

Epitheliales Ovarialkarzinom (EOC)

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OÄ Dr. Tatjana Küssel (OKL); OÄ Dr. Judith Lafleur (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Dr. Lukas Angleitner-Boubenizek (PEK); OA Dr. Imre Szilagyí (KUK); OA Dr. Helge Brandmeier (SK); OA Dr. Florian Baminger (RI); Prim. Univ. Prof. Dr. Lukas Hefler (OKL)
Fachliche Freigabe:	OÄ Dr. Judith Lafleur Revision v. 01.02.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
1.1	Ätiologie	3
1.2	Hereditäre Aspekte	3
1.2.1	Testungen am Tumorgewebe bei jeder Patientin mit Ovarialkarzinom	3
1.2.2	Genetische Beratung / Keimbahntestung – Indikationen	3
1.3	Risikoreduktion	4
2	Diagnostik und Scoring	5
2.1	Untersuchungen.....	5
2.2	Histologie	6
2.3	Stadieneinteilung des Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms (FIGO 2014)	7
3	Therapie	7
3.1	Chirurgische Therapie	7
3.1.1.	Chirurgische Therapie von Frühstadien (FIGO I bis IIA)	7
3.1.2.	Chirurgische Therapie von fortgeschrittenen Stadien	8
3.1.3	Chirurgische Sonderfälle	9
3.2	Systemische Therapie.....	10
3.2.1	Allgemeine Aspekte.....	10
3.2.2	Adjuvante Therapie	12
3.2.3	Primäre Zytoreduktive Chemotherapie.....	14
3.3	Rezidivtherapie.....	14
3.3.1	Chirurgische Rezidivtherapie.....	14
3.3.2	Medikamentöse Rezidivtherapie	15
4	Besondere klinische Situationen	18
4.1	Rezidiv LGSOC (invasive „low-grade“ seröse Karzinome)	18
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	18
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	20
	Literatur/Quellenangaben	21
	Anhang: Abkürzungen	24
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	24
	Anhang: Studienblatt (optional).....	24
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	24

1 Allgemeines**1.1 Ätiologie**

- „De-novo“-Entstehung ohne klassische Präkanzerose, jedoch verschiedene histologische Subtypen mit ätiologischen und molekulargenetischen Unterschieden
- **Niedrig differenziertes („high-grade“ , G3) seröses Karzinom** - mit bis zu 75 % der häufigste Subtyp: Ausgangspunkt vor allem das Tubenepithel (Fimbrien) mit darin entstehenden okkulten neoplastischen Läsionen (STICs = Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma)
- **Hoch differenziertes („low-grade“, G1) seröses Karzinom:** Assoziation mit Borderline-Tumoren + invasiven Implants
- **Vermuteter Ursprung endometrioider/klarzelliger Karzinome** sind atypische Endometriumzellen, Endometriose als Risikofaktor – KEINE klassische Präkanzerose
- **Muzinöse Tumoren** sind selten – vor allem bei bilateralem Auftreten – Abklärung von Appendix, Kolon und Pankreas als Primum

1.2 Hereditäre Aspekte

- Hereditäre Genese in ca. 15% aller Ovarialkarzinome aufgrund einer BRCA1-oder BRCA2-Mutation, zusätzlich in ca. 5–10 % somatische BRCA-Mutation im Tumor
- Pathway der homologen Rekombination – HRD Homologe-Rekombinations-Defizienz (Testung am Tumorgewebe) als Therapie-Angriffspunkt
- Lynch-Syndrom oder HNPCC (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom): Mutationen in DNA-Mismatch-Reparatur-Genen (insbesondere MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) sind mit 10–15 % der hereditären EOCs assoziiert

1.2.1 Testungen am Tumorgewebe bei jeder Patientin mit Ovarialkarzinom

(Ausnahme: bereits nachgewiesene BRCA Keimbahnmutation)

- BRCA Testung am Tumorgewebe
- zusätzliche HRD Testung am Tumorgewebe bei BRCA-neg Tumortestung

1.2.2 Genetische Beratung / Keimbahntestung – Indikationen

- nachgewiesene Mutation am Tumorgewebe
- bei jeder Patientin mit Ovarialkarzinom, bei der eine BRCA Tumortestung nicht möglich ist
- bei histologisch nachgewiesener STIC
- auffällige Eigen- bzw. Familienanamnese: ACHTUNG: verpflichtende Dokumentation der Familienanamnese beachten!
- Risikofaktoren für das Vorliegen des familiären Brust und Eierstockkrebssyndroms (HBOC – hereditary breast ovarian cancer syndrome): (**Fortsetzung** nächste Seite)

