur bei 179 Patientinnen Daten zum dritten Rezidiv vor.

Tab. 6: Rezidiv-freie Zeit

von ... bis... [Tage]		Median	Mean	SD	Min	Max	n
Diagnose 1. Rezidiv	Diagnose 2. Rezidiv	298	395	371	23	2526	282
Diagnose 2. Rezidiv	Diagnose 3. Rezidiv	198	312	343	22	2256	179
Diagnose 3. Rezidiv	Diagnose 4. Rezidiv	159	232	225	30	1467	97
Diagnose 4. Rezidiv	Diagnose 5. Rezidiv	166	199	145	26	802	63
Diagnose 5. Rezidiv	Diagnose 6. Rezidiv	182	201	149	33	693	37
Diagnose 6. Rezidiv	Diagnose 7. Rezidiv	101	171	145	15	528	20
Diagnose 7. Rezidiv	Diagnose 8. Rezidiv	169	205	170	70	760	15
Diagnose 8. Rezidiv	Diagnose 9. Rezidiv	139	164	100	59	356	12
Diagnose 9. Rezidiv	Diagnose 10. Rezidiv	100	104	11	95	118	4

Betrachtet man die Rezidiv-freie Zeit unter dem Aspekt des FIGO-Stadiums, so fällt auf, dass sich die Zeit zwischen erstem und zweitem Rezidiv nicht signifikant unterscheidet (Kruskal-Wallis Rangsummentest,  $p=0,351$ ). Dies gilt ebenfalls für die Zeit zwischen zweitem und drittem Rezidiv (Kruskal-Wallis Rangsummentest,  $p=0.675$ ) sowie für die Zeit zwischen drittem und viertem Rezidiv (Kruskal-Wallis Rangsummentest,  $p=0.404$ ).

Tab. 7: Zeit zwischen 1. und 2. Rezidiv nach FIGO-Stadium

Kategorie Figo Stadium	Zeit zwischen 1. und 2. Rezidiv [Monate]					
	Median	Mean	SD	Min	Max	n
Figo IA bis IIA	9.7	15.0	13.4	1.8	51.5	23
Figo IIB bis IIIA	12.9	16.1	12.9	2.1	48.7	21
Figo IIIB bis IV	9.7	12.6	12.1	0.8	83.0	226
NA	9.8	11.6	9.0	2.6	36.0	12

Tab. 8: Zeit zwischen 2. und 3. Rezidiv nach FIGO-Stadium

Kategorie Figo Stadium	Zeit zwischen 2. und 3. Rezidiv [Monate]					
	Median	Mean	SD	Min	Max	n
Figo IA bis IIA	6.7	6.5	3.7	0.7	13.8	11
Figo IIB bis IIIA	6.5	9.9	9.2	2.0	36.5	16
Figo IIIB bis IV	6.5	10.4	11.5	0.8	74.1	145
NA	4.4	14.3	18.2	2.4	52.9	7

Tab. 9: Zeit zwischen 3. und 4. Rezidiv nach FIGO-Stadium

Kategorie Figo Stadium	Zeit zwischen 3. und 4. Rezidiv [Monate]					
	Median	Mean	SD	Min	Max	n
Figo IA bis IIA	7.7	8.8	6.0	2.7	21.0	7
Figo IIB bis IIIA	5.1	10.9	13.8	1.5	48.2	11
Figo IIIB bis IV	5.0	6.7	5.8	1.0	35.0	74
NA	12.0	12.7	8.7	2.6	24.0	5

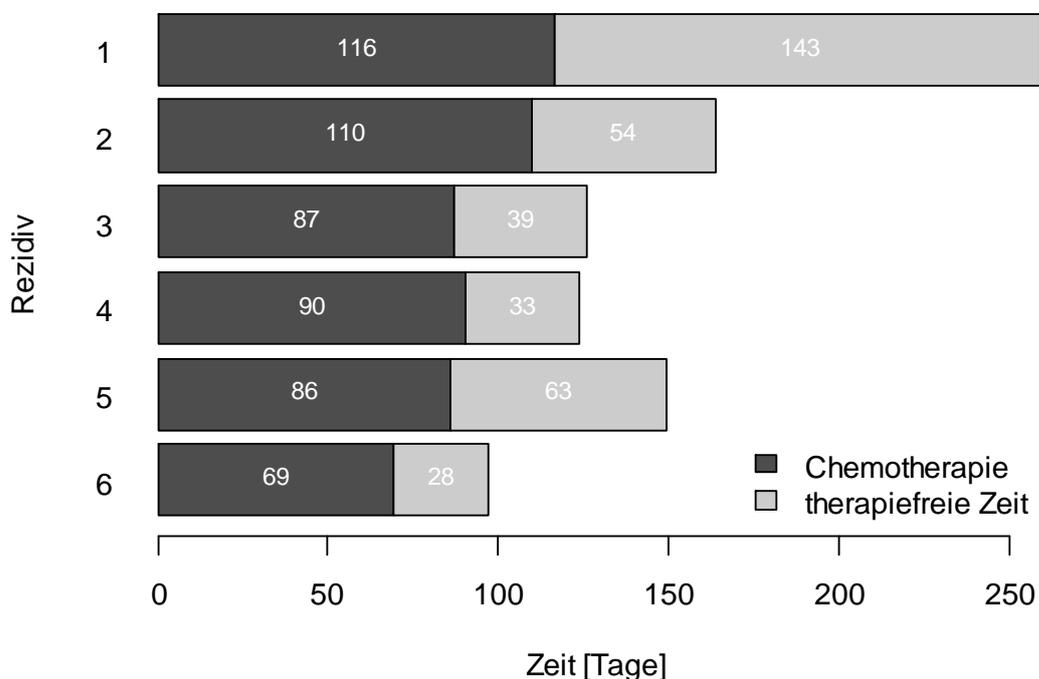
#### 4.1.9. Chemotherapie-freie Zeit

Nach dem ersten Rezidiv betrug die Chemotherapie-freie Zeit im Durchschnitt knapp 11 Monate (329 Tage), im zweiten Rezidiv 4,8 Monate (143 Tage) und im dritten Rezidiv nur noch 1,8 Monate (58 Tage). Die Chemotherapie-freie Zeit nimmt zu Beginn von Rezidiv zu Rezidiv stetig ab, ab Rezidiv 5 pendelt es sich bei einer durchschnittlichen Chemotherapie-freien Zeit von circa 43 Tagen ein (siehe Tab 7). Die Chemotherapie beim ersten Rezidiv dauert durchschnittlich 3,8 Monate (116 Tage), beim zweiten Rezidiv durchschnittlich 3,6 Monate (110 Tage) und beim dritten Rezidiv durchschnittlich 2,9 Monate (87 Tage).

Tab. 10.: Chemotherapie-freie Zeit

von ... bis... [Tage]		Median	Mean	SD	Min	Max	n
Erstlinientherapie Ende	Chemo R1 Start	329	485	456	1	3060	270
Chemo R1 Ende	Chemo R2 Start	143	252	360	6	2610	191
Chemo R2 Ende	Chemo R3 Start	54	159	298	0	1995	125
Chemo R3 Ende	Chemo R4 Start	39	107	152	0	709	69
Chemo R4 Ende	Chemo R5 Start	33	77	93	0	403	43
Chemo R5 Ende	Chemo R6 Start	63	106	128	7	601	29
Chemo R6 Ende	Chemo R7 Start	28	62	80	0	280	17
Chemo R7 Ende	Chemo R8 Start	42	111	184	0	688	13
Chemo R8 Ende	Chemo R9 Start	37	74	88	0	224	5
Chemo R9 Ende	Chemo R10 Start	43	43	-	43	43	1

Abb. 5.: Vergleich Dauer Chemotherapie und Chemotherapie-freie Zeit



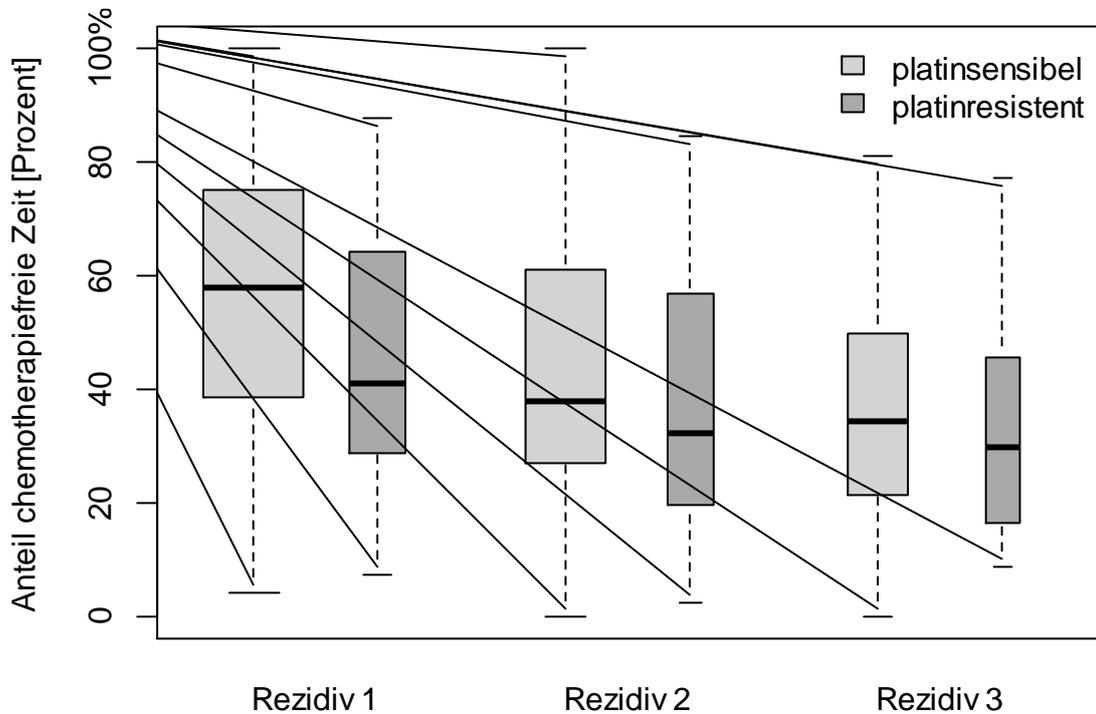
#### 4.1.10. Chemotherapie-freie Zeit nach Platinsensitivität

Betrachtet man die Chemotherapie-freie Zeit nach der Platinsensitivität, so zeigt sich, dass bei platinsensiblen Patientinnen die Chemotherapie-freie Zeit im Schnitt immer länger ist als bei platinresistenten Patientinnen. Beispielsweise betrug beim ersten Rezidiv die Chemotherapie-freie Zeit bei den platinsensiblen Patientinnen 5,5 Monate (165 Tage) und bei den platinresistenten Patientinnen knapp 3 Monate (89 Tage).