<p>FAMILIÄRE SITUATION Zutreffen zumindest eines Kriteriums in mütterlicher ODER väterlicher Linie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 1 BC vor dem 35. Lebensjahr ▶ 2 BC, einer davon vor dem 51. Lebensjahr¹ ▶ 3 BC ▶ 1 BC + 1 OC jeglichen Alters^{2,3} ▶ 2 OC jeglichen Alters³ ▶ männlicher BC <p>PERSÖNLICHE ERKRANKUNGSGESCHICHTE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ TNBC vor dem 60. Lebensjahr, bei therapeutischer Relevanz jeglichen Alters ▶ OC jeglichen Alters³ <hr/> <p><small>¹ bilateraler BC zählt als 2 BC ² auch wenn in einer Person ³ Tubenkarzinom und Peritonealkarzinome zählen wie OC</small></p>
--

- Risikofaktoren für das Vorliegen HNPCC

<p>Tabelle 6: Kriterien zur Durchführung einer HNPCC-Analyse bei einer Indexperson der Familie [100].</p> <p>Amsterdam-II-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms oder Urothels (ableitende Harnwege/Nierenbecken) und • ein Angehöriger ist mit den beiden anderen erstgradig verwandt, • FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) ist ausgeschlossen, • wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen, • bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr.

[Checklisten](#) zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs sowie das Lynch-Syndrom (Deutsche Krebsgesellschaft).

1.3 Risikoreduktion

- **STIC** : opportunistische Salpingektomie nach abgeschlossener Familienplanung - darüber sollte im Rahmen benignen gynäkologischer (evtl auch chirurgischer) Eingriffe aufgeklärt werden.
- **Nachgewiesene Keimbahnmutationen der BRCA1 und BRCA2 Gene:**
 - Prophylaktische Entfernung beider Adnexe nach abgeschlossener Familienplanung und Beratung zu subkutaner bilateraler Mastektomie
 - Operatives Vorgehen: Laparoskopie, Peritonealzytologie, Exploration des gesamten Abdomens, bei peritonealen Auffälligkeiten Biopsie, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Hysterektomie nur bei Zusatzindikation oder Patientinnenwunsch
 - vollständige histopathologische Aufarbeitung, SEE-FIM-Protokoll (Crum C.P. et al., 2007)
 - Beratung zur subkutanen bilateralen Mastektomie

www.brustgenberatung.at

2 Diagnostik und Scoring

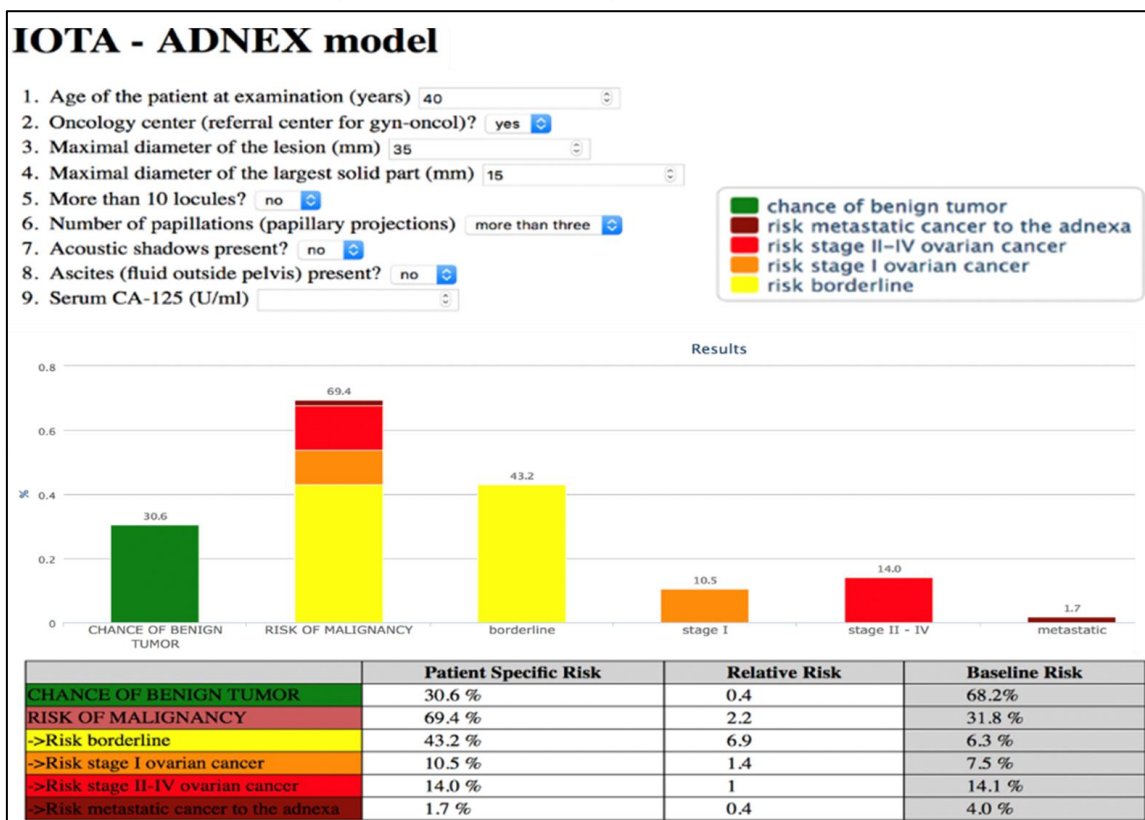
- Bis dato gibt es keine etablierte Methode der Früherkennung (*Jacobs et al., 2015*)
- Keine krankheitsspezifischen Symptome – Frühstadien meist Zufallsbefund
- Klinische Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung: Zunahme des Bauchumfangs/Aszites, Schmerzen, Obstipation, Übelkeit, Gewichtsverlust