Tab. 11: Chemotherapie-freie Zeit nach Platinsensitivität

	Median der chemotherapiefreien Zeit nach Rezidiv [Tage]					
	1	2	3	4	5	6
platinsensibel	165	149	120	274	260	184
platinresistent	89	36	34	32	56	26

Abb. 6: Chemotherapie-freie Zeit nach Platinsensitivität



#### 4.1.11. Chemotherapie und Chemotherapie-freie/Rezidiv-freie Zeit im ersten und zweiten Rezidiv

Beim ersten Rezidiv wurden viele verschiedene Zytostatika gewählt, als Monochemotherapie oder Polychemotherapie. Die drei häufigsten Therapien waren platinbasierte Kombinationen aus Carboplatin und Gemcitabine sowie Carboplatin und Paclitaxel und die Monochemotherapie mit Caelyx.

Die Kombination Carboplatin und Gemcitabine erhielten 100 Patientinnen. Im Durchschnitt betrug die Chemotherapie-freie Zeit hiernach 6,6 Monate (200 Tage), die Rezidiv-freie Zeit 11,4 Monate (343 Tage). 81 Patientinnen entwickelten ein zweites Rezidiv. Die Kombination Carboplatin und Paclitaxel erhielten 53 Patientinnen. Die Chemotherapie-freie Zeit hiernach betrug im

Durchschnitt 8,6 Monate (259 Tage), die Rezidiv-freie Zeit im Durchschnitt 12 Monate (362 Tage). 44 Patientinnen bekamen ein zweites Rezidiv. Caelyx wurde bei 76 Patientinnen verwendet. Im Durchschnitt betrug hier die Chemotherapie-freie Zeit 2,1 Monate (64 Tage), die Rezidiv-freie Zeit 6,9 Monate (206 Tage). 59 Patientinnen entwickelten ein zweites Rezidiv.

Beim zweiten Rezidiv wurden ebenfalls viele verschiedene Zytostatika gegeben, allerdings überwiegte hier die Monochemotherapie. Die vier am häufigsten verwendeten Zytostatika als Monochemotherapie waren Topotecan, Treosulfan, Caelyx und Gemcitabine.

Topotecan erhielten 51 Patientinnen. Die Chemotherapie-freie Zeit hiernach betrug im Durchschnitt 1,3 Monate (40 Tage), die Rezidiv-freie Zeit betrug im Durchschnitt 3,9 Monate (118 Tage). 29 Patientinnen bekamen ein drittes Rezidiv. Treosulfan wurde 27 Patientinnen appliziert, wodurch im Durchschnitt eine Chemotherapie-freie Zeit von 21 Tagen erreicht wurde. Die Rezidiv-freie Zeit betrug durchschnittlich 2,4 Monaten (72 Tagen). Bei 18 Patientinnen trat ein drittes Rezidiv auf. Caelyx und Gemcitabine wurden jeweils bei 20 Patientinnen appliziert. Hier konnte eine Chemotherapie-freie Zeit von 42 und 31 Tagen erreicht werden. Die Rezidiv-freie Zeit betrug 6,3 Monate (188 Tagen) und 5 Monate (149 Tagen). Die am meisten verwendete Polychemotherapie beim zweiten Rezidiv war eine Kombination aus Carboplatin und Gemcitabine, die insgesamt 14 Patientinnen bekamen. Die Chemotherapie-freie Zeit betrug hier durchschnittlich 8,5 Monate (254 Tage), die Rezidiv-freie Zeit betrug im Schnitt 9,3 Monate (280 Tage). Im Vergleich zum ersten Rezidiv nehmen beim zweiten Rezidiv Chemotherapie-freie und Rezidiv-freie Zeit deutlich ab.

Manche Therapiekombinationen sind selten und falls kein weiteres Rezidiv dokumentiert ist oder beim nächsten Rezidiv keine Chemotherapie stattfand oder Datumsangaben zu Beginn bzw. Ende der Chemotherapie fehlen, können auch Median, Mean, Min und Max nicht angegeben werden.

Tab. 12: Therapie im ersten Rezidiv und Chemotherapie-freie Zeit

Therapie 1. Rezidiv		Anzahl Patientinnen	Therapiefreie Zeit 1. Rezidiv bis 2. Rezidiv [Tage]					Anzahl 2. Rezidiv
Erstes Zytostatikum	Zweites Zytostatikum		median	mean	SD	min	max	
Caelyx	Monotherapie	76	64	130	182	6	1014	59
Caelyx	Trabectedin	2	-	-	-	-	-	0
Carboplatin	Caelyx	10	406	602	671	138	2367	9
Carboplatin	Cisplatin	5	274	274	1	273	275	4
Carboplatin	Cyclophosphamid	1	516	516	-	516	516	1
Carboplatin	Docetaxel	1	469	469	-	469	469	1
Carboplatin	Fluoruracil	1	-	-	-	-	-	1
Carboplatin	Gemcitabine	100	200	276	327	11	1862	81
Carboplatin	Monotherapie	16	224	541	778	33	2610	13
Carboplatin	Paclitaxel	53	259	340	337	20	1400	44
Carboplatin	Topotecan	1						0
Carboplatin	Treosulfan	3	264	264	-	264	264	2
Docetaxel	Monotherapie	1	62	62	-	62	62	1
Doxorubicin	Etoposid	1	-	-	-	-	-	1
Doxorubicin	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	1
Epirubicin	Monotherapie	1	54	54	-	54	54	1
Gemcitabine	Monotherapie	9	31	48	51	7	121	6
Other	Monotherapie	8	14	14	11	6	21	6
Other	Other	3	17	17	-	17	17	3
Paclitaxel	Monotherapie	2	-	-	-	-	-	0
Topotecan	Monotherapie	21	74	91	86	9	333	15

Treosulfan	Monotherapie	3	26	51	48	21	106	3
Vinorelbin	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0

Tab. 13: Therapie im ersten Rezidiv und Rezidiv-freie Zeit

Therapie 1. Rezidiv		Anzahl Patientinnen	Zeit 1. Rezidiv bis 2. Rezidiv [Tage]					Anzahl 2. Rezidiv
Erstes Zytostatikum	Zweites Zytostatikum		median	mean	SD	min	max	
Caelyx	Monotherapie	76	206	237	177	49	1008	59
Caelyx	Trabectidin	2	-	-	-	-	-	0
Carboplatin	Caelyx	10	535	766	691	282	2526	9
Carboplatin	Cisplatin	5	502	590	447	169	1190	4
Carboplatin	Cyclophosphamid	1	578	578	-	578	578	1
Carboplatin	Docetaxel	1	529	529	-	529	529	1
Carboplatin	Fluoruracil	1	138	138	-	138	138	1
Carboplatin	Gemcitabine	100	343	436	364	60	2332	81
Carboplatin	Monotherapie	16	387	551	581	77	2360	13
Carboplatin	Paclitaxel	53	362	473	348	23	1490	44
Carboplatin	Topotecan	1	-	-	-	-	-	0
Carboplatin	Treosulfan	3	1058	1058	1047	318	1799	2
Docetaxel	Monotherapie	1	185	185	-	185	185	1
Doxorubicin	Etoposid	1	45	45	-	45	45	1
Doxorubicin	Monotherapie	1	243	243	-	243	243	1
Epirubicin	Monotherapie	1	81	81	-	81	81	1

Gemcitabine	Monotherapie	9	182	197	111	93	393	6
Other	Monotherapie	8	238	329	266	69	744	6
Other	Other	3	114	206	203	66	439	3
Paclitaxel	Monotherapie	2	-	-	-	-	-	0
Topotecan	Monotherapie	21	196	204	116	70	475	15
Treosulfan	Monotherapie	3	107	165	121	84	304	3
Vinorelbin	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0
keine Chemo bei 1. Rezidiv		64	336	424	367	43	1463	27
Chemotherapie bei 1. Rezidiv unbekannt		32	392	725	657	300	1482	3

Tab. 14: Therapie im zweiten Rezidiv und Chemotherapie-freie Zeit

Therapie 2. Rezidiv		Anzahl Patientinnen	Therapiefreie Zeit 2. Rezidiv bis 3. Rezidiv [Tage]					Anzahl 3. Rezidiv
Erstes Zytostatikum	Zweites Zytostatikum		median	mean	SD	min	max	
Caelyx	anderes	1	47	47	-	47	47	1
Caelyx	Monotherapie	20	42	150	231	0	709	14
Carboplatin	Caelyx	5	310	310	252	132	488	3
Carboplatin	Gemcitabine	14	254	252	191	46	438	10
Carboplatin	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	1
Carboplatin	Topotecan	1	-	-	-	-	-	0
Cisplatin	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	1
Doxorubicin	Monotherapie	1	0	0	NA	0	0	1
Etoposid	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0
Fluoruracil	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0

Gemcitabine	Monotherapie	20	31	148	201	7	560	10
Gemcitabine	Vinorelbin	1	174	174	-	174	174	1
Other	Monotherapie	2	-	-	-	-	-	1
Paclitaxel	Monotherapie	1	93	93	-	93	93	1
Paclitaxel	Oxaliplatin	1	-	-	-	-	-	0
Topotecan	Monotherapie	51	40	72	94	2	457	29
Treosulfan	Monotherapie	27	21	37	51	7	208	18
Vincristin	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0
keine Chemo bei 2. Rezidiv		21	„Therapiefreie-Zeit“ kann nicht angegeben werden, da Datum für Ende Chemo R2 entfällt					7
Chemo bei 2. Rezidiv unbekannt		9						0

Tab. 15: Therapie im zweiten Rezidiv und Rezidiv-freie Zeit

Therapie 2. Rezidiv		Anzahl Patientinnen	Zeit 2. Rezidiv bis 3. Rezidiv [Tage]					Anzahl 3. Rezidiv
Erstes Zytostatikum	Zweites Zytostatikum		median	mean	SD	min	max	
Caelyx	anderes	1	230	230	-	230	230	1
Caelyx	Monotherapie	20	188	284	361	69	1467	1 4
Carboplatin	Caelyx	5	365	421	246	208	690	3
Carboplatin	Gemcitabine	14	280	359	191	138	666	1 0
Carboplatin	Monotherapie	1	152	152	-	152	152	1
Carboplatin	Topotecan	1	-	-	-	-	-	0
Cisplatin	Monotherapie	1	373	373	-	373	373	1

Doxorubicin	Monotherapie	1	30	30	-	30	30	1
Etoposid	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0
Fluoruracil	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0
Gemcitabine	Monotherapie	20	149	270	297	57	1065	10
Gemcitabine	Vinorelbin	1	313	313	-	313	313	1
Other	Monotherapie	2	196	196	-	196	196	1
Paclitaxel	Monotherapie	1	242	242	-	242	242	1
Paclitaxel	Oxaliplatin	1	-	-	-	-	-	0
Topotecan	Monotherapie	51	118	170	118	56	637	29
Treosulfan	Monotherapie	27	72	97	75	32	358	18
Vincristin	Monotherapie	1	-	-	-	-	-	0
keine Chemo bei 3. Rezidiv		21	261	405	258	158	736	7
unbekannt ob Chemo bei 2. Rezidiv		9	-	-	-	-	-	0

#### 4.1.12. Verteilung von Mono- und Polychemotherapie nach Platinsensitivität

In Anbetracht der Platinsensitivität war die Verteilung von Monochemotherapie und Polychemotherapie bei platinsensiblen und platinresistenten Patientinnen im ersten Rezidiv 26% versus 59% und 62% versus 14%; im zweiten Rezidiv 51% versus 36% und 11% versus 72%.

Tab. 16: Verteilung von Mono- und Polychemotherapie nach Platinsensitivität im ersten Rezidiv

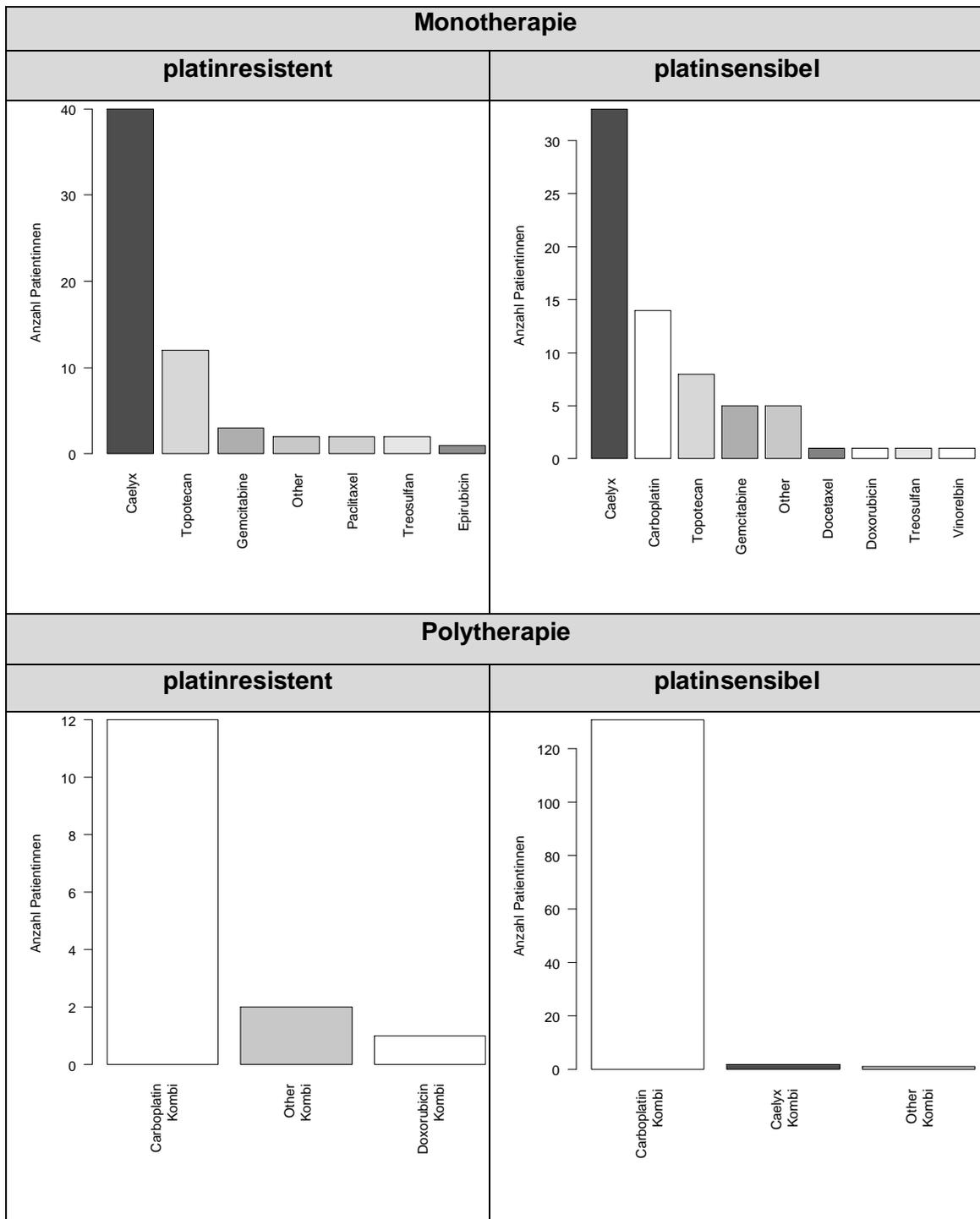
Anzahl Patientinnen		Therapieregime erstes Rezidiv		
		Monotherapie	Polytherapie	NA
Platinsensitivität	platinsensibel	70	162	42
	platinresistent	66	15	25
	unbekannt	3	4	29

Tab. 17: Verteilung von Mono- und Polychemotherapie nach Platinsensitivität im zweiten Rezidiv

Anzahl Patientinnen		Therapieregime zweites Rezidiv		
		Monotherapie	Polytherapie	NA
Platinsensitivität	platinsensibel	43	30	10
	platinresistent	19	127	30
	unbekannt	7	5	11

Sowohl bei den platinsensiblen als auch platinresistenten Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv wurde im ersten Rezidiv Caelyx als Monochemotherapie am häufigsten verwendet. Die Anzahl der Patientinnen mit einer Monochemotherapie im ersten Rezidiv ist jedoch insgesamt gering. Im Falle der Polychemotherapien überwiegen deutlich die platinhaltigen Kombinationen.

Abb. 7: Mono- und Polychemotherapie stratifiziert nach Platinsensitivität



#### 4.1.13. Carboplatin in der Rezidivtherapie

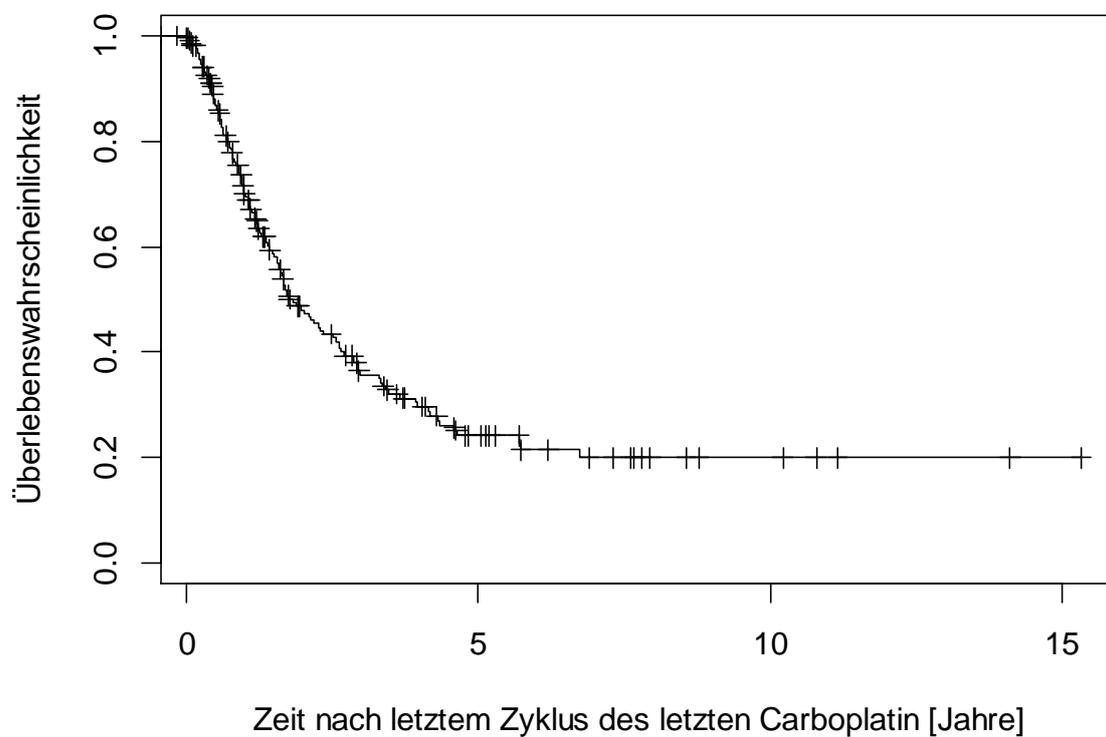
Carboplatin ist nicht nur in der Erstlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel das Mittel der ersten Wahl, sondern kommt auch in der Rezidivtherapie vermehrt in Kombination mit einem anderen Zytostatikum oder als Monochemotherapie zum Einsatz. In diesem Patientenkollektiv wurde bei insgesamt 231 Patientinnen mit einem Rezidiv mindestens einmal Carboplatin verwendet. Die Anzahl der Patientinnen mit Carboplatin in der Rezidivtherapie nimmt mit steigender Rezidivanzahl deutlich ab. Beim ersten Rezidiv bekamen zuletzt 137 Patientinnen eine platinhaltige Therapie, beim zweiten Rezidiv waren es noch 53 Patientinnen. Bei 185 Patientinnen wurde in der Rezidivsituation zu keinem Zeitpunkt Carboplatin gegeben. Es wurde sich entweder für ein anderes Zytostatikum entschieden oder es hat keine Chemotherapie stattgefunden bzw. es gibt keine Auskunft über eine erhaltene Chemotherapie.