2.1 Untersuchungen

- **Klinisch-gynäkologische Untersuchung inkl. Vaginalsonografie (als wichtigstes bildgebendes Verfahren)**

Optional: IOTA Gruppe (International-Ovarian-Tumor-Analysis) – ADNEX Modell:

Rechenmodell das zwischen benignen und malignen Adnextumoren unterscheidet sowie zusätzlich die Wahrscheinlichkeit eines BOT's, frühen Ovarialkarzinoms, fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms und einer Metastase berechnet (Van Calster et al. 2014)



Nach: Van Calster et al., 2014

Die Autorinnen /Autoren der Leitlinie verweisen auf die wissenschaftliche Evidenz, dass die Qualität der Behandlung zunimmt je mehr Patientinnen mit Ovarialkarzinom an einer Abteilung behandelt werden (<https://www.esgo.org/media/2020/03/Article-QI-OC-ijgc-2020-updated.pdf>) . <https://oegg.at/wp-content/uploads/2022/08/Stellungnahme-Zentralisierung-OC.pdf>.

- **Labor inkl. Tumormarker (CA-125, CEA, CA 19-9)**
 - **CA-125:** Sollte bei der präoperativen Abklärung einer Patientin mit Verdacht auf Ovarialkarzinom bestimmt werden (unabh. Prognosefaktor) - höchste Positivitätsraten beim serösen Adenokarzinom (80 %), niedrigste Raten und teilweise Normalwerte bei muzinösen

Malignomen (40 %), **ABER CA-125 ist nicht spezifisch** - auch bei anderen Malignomen (Endometrium-, Brust- und Pankreaskarzinom etc.) und bei einer Vielzahl von benignen Zustandsbildern (Endometriose, Entzündungen Schwangerschaft etc.) erhöht

- **Human Epididymis Protein 4 (HE4)**: stellt eine Erweiterung in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms dar, routinemäßiger Einsatz dzt. nicht empfohlen
- **CT Abdomen/Thorax**: Metastasen? Bildgebende Tumorausdehnung?
- **Optional:Kolonoskopie (Ras R et al., 2019) und Gastroskopie bei erhöhtem CEA, CA 19-9, und/oder belasteter Familienanamnese**
- **Mammographie, wenn letzte älter als 12 Monate**
- **Histologische Sicherung der Metastase(n) bei Verdacht auf Stadium FIGO IV anstreben**

2.2 Histologie

- **Seröses Adenokarzinom (>70%)**
 - in invasive „low-grade“ seröse Karzinome (LGSC) und „high-grade“ seröse Karzinome (HGSC) unterteilt
- **Muzinöses Adenokarzinom (3-4%)**
 - primäre muzinöse Adenokarzinome des Ovars sind eher unilateral, gut differenziert und meist in einem niedrigen FIGO-Stadium diagnostiziert
 - bei Diagnose eines bilateralen Tumors oder extraovariellem Befall sowie Vorliegen von Pseudomyxoma ovarii/peritonei - an Metastasen eines Primärtumors des GI-Traktes (Appendix, Kolon, Pankreas, Magen) denken
- **Klarzelliges Adenokarzinom (5-10%)**
 - Ähnlichkeiten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, schlechtes Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie
- **Endometrioides Adenokarzinom (10-15%)**
 - Assoziation mit Endometriose
 - cave: in 15–20 % simultanes Endometriumkarzinom