Tab. 18: Anzahl der Patientinnen mit platinhaltiger Therapie im jeweiligen Rezidiv

Carboplatin zuletzt in Rezidiv	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kein Carbo platin/ NA
Anzahl Patientinnen	137	53	17	10	8	3	1	1	1	185

Im Durchschnitt betrug die Rezidiv-freie Zeit nach dem letzten Rezidiv, welches mit einer platinhaltigen Therapie behandelt wurde, 10 Monate (302 Tage), die Chemotherapie-freie Zeit betrug 4,7 Monate (141 Tage). Das Gesamtüberleben nach der letzten Carboplatin-Therapie betrug im Mittel 1,83 Jahre.

Abb. 8: Gesamtüberleben nach der letzten platinhaltigen Rezidiv-Therapie

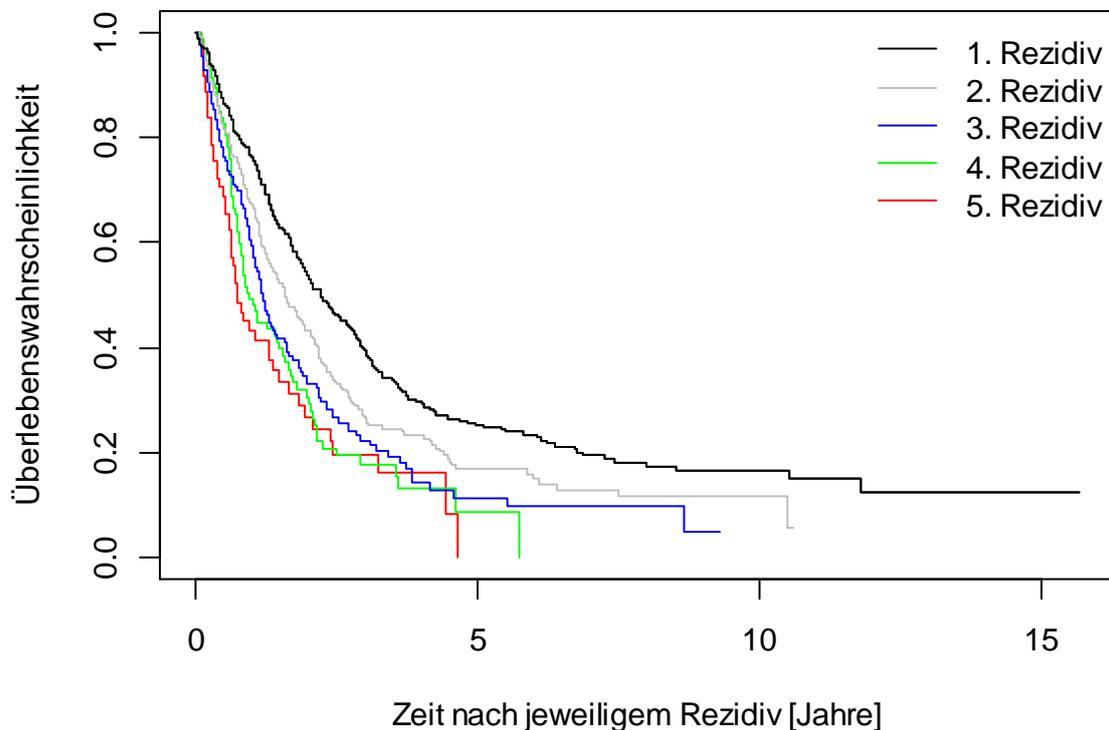


#### 4.1.14. Gesamtüberleben

Im Folgenden betrachten wir das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, u.a. stratifiziert nach FIGO-Stadium und Operationsergebnis in der Erstlinientherapie bzw. Zweitlinientherapie.

Die Überlebenszeiten fallen mit steigender Anzahl der Rezidive. Im Schnitt überlebt eine Patientin nach Auftreten des ersten Rezidivs (zweite Therapielinie) 2,23 Jahre (95% CI 1,94-2,70). Die Überlebenszeit beträgt durchschnittlich nach Auftreten des zweiten Rezidivs (dritte Therapielinie) 1,6 Jahre (95% CI 1,36-1,96), nach Auftreten des dritten Rezidivs (vierte Therapielinie) 1,19 Jahre (95% CI 1,05-1,60). Nach Auftreten des vierten und fünften Rezidivs beträgt die Überlebenszeit im Schnitt unter einem Jahr.

Abb. 9: Gesamtüberleben nach Anzahl der Rezidive

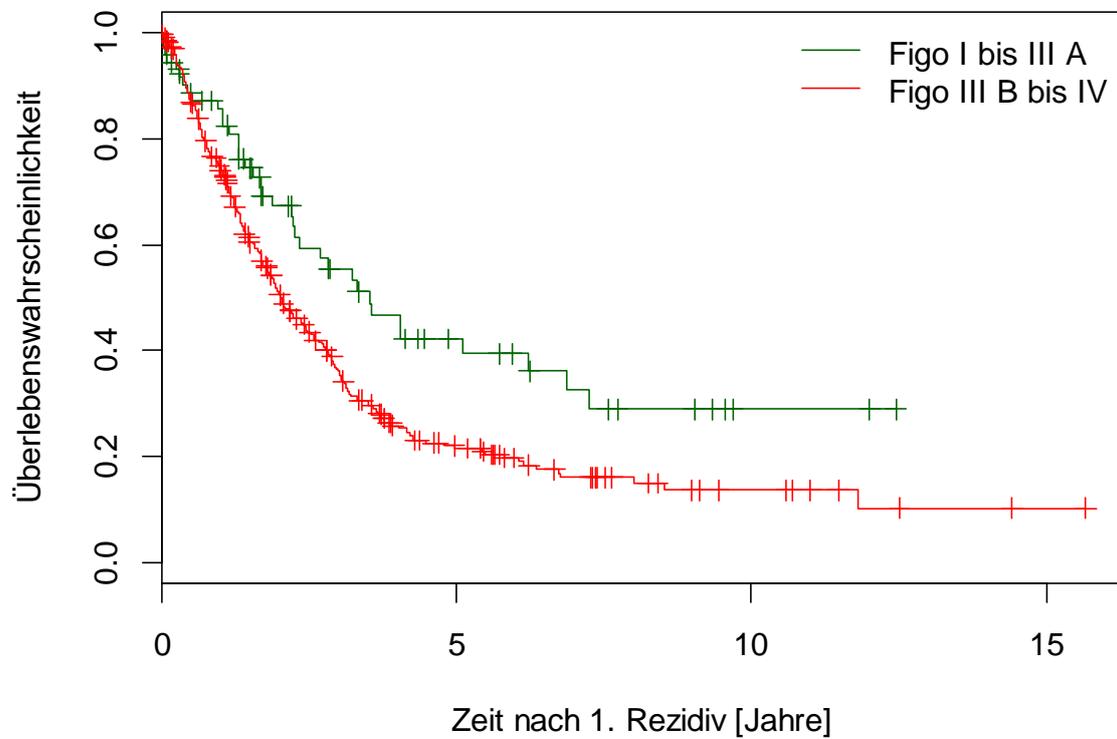


Tab. 19: Gesamtüberleben nach Anzahl der Rezidive

	<b>n</b>	<b>events</b>	<b>Median OS nach jeweiligem Rezidiv mit 95% Konfidenzintervall [Jahre]</b>
1. Rezidiv	416	282	2.23 [1.94;2.70]
2. Rezidiv	281	198	1.60 [1.36;1.96]
3. Rezidiv	175	127	1.19 [1.05;1.60]
4. Rezidiv	96	73	0.95 [0.82;1.61]
5. Rezidiv	63	48	0.76 [0.63;1.48]

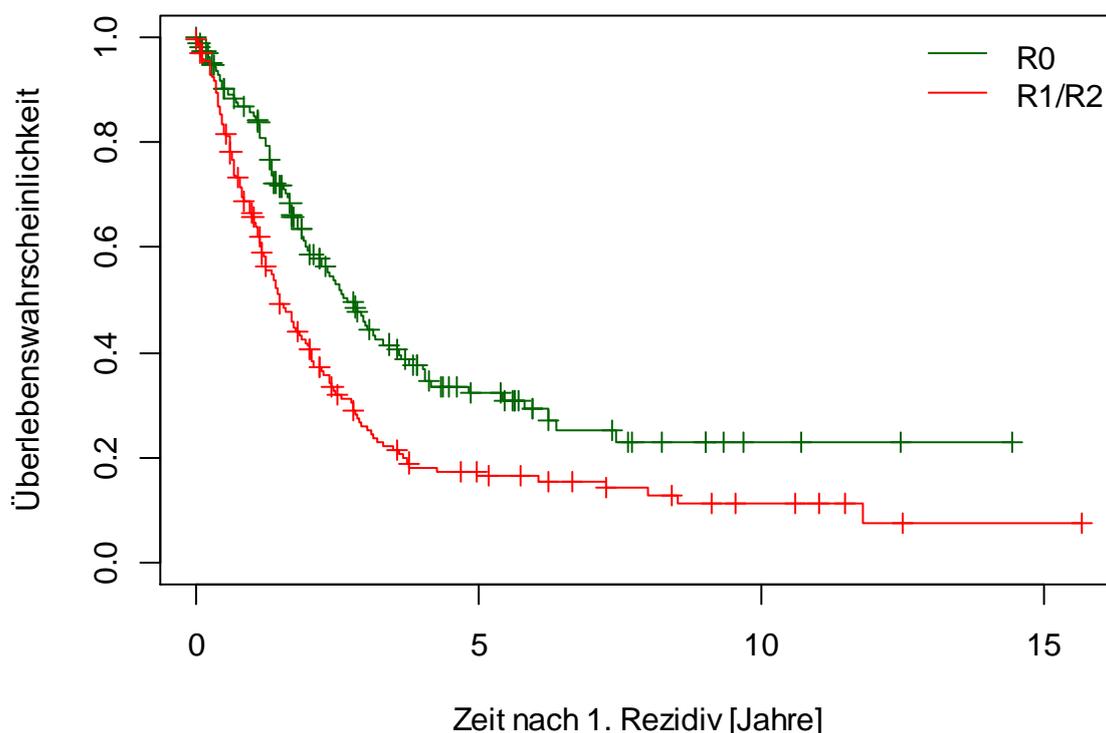
In Anbetracht des FIGO-Stadiums unterscheidet sich die Überlebenszeit signifikant für FIGO I-III A bzw. IIIB-IV (Log-Rank Test,  $p = 0,005$ ). Das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom betrug im Durchschnitt für FIGO I-III A 3,55 Jahre (95% CI 2,35-7,27), für FIGO IIIB-IV 2,04 Jahre (95% CI 1,8-2,46).

Abb. 10: Gesamtüberleben in der Rezidivsituation nach FIGO-Stadium bei Erstdiagnose



Auch in Anbetracht des Operationsergebnisses unterscheidet sich das Gesamtüberleben signifikant (Log-Rank Test,  $p < 0,001$ ). Das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom stratifiziert nach Operationsergebnis in der Erstlinientherapie betrug im Durchschnitt für Kategorie R0 2,68 Jahre (95% CI 2,21-3,58), für R1/R2 1,49 Jahre (95% CI 1,23-1,98).

Abb. 11: Gesamtüberleben in der Rezidivsituation nach Operationsergebnis in Erstlinientherapie



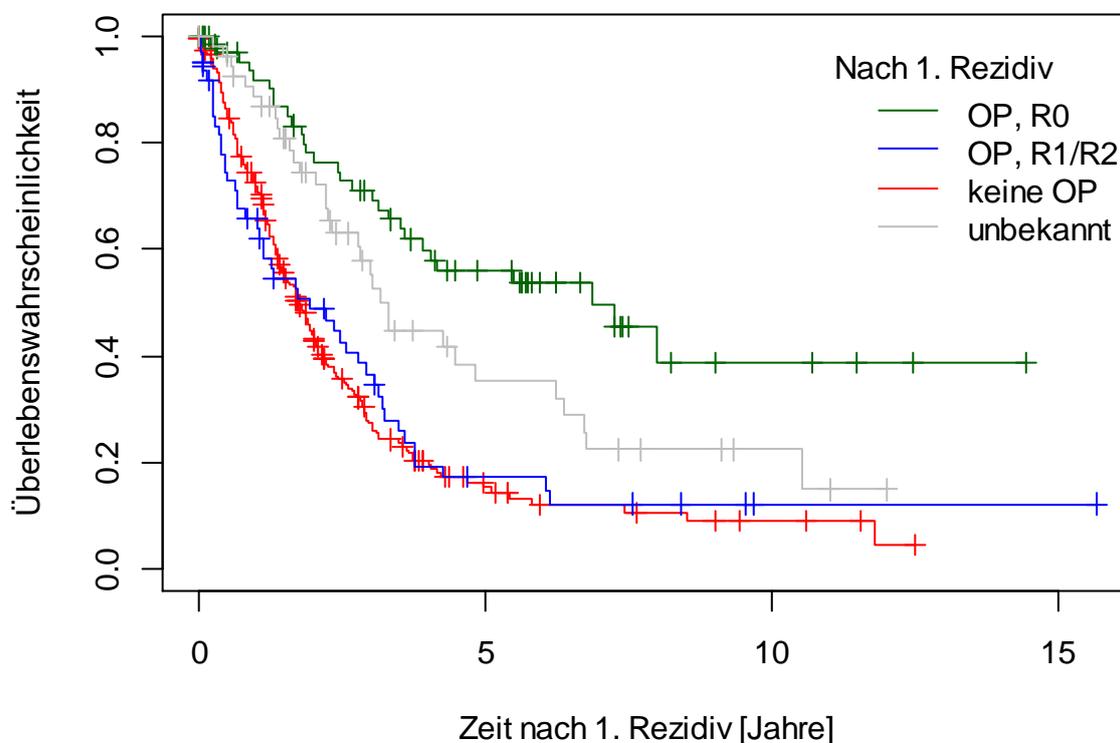
Im Rahmen des ersten Rezidivs (2. Therapielinie) wurden insgesamt 130 Patientinnen operiert, davon war das Operationsergebnis bei 68 Patientinnen R0 und bei 62 Patientinnen R1/R2. 231 Patientinnen wurden nicht operiert. Bei 55 Patientinnen ist die Durchführung einer erneuten Operation oder das Operationsergebnis unbekannt.

Betrachten wir nun das Gesamtüberleben nach Auftreten des ersten Rezidivs stratifiziert nach Operationsergebnis R0 bzw. R1/R2 in der Zweitlinientherapie,

keine Operation in der Zweitlinientherapie sowie Operation oder Operationsergebnis unbekannt, so zeigt sich, dass die Überlebenszeit sich hier signifikant unterscheidet (Log-Rank Test,  $p < 0,001$ ). Das Gesamtüberleben beträgt im Mittel für Kategorie „RO“ 6,88 Jahre (95% LCL 3,92 UCL NA), für „R1/R2“ 1,94 Jahre (95% CI 1,13-3,15) und für die Kategorie „keine Operation“ in der Zweitlinientherapie 1,73 Jahre (95% CI 1,47-2,05). Die Kategorie „Operation/Operationsergebnis unbekannt“ weist eine Überlebenszeit von im Schnitt 3,32 Jahren (95% CI 2,78-6,37) auf.

Betrachtet man nur die Subgruppen „keine OP“ und „OP R1/R2“, so zeigt sich zwischen diesen kein signifikanter Unterschied (Log-Rank Test,  $p = 0,796$ ).

Abb. 12: Gesamtüberleben nach Operationsergebnis, ohne Operation und Operation unbekannt beim ersten Rezidiv



## 5. Diskussion

Das Ovarialkarzinom ist mit 3,5% aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,6% aller Krebssterbefälle die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung nach dem Mammakarzinom. [1, 3] Aufgrund von unspezifischen Symptomen (Völlegefühl, Bauchumfangszunahme, abdominale Schmerzen, ungewollte Gewichtsabnahme, Meteorismus) werden ca. 75% der Fälle in einem fortgeschrittenen FIGO Stadium IIB-IV diagnostiziert. [2, 3]

Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickeln häufig eine Resistenz gegenüber der Chemotherapie und erleiden infolgedessen Rezidive. [9] Im Gegensatz zur Erstlinientherapie ist die Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs noch längst nicht so standardisiert, u.a. aufgrund von nur wenigen verfügbaren Studien ab dem zweiten Rezidiv (3. Therapielinie), weshalb eine realistische Aufklärung über die Prognose in der Rezidivsituation deutlich erschwert ist. Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, Behandlungsdaten und klinische Verläufe eines großen gynäko-onkologischen Zentrums auszuwerten und als Fundament für das individualisierte Patientengespräch zur Verfügung zu stellen, um eine Antwort auf die Fragen der betroffenen Patientinnen bezüglich z.B. der Prognose oder Erhalt der Lebensqualität im Krankheitsverlauf zu ermöglichen.

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde der Krankheitsverlauf von 416 Patientinnen mit einem rezidierten Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom im Alter von durchschnittlich 58,8 Jahren bei Erstdiagnose (2000-2014) untersucht. Die Erstdiagnose erfolgte in 82% in einem weit fortgeschrittenen FIGO-Stadium IIIB-IV (s. Tab. 2). 18% wurden in den FIGO-Stadien I-IIIa diagnostiziert. Allein 72,1% bekamen die Erstdiagnose im Stadium III. Von den 416 Patientinnen mit der Diagnose eines Rezidivs erhielten 77,94% (320 Patientinnen) eine systemische Chemotherapie. Durchschnittlich wurden im gesamten Krankheitsverlauf 2,6 Therapielinien durchgeführt. Für die Therapieentscheidung sind u.a. der Patientinnenwille, das Alter und die Belastbarkeit der Patientin von

großer Bedeutung. Gründe für den Nichterhalt einer Chemotherapie sind u.a. der Einsatz einer anderen Therapiemöglichkeit wie z.B. eine erneute Operation oder Strahlentherapie sowie ein reduzierter Allgemeinzustand mit zeitnahe Tod der Patientin oder auch die Ablehnung der Chemotherapie durch die Patientin.

Die Auswertung des Patientinnenkollektivs zeigt, dass circa 2/3 der Patientinnen nach der Erstdiagnose auch die Rezidivdiagnose an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erhielten (s. Abb. 3). Von Extern kommen vor allem Patientinnen im Rahmen des ersten Rezidiv und geringfügig noch im Rahmen des zweiten Rezidivs hinzu, weshalb man im Allgemeinen festhalten kann, dass die Behandlung in der Rezidivsituation überwiegend an einem onkologischen Zentrum, wie in unserem Fall an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, erfolgt.