2.3 Stadieneinteilung des Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms (FIGO 2014)

FIGO I	Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt	T1 N0 M0
FIGO Ia	Tumor auf ein Ovar oder eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, negative Zytologie	T1a N0 M0
FIGO Ib	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, negative Zytologie	T1b N0 M0
FIGO Ic1-3	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und C1: intraoperative Ruptur C2: präoperative Ruptur oder Oberflächenbefall C3: positiver Aszites oder positive Peritonealzytologie	T1c1 N0 M0 T1c2 N0 M0 T1c3 N0 M0
FIGO II	Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom befällt das Becken	T2 N0 M0
FIGO IIa	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T2a N0 M0
FIGO IIb	Befall von Beckenperitoneum, Sigma, Rektum (nicht Lymphknoten)	T2b N0 M0
FIGO III	Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom mit Befall der Abdominalhöhle jenseits des Beckens und/oder Lymphknoten (LK)	T3 N0 M0 T1/2 N1 M0
FIGO IIIa1	Tumor begrenzt auf das Becken, aber positive LK IIIa1 (i) LK-Metastasen bis 10 mm IIIa1 (ii) LK-Metastasen > 10 mm	T1/2 N1 M0
FIGO IIIa2	mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK-Metastasen	T3a2 N0/1 M0
FIGO IIIb	makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens bis max. 2 cm Größe +/- LK-Metastasen	T3b N0/1 M0
FIGO IIIc	makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens > 2 cm Größe +/- LK-Metastasen	T3c N0/1 M0
FIGO IV	Fernmetastasen exklusive abdominelles Peritoneum und abdomineller LK	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVa	zytologisch positiver Pleuraerguss	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVb	Parenchymmetastasen, Befall von Darmmukosa, extraabdominelle Metastasen inkl. Leisten-LK, mediastinale und präkordiale LK, Bauchdecken- und Nabelmetastasen	T1-3 N0/1 M1

3 Therapie

3.1 Chirurgische Therapie

3.1.1. Chirurgische Therapie von Frühstadien (FIGO I bis IIA)

- Frühstadien sind meist Zufallsbefunde im Rahmen einer meist minimal invasiven Operation bei komplexen Adnextumoren - **Intraoperativ** ist unbedingt auf die intakte Entfernung des Tumors zu achten, eine Peritonealzytologie sollte zu Beginn der Operation abgenommen werden
- bei präoperativem Verdacht – entsprechende Patientinnenaufklärung beachten (ein-oder zweizeitiges Vorgehen? – Gefrierschnitt? , abgeschlossene Familienplanung?)
- **Bei Malignität ist eine (Re-)Staging-Operation anzuschließen:** diese beinhaltet folgende Operationsschritte: Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, Entnahme einer Peritonealzytologie, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Hysterektomie, infrakolische Omentektomie, Appendektomie (bei muzinösem Tumortyp), systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, Peritonealbiopsien (Blasenperitoneum, Beckenwand beidseits, Douglas'scher Raum, parakolische Gruben beidseitig, rechte Zwerchfellkuppel, ev. Adhäsionen) – Standardtechnik – mediane Laparotomie
- **Rationale systematische pelvine und paraaortale LNE in frühen Stadien:** Bis zu 30% der „frühen“ Ovarialkarzinome werden durch okkulte Lymphknotenmetastasen postoperativ in Stadium FIGO III höher klassifiziert (Trimbos et al., 2010)

- das komplette operative Staging beim frühen Ovarialkarzinom ist mit einem besseren PFS und OS im Vergleich zum inkompletten Staging assoziiert. (Trimbos et al., 2010)

Cave: Eine iatrogene Tumortraumatisierung und/oder ein inkomplettes Staging verschlechtern die Prognose und können zur Notwendigkeit einer Nachoperation oder einer adjuvanten Chemotherapie führen.

3.1.2. Chirurgische Therapie von fortgeschrittenen Stadien

Allgemeines

- Die gesteigerte Radikalität des Primäreingriffs und die adjuvante Chemotherapie mit Platin und Taxan verbesserten in den letzten Jahren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.
- Die Bedeutung der primären chirurgischen Intervention ist durch zahlreiche Studien belegt (Bristow et al., 2002; Scarabelli et al., 2000)
- Die makroskopische Tumorfreiheit ist das Ziel der chirurgischen Therapie - R0 Resektion (optimales Tumordebulking), die makroskopische Tumorfreiheit wird häufiger durch einen Gynäkoonkologen erreicht, als durch nicht gynäkoonkologische Operateure (du Bois et al., 2009)
- Eine optimale Tumorsektion (kein makroskopisch sichtbar verbleibender Tumor) führt zu einem signifikant besseren Überleben:

Allgemeine Operationsvorbereitung bei fortgeschrittenen Stadien

- Evtl. diagnostische offene Laparoskopie – Histologie-/ Zytologie- gewinnung (OHNE Tumorrupitur) und Einschätzung der Operabilität – einzeitig vs. zweizeitiges Vorgehen sollte präoperativ festgelegt sein (Patientinnenaufklärung, Op Kapazitäten, Intensivbett, etc...)
- Genaue Einschätzung des Allgemeinzustands der Patientin und Berücksichtigung des biologischen Alters – RadikalOp möglich? Bei Unsicherheiten - geriatrisches Assessment durchführen
- Planung der primären Operation bei R0-Aussicht (bei zweizeitigem Vorgehen, sonst bereits im Rahmen des Ersteingriffs zu planen): Interdisziplinäres OP-Team (Viszeralchirurgie und Urologie), evtl. Darmvorbereitung (laut ERAS Society Recommendations 2019 kann auch darauf verzichtet werden), evtl Carbo-Loading.

Primäre Operation bei fortgeschrittenen Stadien

- mediane Laparotomie
- erneute Exploration des Situs im Hinblick auf Resektabilität mit strukturiertem Vorgehen: Evaluierung des Beckens (praktisch immer resektabel), parakolische Gruben, Radix mesenterii, Darm- und Mesenterialperitoneum, Netz inkl. Lig. gastrocolicum, Bursa omentalis, Omentum minus, Lig. hepatoduodenale, Lig. falciforme und teres hepatis, rechte und linke Zwerchfellkuppel, Lobus caudatus, Gallenblase, Milz, pelvine und paraaortale Lymphknotenregionen
- **Wenn optimale Zytoreduktion (R0) oder Tumorrest <1 cm erreichbar:**
 - Resektion des Lig. falciforme und teres hepatis, Mobilisation der Leber, Peritonealstripping re. Zwerchfell, evtl. „Full-thickness“-Resektion Zwerchfell, evtl. auch Peritonektomie linkes

- Zwerchfell, Mobilisierung beider Kolonflexuren, Peritonektomie Morrison Pouch, paracolische Gruben beidseits, Resektion des Omentum majus + Lig. gastrocolicum (wenn möglich, Erhalt der gastroepiploischen Gefäße) + falls nötig Splenektomie en bloc, Omentum minus, retroperitoneale En-bloc-Resektion von Beckenperitoneum, Uterus und Adnexen, bei Befall des Rektums inkl. Sigma Rektumresektion (Häufigkeit ca. 60 %). Eröffnung des Peritoneums entlang der Radix mesenterii, Exploration der paraaortalen und pelvinen Lymphknoten und Resektion von suspekten/vergrößerten Lymphknoten, Appendektomie
- wenn nötig Mehrfachdarmresektionen, Pankreasschwanzresektion, Resektion extraabdomineller Tumore (Pleura - VATS, Mediastinum)
 - Entscheidung im gynäkoonkologischen Team und ggf. Anpassung der operativen Strategie je nach intraoperativer R0 oder R<1cm Aussicht in Abhängigkeit des histologischen Tumortyps (du Bois et al., Cancer 2009):
- **Wenn Zytoreduktion von ≤ 1 cm nicht erreichbar (z. B. diffuse Karzinose vor allem am Darm, nicht resezierbare parenchymatöse Metastasen)**
 - Entscheidung immer durch interdisziplinäres Team
 - Tumorreduktion nur zur Vermeidung von tumorbedingten Sekundärkomplikationen anstreben (Resektion von großen Ovarialtumoren, Netzplatte, Behebung von Darmstenosen)
 - genaue Dokumentation der Tumorverteilung und limitierenden Tumorlokalisation(en) für allfällige Intervalloperation
 - Intervall- oder Interventionsdebulking (IDS, Interventionslaparotomie nach neoadjuvanter Chemotherapie und Ansprechen des initial verbliebenen Resttumors oder bei primärer Inoperabilität):
 - Intervalloperation nur bei gutem Ansprechen auf Chemotherapie sinnvoll (Bildgebung, Tumormarkerverlauf)
 - operative Vorbereitung und operatives Vorgehen wie bei primärer Operation, Ziel ist eine optimale (R0) Tumorreduktion; strukturierte und genaue Exploration wichtig, da vitaler Tumorbefall durch Chemotherapie verschleiert werden kann, bei Unklarheit Biopsie und Gefrierschnitt mit der Frage nach vitalem Tumorgewebe, im Zweifelsfall Resektion der betroffenen Areale
 - keine Second-Look-Operationen zur Dokumentation eines Tumoransprechens