Bedeutsame Prognosefaktoren für ein mögliches Rezidiv sind das FIGO-Stadium und das Ergebnis der Debulking-Operation bei Erstdiagnose des Ovarial- Tuben- oder Peritonealkarzinoms. [5] Wie bereits erwähnt, erhielten 82% der Patientinnen die Erstdiagnose in einem weit fortgeschrittenen FIGO-Stadium (IIIB-IV). Von diesen Patientinnen bekamen diejenigen mit einem Tumorrest = 0 mm nach Operation nach 1,4 Jahren (16,8 Monate) und diejenigen mit einem Tumorrest => 1 mm nach Operation bereits nach 12 Monaten die Rezidivdiagnose (s. Tab. 5). In einer Studie von Ghirardi et al wurde ebenfalls u.a. die progressionsfreie Zeit nach Debulking-Operation mit einem Tumorrest von 1-10 mm bei Patientinnen mit fortgeschrittener Ovarialkarzinomerkrankung (FIGO IIIC-IV) untersucht. Hier erkrankten die Patientinnen durchschnittlich nach 16,2 Monaten an einem Rezidiv. [16]

Betrachtet man vergleichend die 10% der Patientinnen mit einer besseren Ausgangssituation, d.h. Gruppe FIGO IA und Tumorrest = 0 mm, so zeigt sich ein Zeitraum von durchschnittlich 2,7 Jahren (32,4 Monate) bis zum ersten Rezidiv, also nahezu doppelt so lang.

Im betrachteten Datenkollektiv liegen uns von 416 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv bei 282 Patientinnen auch Daten zum zweiten Rezidiv

und bei 179 von 282 Patientinnen auch Daten zum dritten Rezidiv vor. Gründe für fehlende Daten sind u.a., dass die Patientin lebt und sie tatsächlich kein weiteres Rezidiv bekommen hat, die Patientin vor Diagnose eines weiteren Rezidivs verstorben ist oder uns keine Daten zum Rezidiv vorliegen.

Die Rezidiv-freie Zeit nimmt bis zum dritten Rezidiv mit zunehmender Rezidivanzahl stetig ab. So kann eine Patientin nach Diagnose des ersten, zweiten und dritten Rezidivs eine Rezidiv-freie Zeit von durchschnittlich 9,9, 6,6 und 5,3 Monaten erwarten (s. Tab. 6). Die Ergebnisse der Studie von Hanker et al zeigen ähnliche Ergebnisse. Hier betrug die Rezidiv-freie Zeit nach Auftreten des ersten, zweiten und dritten Rezidivs im Durchschnitt 10,2, 6,4, und 5,6 Monate. [9] Eine Korrelation zwischen FIGO-Stadium bei Erstdiagnose und Rezidiv-freier Zeit ab dem ersten Rezidiv ließ sich nicht nachweisen.

Im Hinblick auf die Lebensqualität in der Rezidivsituation ist neben der Rezidiv-freien Zeit auch die Chemotherapie-freie Zeit von großer Bedeutung. Im Zeitraum der Datenanalyse betrug an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen die durchschnittliche Chemotherapie-freie Zeit beim ersten Rezidiv ca. 11 Monate, beim zweiten Rezidiv 4,8 Monate und beim dritten Rezidiv nur noch 1,8 Monate (s. Tab. 10). Betrachtet man konträr dazu die Zeit, die die Patientinnen in einer Chemotherapie verbracht haben, im Rezidiv 1-3 durchschnittlich ca. 3-4 Monate, so zeigt sich, dass mit zunehmender Rezidivanzahl die Patientinnen mehr Zeit in einer Chemotherapie als ohne Chemotherapie verbringen (Abb. 5). Noch gravierender zeigt sich dies in Anbetracht der Platinsensitivität. Bei platinresistenten Patientinnen war die Chemotherapie-freie Zeit im Durchschnitt immer erheblich kürzer als bei platinsensiblen Patientinnen, knapp 3 Monate versus 5,5 Monate (s. Tab. 11 und Abb. 6). Über diese, mit hoher Wahrscheinlichkeit eintretende Entwicklung im Krankheitsverlauf, muss die Patientin ab Diagnose des zweiten Rezidivs konkret aufgeklärt werden.

Von den 320 Patientinnen, die im ersten Rezidiv (2. Therapielinie) eine Chemotherapie erhielten, wurden noch 85,62% (274 Patientinnen) als platinsensibel eingeordnet. Ab dem zweiten Rezidiv (3. Therapielinie) kam es zum

Umschwung und es überwiegen die platinresistenten Patientinnen mit 67,95% (176 Patientinnen) zu 32,04% (83) platinempfindlichen Patientinnen (s. Tab. 16 und 17).

Die Einteilung in platinempfindliches oder platinresistentes Rezidiv ist entscheidend für die Wahl der systemischen Therapie (platinhaltige vs. nicht-platinhaltige Chemotherapie). Ein Problem dieser strikten Einteilung nach platinempfindlichen und platinresistenten Rezidiven ist, dass sie nicht auf alle Subtypen des Ovarialkarzinoms angewendet werden kann, z.B. hat ein muzinöses oder klarzelliges Ovarialkarzinom grundsätzlich eine schlechtere Platinempfindlichkeit als andere Subtypen. [12]

Im Falle eines platinempfindlichen Rezidivs wird eine Platinkombinationstherapie empfohlen oder bei Kontraindikation gegen eine Platinkombinationstherapie als Alternative pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) als Monochemotherapie oder in Kombination mit Trabectedin. [17] Bei platinresistentem Rezidiv wird die Durchführung einer nicht-platinhaltigen Monochemotherapie mit z.B. pegyliertem, liposomalem Doxorubicin (Caelyx®), Topotecan oder Gemcitabine empfohlen. [17] Hier ist die Prognose schlechter und die Nutzen-Risiko-Abwägung muss intensiver betrachtet werden.

An der Universitäts-Frauenklinik Tübingen wurden im Zeitraum 2000-2014 im Rahmen des ersten Rezidivs (2. Therapielinie) viele verschiedene Zytostatika als Polychemotherapie oder Monochemotherapie verwendet. Die drei häufigsten Therapien waren platinbasierte Kombinationen aus Carboplatin und Gemcitabine (100 Patientinnen) sowie Carboplatin und Paclitaxel (53 Patientinnen) und die Monochemotherapie mit Caelyx (76 Patientinnen) (s. Tab. 12 und 13). Die beiden Polychemotherapien erzielten durchschnittlich eine Chemotherapie-freie Zeit von 7,6 Monaten, die Rezidiv-freie Zeit betrug im Schnitt circa ein Jahr. In der Studie von Pfisterer et al konnte mit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabine beim ersten Rezidiv eine Rezidiv-freie Zeit von 8,6 Monaten erzielt werden, ohne die Lebensqualität der Patientinnen zu verschlechtern. [18] Caelyx als Monochemotherapie beim ersten Rezidiv konnte durchschnittlich eine Chemotherapie-freie Zeit von 2,1 Monaten sowie Rezidiv-freie Zeit von 6,9

Monaten erzielen, was den Ergebnissen in der Studie von Gordon et al und Monk et al mit einer Rezidiv-freien Zeit von 7,2 und 7,5 Monaten sehr ähnelt. [19–21] Im Gegensatz dazu konnte eine Monochemotherapie mit Carboplatin noch eine Chemotherapie-freie Zeit von 7,5 Monaten und Rezidiv-freie Zeit von 12,9 Monaten erzielen, also ähnlich zu einer platinhaltigen Polychemotherapie. Diese wurde jedoch nur bei 16 Patientinnen appliziert.

In Anbetracht der Platinsensitivität zeigt sich, dass auch knapp 1/3 der platinsensiblen Patientinnen eine nicht-platinhaltige Monochemotherapie mit Caelyx erhalten haben, die anderen 2/3 der platinsensiblen Patientinnen erhielten wie empfohlen eine Polychemotherapie. Sowohl bei den platinsensiblen als auch platinresistenten Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv wurde in der zweiten Therapielinie Caelyx als Monochemotherapie mit deutlichem Abstand am häufigsten verwendet. Im Falle der Polychemotherapien überwiegen deutlich die platinhaltigen Kombinationen. Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen der Studie von Henker et al. Auch hier war in der Zweitlinientherapie die am häufigsten verwendete Chemotherapie eine platinhaltige Polychemotherapie. Als Monochemotherapien überwiegen hier jedoch Topotecan und Treosulfan. [9]

Im Rahmen des zweiten Rezidivs (3. Therapielinie) überwogen die Monochemotherapien. Die vier am häufigsten verwendeten Zytostatika als Monochemotherapie waren Topotecan (51 Patientinnen), Treosulfan (27 Patientinnen), Caelyx (20 Patientinnen) und Gemcitabine (20 Patientinnen) (s. Tab. 14 und 15). In der Drittlinientherapie überwiegte in der Studie von Henker et al ebenfalls Topotecan. [9] Im Vergleich zur zweiten Therapielinie nehmen in der dritten Therapielinie die Chemotherapie-freie und Rezidiv-freie Zeit deutlich ab. Die längste Chemotherapie-freie Zeit wurde mit 40 Tagen durch die Monochemotherapie mit Topotecan erzielt. Die längste Rezidiv-freie Zeit wurde mit circa 6 Monaten bei der Monochemotherapie mit Caelyx erreicht. Im Vergleich hierzu wurde beim zweiten Rezidiv mit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabine immerhin noch eine Rezidiv-freie Zeit von circa 9 Monaten erzielt, allerdings bei einer nur geringen Anzahl von 14 Patientinnen.

Somit lässt sich aus diesem Datenkollektiv entnehmen, dass die platinhaltigen Polychemotherapien sowohl in der Therapie des ersten also auch in der Therapie des zweiten Rezidivs, insgesamt zu einer längeren Rezidiv-freien Zeit führen und der (nicht-platinhaltigen) Monochemotherapie im Hinblick auf die Rezidiv-freie Zeit deutlich überlegen sind. Man kann demnach festhalten, dass die Platinsensitivität eine prognostische Bedeutung hat. Jedoch muss bei der Interpretation dieser Daten berücksichtigt werden, dass die Zytostatika nicht randomisiert gegeben wurden, sondern für die jeweilige Patientin ausgewählt wurden. Auch muss berücksichtigt werden, dass bei einigen Patientinnen kein folgendes Rezidiv angegeben ist. Diese Patientinnen können verstorben sein.

In dieser retrospektiven Datenanalyse zeigte sich bei Patientinnen mit einem rezidierten Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom eine Überlebenszeit nach Auftreten des zweiten Rezidivs von etwas mehr als 2 Jahren, mit steigender Rezidivanzahl (3.-5. Rezidiv) abnehmend auf 1,5 Jahre bis 7-12 Monate (s. Tabelle 19 und Abb. 9); im Vergleich zur Studie von Hanker et al insgesamt etwas positivere Ergebnisse. Dort betrug die Überlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs circa 17 Monate und nahm mit zunehmender Rezidivanzahl auf 11-5 Monate ab. [9] Die insgesamt kurzen Überlebenszeiten, vor allem nach Auftreten des dritten Rezidiv, lassen Indikationen für eine folgende Chemotherapie anzweifeln, dennoch werden diese von der Mehrheit der Patientinnen gewünscht, auch wenn sie nur einen geringen Nutzen davon haben. [22] Das betont die Bedeutsamkeit des Patientinnenwillens und auch der realistischen ärztlichen Aufklärung und Information in der Therapieentscheidung.

In Anbetracht des FIGO-Stadiums konnte in der Überlebenszeit ein relevanter Unterschied von 3,5 Jahren in der Gruppe FIGO I-III A zu 2 Jahren in der Gruppe FIGO III B-IV nachgewiesen werden (s. Abb. 10). Gleiches gilt für die Überlebenszeit stratifiziert nach dem Operationsergebnis der Debulking-Operation in der Erstlinientherapie (s. Abb. 11). Patientinnen in der Gruppe RO überlebten im Durchschnitt knapp 3 Jahre, die Patientinnen in der Gruppe R1/R2 durchschnittlich 1,5 Jahre.

Betrachtet man die Gesamtüberlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs (zweite Therapielinie) im Hinblick auf eine in der Zweitlinientherapie durchgeführte Operation mit dem Ergebnis RO oder R1/R2 oder keine Operation durchgeführt, so zeigt sich auch hier ein relevanter Unterschied in den Kategorien RO und R1/R2 (s. Abb. 12). Patientinnen mit einem Operationsergebnis RO haben eine Überlebenszeit von durchschnittlich knapp 7 Jahren, wohingegen Patientinnen mit einem Operationsergebnis R1 bzw. R2 nur eine Überlebenszeit von durchschnittlich knapp 2 Jahren aufweisen, d.h. eine erfolgreiche Operation (Operationsergebnis RO) können einer Patientin bis zu 5 Jahren mehr Lebenszeit ermöglichen. Im Gegensatz hierzu macht eine unvollständige Tumorexzision (Operationsergebnis R1/R2) im Vergleich zur Entscheidung, keine Operation durchzuführen, keinen relevanten Unterschied. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Harter et al. Auch hier konnte eine deutlich längere Überlebenszeit bei Patientinnen mit makroskopisch kompletter Tumorentfernung (45,2 Monate) im Vergleich zu Patientinnen mit noch makroskopisch sichtbarem Tumorrest (19,7 Monate) gezeigt werden. Die Größe des verbliebenden Tumors hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. [23]

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Daten (analog/digitalisiert) der Universitätsfrauenklinik Tübingen über einen langen Zeitraum 2000-2014, weshalb teilweise Daten wie z.B. Auftreten eines weiteren Rezidivs, Therapiebeginn/-ende, Operationsergebnis oder Daten zum Follow-up fehlen. Zytostatika wurden nicht randomisiert gegeben, sondern für die Patientin individuell ausgewählt. Auch besteht zum Teil eine große Heterogenität des Behandlungsortes innerhalb des Krankheitsverlauf. Selektionsbias und Informationsbias können dementsprechend nicht ausgeschlossen werden. Trotz alledem konnten wir in einem relativ großen Datenkollektiv aus Patientinnen mit einem rezidierten Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom u.a. aufzeigen, dass eine Patientin ab dem zweiten Rezidiv in Anbetracht der mit zunehmender Rezidivanzahl kürzer werdenden Rezidiv-freien Zeit, mit hoher

Wahrscheinlichkeit mehr Zeit in einer Chemotherapie als ohne Chemotherapie verbringt und die Überlebenschancen insgesamt trotz Chemotherapie gering sind. Deshalb sollte mit jeder weiteren Progression im Hinblick auf die Lebensqualität immer individuell der Wille und der Allgemeinzustand der Patientin in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden, vor allem in der platinresistenten Situation mit ggf. einer Entscheidung für Best Supportive Care. Die Behandlung des Ovarialkarzinoms kann relevante kurzzeitige und langzeitige Nebenwirkungen aufzeigen, die großen Einfluss auf verschiedene Lebensbereiche (z.B. Familien-/ Arbeitsleben) und somit auf die Lebensqualität der Patientin und ihrer Familie haben können. Diese Nebenwirkungen können physischer (z.B. Fatigue, Anämie, Lymphödem oder Polyneuropathie) und/oder psychischer Natur sein. Jede Patientin mit Ovarialkarzinom muss daher frühzeitig über Möglichkeiten rehabilitativer Maßnahmen, wie z.B. Sport bzw. körperliche Aktivität oder präventives sensomotorisches Training und psychoonkologischer Betreuung, wie z.B. Psychotherapie, Selbsthilfeorganisationen oder Selbsthilfegruppen, aufgeklärt werden. Es wird empfohlen, für jede Patientin einen „Cancer Survivorship Care Plan“ zu erstellen, um die Nachsorge individuell zu koordinieren, den Informationsfluss zwischen allen behandelnden Ärzten sicherzustellen und somit mögliche Sorgen/Ängste der Patientin zu reduzieren. [3, 24]

Nach 2014, also für dieses Patientinnenkollektiv noch nicht optional, haben sich mit zunehmendem Verständnis der Tumorbiologie neue Therapieformen in der Behandlung des Tuben-, Ovarial- und Peritonealkarzinoms etabliert, sowohl in der Erstlinientherapie also auch in der Rezidivsituation, die einen deutlichen positiven Effekt auf die Rezidiv-freie Zeit und teilweise auch auf das Gesamtüberleben zeigen. Hierzu gehören der Einsatz von Bevacizumab oder Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP)-Inhibitoren. Bevacizumab (VEGF) ist in der Therapie des rezidivierenden Ovarialkarzinoms im Falle einer platin-sensiblen Situation in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Gemcitabin im Rahmen des ersten Rezidivs und im Falle einer platinresistenten Situation in Kombination mit einer nicht platinhaltigen Monotherapie zugelassen,

insofern in der Erstlinientherapie noch keine VEGF-Therapie erfolgt ist. [3, 24] Sowohl beim platinresistenten als auch beim platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv konnte durch Einsatz von Bevacizumab eine Verlängerung der Rezidiv-freien Zeit und in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. [25–27]

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms können bei ca. 50% der Patientinnen Genomschäden, die durch eine homologe Rekombinations-Defizienz (HRD) verursacht werden, nachgewiesen werden. Bei ca. 30% liegt eine BRCA1/2-Mutation vor, bei weiteren 20% eine Mutation in einem der anderen HRR (homologe Rekombinationsreparatur) -Genen (u.a. RAD51C/D, BRIP1, PALB2). Seitens der European Society of Medical Oncology und European Society of Gynaecological Oncology wird daher empfohlen bei HGSC Ovarialkarzinomen eine bestenfalls gleichzeitige BRCA1/2- und HRD-Testung im Rahmen der Erstdiagnose vor Beendigung der Erstlinienchemotherapie durchzuführen, um betroffenen Patientinnen, die auf eine platin-basierte Chemotherapie ansprechen, eine Therapie mit PARP-Inhibitoren (hemmen den DNA-Reparaturmechanismus) als Erhaltungstherapie im Rahmen der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen Tumoren (FIGO III-IV) oder als Erhaltungstherapie in der Rezidivsituation unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils anbieten zu können. [3, 24, 28] Mehrere Studien haben gezeigt, dass durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Rezidivsituation, vor allem bei Patientinnen mit BRCA-Mutation (Keimbahn/somatisch), aber auch ohne BRCA-Mutation, die Rezidiv-freie Zeit deutlich verlängert werden kann. [29–32] Zu Verfügung stehen zurzeit die PARP-Inhibitoren Olaparib, Niraparib und Rucaparib. Als aktuell einziger PARP-Inhibitor darf in Europa Rucaparib beim rezidivierenden Ovarialkarzinom auch als Monotherapie eingesetzt werden, sofern eine BRCA-Mutation vorliegt und zwei oder mehr platinhaltige Vortherapien erfolgt sind. [3, 24]

Ferner wird im Bereich des platinsensiblen Tuben-, Ovarial- und Peritonealkarzinoms auf dem Gebiet der Immuntherapien geforscht,

insbesondere die Wirkung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (Anti-PD-1, Anti-PD-L1). Im Rahmen der Rezidivsituation gibt es aktuell zum einen die ATALANTE Studie, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirkung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und platinbasierter Chemotherapie untersucht wird. Zum anderen gibt es die ANITA-Studie, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirkung einer platinbasierten Chemotherapie mit nachfolgender Niraparib-Erhaltungstherapie in Kombination mit oder ohne Atezolizumab untersucht wird. [33] Beide mit dem Studienziel die Rezidiv-freie Zeit zu verlängern. Die Analysen stehen noch aus.

Abgesehen von der Systemtherapie ist es zudem wichtig, dass auch in der Rezidivsituation eine erneute Operation mit dem Ergebnis R0 die Gesamtüberlebenszeit deutlich verlängern kann, vor allem bei Patientinnen, die in der Erstlinientherapie bereits eine R0-Resektion hatten. Eine erneute Operation muss dementsprechend im Rahmen einer Therapieempfehlung immer mitberücksichtigt werden.