3.1.3 Chirurgische Sonderfälle

- **Seröser Borderline-Tumor (BOT) mit invasiven Implants**
 - heute als „low-grade“ seröses Adenokarzinom klassifiziert
 - Operation wie beim serösen BOT:

Exploration der gesamten Abdominalhöhle, Entnahme einer Spülzytologie/Aszites, Entnahme von Peritonealbiopsien, totale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie, infrakolische Omentektomie, Appendektomie bei muzinösem Tumortyp oder auffälliger Appendix vermiformis, Exploration der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, Eröffnung des Retroperitoneums, Entfernung von suspekten Lymphknoten, keine systematische Lymphadenektomie

- **Bei histologisch nachgewiesener STIC/STIL**
 - Peritonealzytologie auch bei prophylaktischer Adnexektomie, eventuell peritoneales Staging wie bei Ovarialkarzinom FIGO I, keine Lymphadenektomie, mit Patientin besprechen, keine eindeutige Empfehlung, Datenlage nicht ausreichend
 - Hysterektomie bei nachgewiesener BRCA1 Mutation erwägen
 - bei Wunsch nach Uteruserhalt und nachgewiesener BRCA1 Mutation – Endometriumbiopsie durchführen

3.2 Systemische Therapie

3.2.1 Allgemeine Aspekte

Voraussetzungen für die Durchführung einer Chemotherapie

- Patientinnenaufklärung (Ablauf, Nebenwirkungen, Verhalten, Kontrollen etc.)
- Adäquater Performancestatus (ECOG), Knochenmarkfunktion und Laborparameter, keine Infektion oder größere Wundheilungsstörungen, keine anderen Kontraindikationen

Aktuelle Standard-Chemotherapie

Die höchste Rate klinischer Vollremissionen in klinischen Studien wurde durch eine platin- und taxanhaltige Kombinationschemotherapie erzielt.

- Dosierung und Therapiedauer: 6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h und Carboplatin AUC 5 im Abstand von 3 Wochen
- Bei Paclitaxel-Unverträglichkeit (Hypersensitivität, Anaphylaxie) kann auf Docetaxel 75 mg/m² bzw. bei Carboplatin-Unverträglichkeit auf Cisplatin (50 mg/m²) bzw. Oxaliplatin (130 mg/m²) ausgewichen werden.
- Patientinnen mit reduziertem AZ, hohem biologischen Alter, Ko-Morbiditäten können mit einer dosisreduzierten Kombinationschemotherapie behandelt werden.
- Kontraindikationen Bevacizumab (unter anderem):
 - GI Perforationen
 - schwere Blutung (CTCAE Grad 3-4)
 - Thromboembolie unter Bevacizumab Therapie
 - Chron. Wundheilungsstörungen (CAVE: Start der BEV Therapie frühestens 28d nach einem größeren chirurgischen Eingriff)
 - Fistelbildungen
 - Anastomosendehiszenz
 - Therapieresistente schwere arterielle Hypertonie
 - präexistente schwere Proteinurie, nephrotisches Syndrom
 - PRES – posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

KEINE Indikation zur adjuvanten Chemotherapie:

- seröses Ovarialkarzinom FIGO IA, G1 – nach komplettem chirurgischem Staging
- muzinöses Ovarialkarzinom FIGO IA, G1-2, expansile
- endometrioides Ovarialkarzinom FIGO IA, G1-2, expansile
- Borderline-Tumore
- STIC/STIL nach komplettem chirurgischem Staging

Adjuvante antihormonelle Therapie mit Aromatasehemmern beim LGSOC erwägen (Gershenson DM et al. 2017, Slomovitz B et al. 2020)

Radiotherapie - ohne Stellenwert in der adjuvanten oder primären Standardtherapie, in seltenen Fällen nützlich in der Rezidivtherapie

Dosisanpassungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung	<ul style="list-style-type: none"> • GI-Perforation • Tracheoösophageale Fistel • Fistel unter Einbeziehung eines inneren Organs • Andere Fisteln, Grad 4 	Beendigung BEV
Wundheilungsstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit einer medizinischen Intervention • Nekrotisierende Faszitis 	Beendigung BEV
Blutung	Grad 3 oder 4	Beendigung BEV
	Hämoptysis $\geq 1/2$ Teelöffel	Pause BEV
Thromboembolie	Schwere arterielle Thromboembolie	Beendigung BEV
	Venöse Thromboembolie, Grad 4	Beendigung BEV
Arterielle Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive Krise • Hypertensive Enzephalopathie 	Beendigung BEV
	Schwere Hypertonie	Pause BEV, bis medikamentös kontrolliert
PRES		Beendigung BEV
Proteinurie	Nephrotisches Syndrom	Beendigung BEV
	Proteinausscheidung im Harn ≥ 2 g/24 h ohne nephrotisches Syndrom	Pause BEV, bis Proteinausscheidung im Harn < 2 g/24 h; evtl. Dosisreduktion auf 7,5 mg/kg
Infusionsbegleitende Reaktion	Schwerwiegend	Beendigung BEV
	Klinisch signifikant	Unterbrechung der Infusion; Wiederbeginn nach Erholung der Symptome mit reduzierter Geschwindigkeit
	Mild, klinisch nicht signifikant	Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit
Herzinsuffizienz		Beendigung BEV