## 6. Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Mammakarzinom mit einem 5-Jahres-Überleben von ca. 43% über allen Stadien die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Das Ovarialkarzinom stellt nicht nur eine Erkrankungsentität dar, sondern besteht aus einer heterogenen Gruppe von malignen epithelialen Tumoren, die sich als Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinome darstellen können.

Die Therapie des rezidivierenden Ovarialkarzinoms ist im Vergleich zur Erstlinientherapie trotz hoher Rezidivraten im fortgeschrittenen Stadium von bis zu 80% noch nicht ausreichend standardisiert. Die Basis in der Behandlung eines rezidivierenden Ovarialkarzinoms ist die individuelle Aufklärung und vertrauensvolle Interaktion mit der Patientin. Gerade in der Rezidivsituation sind die Fragen nach Therapiemöglichkeiten, Dauer der Chemotherapie versus Chemotherapie-freie Zeit, Erhalt der Lebensqualität sowie die Frage nach dem Gesamtüberleben von großer Bedeutung für die Patientin.

Vor diesem Hintergrund widmete sich die vorliegende Studie der Auswertung von Behandlungsdaten und klinischen Verläufen von insgesamt 416 Patientinnen mit einem rezidivierenden Ovarial-, Tuben oder Peritonealkarzinom (Erstdiagnose 2000-2014) eines großen gynäko-onkologischen Zentrums als Fundament für das individualisierte Patientinnengespräch, um eine realistische Aufklärung über die Prognose in der Rezidivsituation zu ermöglichen.

Hierbei zeigte sich u.a., dass eine Patientin ab dem zweiten Rezidiv in Anbetracht der mit zunehmender Rezidivanzahl kürzer werdenden Rezidiv-freien Zeit, mit hoher Wahrscheinlichkeit mehr Zeit in einer Chemotherapie als ohne Chemotherapie verbringt und die Überlebenschancen insgesamt trotz Chemotherapie gering sind. Deshalb sollte mit jeder weiteren Progression im Hinblick auf die Lebensqualität immer individuell der Wille und der Allgemeinzustand der Patientin in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden, vor allem in der platinresistenten Situation mit ggf. einer Entscheidung für Best Supportive Care.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Krebs - Eierstockkrebs. Im Internet: [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Ovarialkrebs/ovarialkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Ovarialkrebs/ovarialkrebs_node.html); Stand: 10.06.2018
- 2 Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian Cancer. Deutsches Aerzteblatt Online; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0635
- 3 Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren - Langfassung 2021
- 4 Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 2017
- 5 Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. Am Fam Physician 2009; 80 (6): 609–616
- 6 Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann S, Sehouli J. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd; DOI: 10.1055/s-0035-1558079
- 7 Muallem MZ, Rohr I, Braicu E, Sehouli J. Neue Klassifikation der Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome. Onkologie; DOI: 10.1007/s00761-014-2716-0
- 8 Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin; DOI: 10.3322/caac.21456
- 9 Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Sehouli J, Harter P, Du Bois A. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol; DOI: 10.1093/annonc/mds203
- 10 Fung-Kee-Fung M. Optimal Chemotherapy Treatment for Women with Recurrent Ovarian Cancer. CO; DOI: 10.3747/co.2007.148
- 11 Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6–12 months post platinum-based chemotherapy. Critical Reviews in Oncology/Hematology; DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.04.004

- 12** Luvero D, Milani A, Ledermann JA. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*; DOI: 10.1177/1758834014544121
- 13** Universitätsklinikum Tübingen - Klinisches Krebsregister (23.05.2018). Im Internet: [www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Zentren/Tumorzentrum+CCC+T%C3%BCbingen\\_Stuttgart/Behandlung/Klinisches+Krebsregister.html](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Zentren/Tumorzentrum+CCC+T%C3%BCbingen_Stuttgart/Behandlung/Klinisches+Krebsregister.html); Stand: 09.06.2018
- 14** Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*; DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
- 15** R: What is R? (2021-01-23T18:10:03.000Z). Im Internet: [www.r-project.org/about.html](http://www.r-project.org/about.html); Stand: 2021-03-21T14:03:13.237Z
- 16** Ghirardi V, Moruzzi MC, Bizzarri N, Vargiu V, D'Indinosante M, Garganese G, Pasciuto T, Loverro M, Scambia G, Fagotti A. Minimal residual disease at primary debulking surgery versus complete tumor resection at interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A survival analysis. *Gynecol Oncol*; DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.010
- 17** Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Die Qualität der Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland. *Frauenarzt* 2009; (11): 952–958
- 18** Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück H-J, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E. 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. *JCO*; DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0913
- 19** Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Lisyanskaya AS, Makhson AN, Rolski J, Gorbounova VA, Ghatage P, Bidzinski M, Shen K, Ngan HY-S, Vergote IB, Nam J-H,

- Park YC, Lebedinsky CA, Poveda AM. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *JCO*; DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4037
- 20** 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. *JCO*; DOI: 10.1200/JCO.2001.19.14.3312
- 21** Rakowski JA, Ahmad S, Holloway RW. Use of pegylated liposomal doxorubicin in the management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: current concepts. *Expert Rev Anticancer Ther*; DOI: 10.1586/era.11.187
- 22** Brown D, Roberts JA, Elkins TE, Larson D, Hopkins M. Hard choices: the gynecologic cancer patient's end-of-life preferences. *Gynecol Oncol*; DOI: 10.1006/gyno.1994.1306
- 23** Harter P, Du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl H-G, Breitbach G-P, Tanner B, Sehouli J. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-006-9058-0
- 24** Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Annals of Oncology*; DOI: 10.1093/annonc/mdz062
- 25** Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, Kim B-G, Fujiwara K, Tewari KS, O'Malley DM, Davidson SA, Rubin SC, DiSilvestro P, Basen-Engquist K, Huang H, Chan JK, Spiratos NM, Ashfaq R, Mannel RS. 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. *The Lancet. Oncology*; DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6

- 26** Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*; DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489
- 27** Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *JCO*; DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505
- 28** Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Genta S, Aglietta M, Sapino A, Valabrega G. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*; DOI: 10.2174/1574892813666180305165256
- 29** Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Pignata S, Friedlander M, Baldoni A, Park-Simon T-W, Tamura K, Sonke GS, Lisyanskaya A, Kim J-H, Filho EA, Milenkova T, Lowe ES, Rowe P, Vergote I, Pujade-Lauraine E, Byrski T, Pautier P, Harter P, Colombo N, Scambia G, Nicoletto M, Nussey F, Clamp A, Penson R, Oza A, Poveda Velasco A, Rodrigues M, Lotz J-P, Selle F, Ray-Coquard I, Provencher D, Prat Aparicio A, Vidal Boixader L, Scott C, Yunokawa M, Medioni J, Pécuchet N, Dubot C, La Motte Rouge T de, Kaminsky M-C, Weber B, Lortholary A, Parkinson C, Ledermann J, Williams S, Banerjee S, Cosin J, Hoffman J, Plante M, Covens A, Sonke G, Joly F, Hirte H, Amit A, Matsumoto K, Tjulandin S, Hoon Kim J, Gladiëff L, Sabbatini R, O'Malley D, Timmins P, Kredentser D, Láinez Milagro N, Barretina Ginesta MP, Tibau Martorell A, Gómez De Liaño Lista A, Ojeda González B, Mileshekin L,

Mandai M, Boere I, Ottevanger P, Nam J-H, Filho E, Hamizi S, Cognetti F, Warshal D, Dickson-Michelson E, Kamelle S, McKenzie N, Rodriguez G, Armstrong D, Chalas E, Celano P, Behbakht K, Davidson S, Welch S, Helpman L, Fishman A, Bruchim I, Sikorska M, Słowińska A, Rogowski W, Bidziński M, Śpiewankiewicz B, Casado Herraiez A, Mendiola Fernández C, Gropp-Meier M, Saito T, Takehara K, Enomoto T, Watari H, Choi CH, Kim B-G, Weon Kim J, Hegg R. 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. *The Lancet Oncology*; DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5

- 30** Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Mądry R, Christensen RD, Berek JS, Dørum A, Tinker AV, Du Bois A, González-Martín A, Follana P, Benigno B, Rosenberg P, Gilbert L, Rimel BJ, Buscema J, Balser JP, Agarwal S, Matulonis UA. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
- 31** Ledermann JA, Pujade-Lauraine E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*; DOI: 10.1177/1758835919849753
- 32** Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp AR, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Banerjee S, García-Donas J, Swisher EM, Cameron T, Maloney L, Goble S, Coleman RL. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30061-9

**33** Geschlossene Studien | AGO Research GmbH (2022-06-20T09:58:51.000Z). Im Internet: [ago-ovar.de/profil/geschlossene-studien/](https://ago-ovar.de/profil/geschlossene-studien/);  
Stand: 2022-06-20T09:58:51.288Z

## 8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Stefan Kommos durchgeföhrt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Stefan Kommos.

Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Brigitt Schönfisch.

Ich versichere, das Manuskript (nach Anleitung durch Prof. Dr. Stefan Kommos) selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bremen, den 06.03.2023

---

(Nessrin Krainau)

## 9. Danksagungen

Besonders herzlichen Dank gilt meinem Doktorvater und gleichzeitigem Betreuer Herrn Prof. Dr. Stefan Kommos für die großartige, zum Teil sehr zeitintensive Betreuung und Unterstützung in all den Jahren. Während des Verfassens der Dissertation durfte ich stets auf eine schnelle und wertschätzende Korrektur zählen.

Ebenfalls besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch für ihre enge Betreuung und Hilfe bei der statistischen Auswertung und Erstellung von Abbildungen und Tabellen.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern sowie meinen Freunden, die mich rückhaltlos die letzten Jahre unterstützt haben und stets aufmunternde und motivierende Worte gefunden haben.

Vielen Dank, liebe Eltern, dass ihr mir das Medizinstudium und im Zuge dessen die Dissertation ermöglicht habt.