BEV = Bevacizumab; PRES = posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

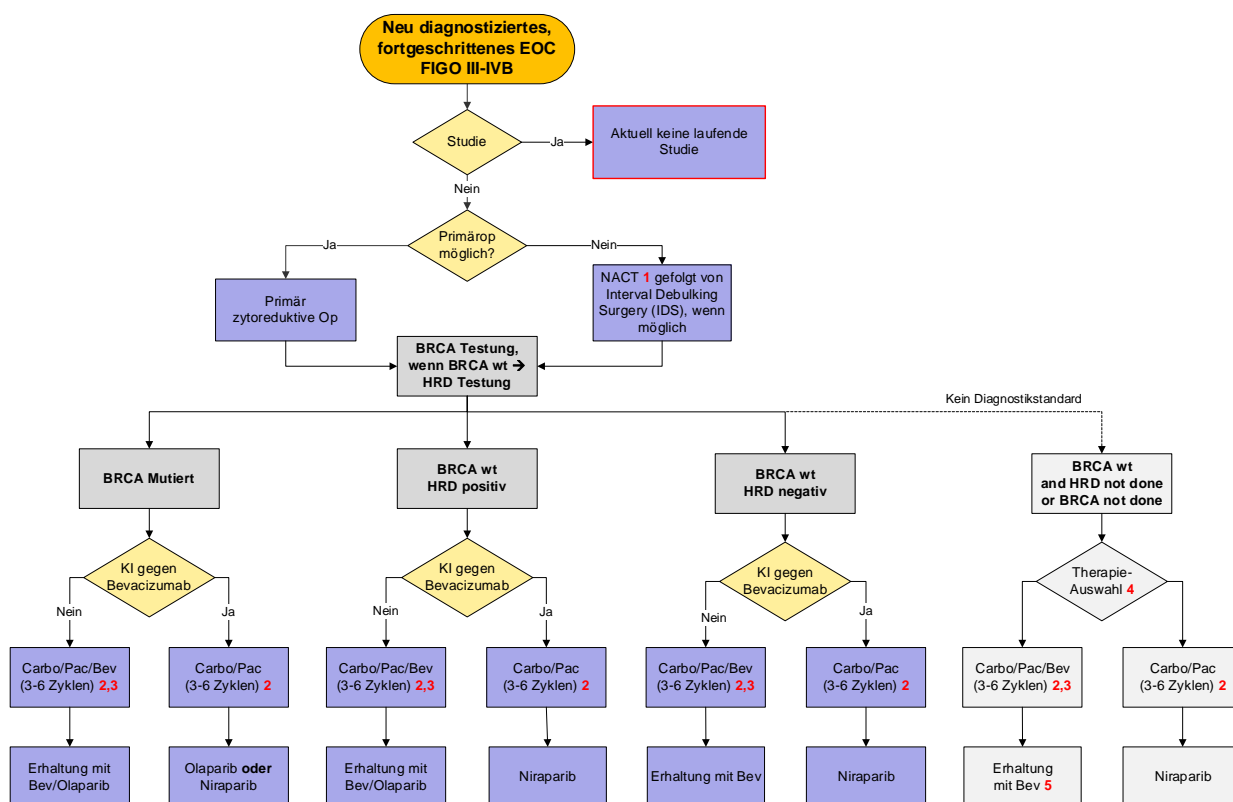
Dosisanpassung bei Nieren-/Leberfunktionseinschränkung: Bevacizumab wird im Körper proteolytisch abgebaut. Die Elimination erfolgt weder über die Niere noch über die Leber. Eine Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung ist nicht empfohlen, wobei Studien zu Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit in diesem Patientenkollektiv nicht durchgeführt wurden.

CTCAE Kriterien zur Graduierung der Nebenwirkungen

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

3.2.2 Adjuvante Therapie

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO I–II** (bis auf oben genannte Ausnahmen und unabhängig von der Tumormutationsanalyse):
6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21
- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB**
Therapieübersicht (Erläuterungen auf den Folgeseiten)



1 NACT: Neoadjuvante Chemotherapie (Carboplatin (AUC 5)/Paclitaxel (175 mg/m² über 3 h i.v.), Standard sind 3 Zyklen
2 Ohne vorangehende NACT 6 Zyklen (Carboplatin (AUC 5)/Paclitaxel (175 mg/m² über 3 h i.v.) +/- Bevacizumab;
bei vorangehender NACT Komplettierung auf insgesamt 6 Zyklen, d.h. in der Regel 3 adjuvante Zyklen
3 Bevacizumab frühestens 28 Tage nach Operation
4 Therapieauswahl in Abhängigkeit von Familienanamnese, Alter, und mögliche KI gegen Bevacizumab
5 Bei sehr gutem Ansprechen kann anstelle von Bevacizumab auch Niraparib überlegt werden.

Abkürzungen
Bev - Bevacizumab
BRCA - Breast cancer Genmutation 1/2
Carbo/Pac - Carboplatin/Paclitaxel
HRD - Homologe Rekombinationsdefizienz
NACT - Neoadjuvante Chemotherapie
wt - wildtype (nicht mutiert)

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, high-grade EOC, BRCA Mutation**
 - 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + (ab FIGO IIIB) Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus und bei Therapieansprechen in der Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate/16 Zyklen, sowie bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) zusätzlich Olaparib (2x300 mg/d) in der Erhaltungstherapie für 24 Monate (Ray-Coquard et al., 2019)
 - bei Kontraindikation gegen Bevacizumab
 - 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie Olaparib (partiell oder komplett) (2x300 mg/d) für 24 Monate (Moore et al., 2018) **ODER**
 - 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1x300 mg/d) für 36 Monate (Gonzalez-Martin et al., 2019). Bei

Patientinnen mit einem Körpergewicht von <77 kg und/oder Thrombozyten <150 G/L ist die Anfangsdosis 1x200 mg/d

Nota bene: Patientinnen mit einer BRCA Mutation sollten auf jeden Fall im Rahmen der Erstlinientherapie einen PARP-Inhibitor erhalten. Eine Kombination mit Bevacizumab scheint einen additiven Effekt zu haben.

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, high-grade EOC, keine BRCA Mutation, HRD Test positiv**

- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + (ab FIGO IIIB) Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus und bei Therapieansprechen in der Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate/16 Zyklen, sowie bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) zusätzlich Olaparib (2x300 mg/d) in der Erhaltungstherapie für 24 Monate (Ray-Coquard et al., 2019)

- bei Kontraindikation gegen Bevacizumab

6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1x300mg/d) für 36 Monate (Gonzalez-Martin et al., 2019). Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von <77 kg und/oder Thrombozyten <150 G/L ist die Anfangsdosis 1x 200 mg/d

Nota bene: Patientinnen mit einem positiven HRD Test sollten im Rahmen der Erstlinientherapie Olaparib in Kombination mit Bevacizumab erhalten.

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, high-grade EOC, keine BRCA Mutation, HRD Test negativ**

- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + (ab FIGO IIIB) Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus und bei Therapieansprechen in der Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate/16 Zyklen (Burger et al., 2011)

- bei Kontraindikation gegen Bevacizumab

6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1x300 mg/d) für 36 Monate (Gonzalez-Martin et al., 2019). Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von <77 kg und/oder Thrombozyten unter 150 G/L ist die Anfangsdosis 1x200 mg/d

Nota bene: Patientinnen mit einem negativen HRD Test und ohne BRCA Mutation sollten in erster Linie im Rahmen der Erstlinientherapie Bevacizumab erhalten.

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, high-grade EOC, keine Information zu BRCA Mutation bzw HRD Test**

Diese Konstellation sollte tunlichst vermieden werden! – es sollte versucht werden eine nachträgliche BRCA bzw. HRD Testung aus dem Tumorgewebe zu erhalten. Wenn dies nicht möglich ist – beschleunigte BRCA Keimbahntestung anstreben!

- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + (ab FIGO IIIB) Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus und bei Therapieansprechen in der Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate/16 Zyklen (Burger et al., 2011) **ODER**
- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1x300 mg/d) für 36 Monate (Gonzalez-Martin et al., 2019). Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von <77 kg und/oder Thrombozyten <150 G/L ist die Anfangsdosis 1x200 mg/d

3.2.3 Primäre Zytoreduktive Chemotherapie

Insbesondere, wenn eine Inoperabilität nach entsprechender interdisziplinärer Evaluation in einem gynäkoonkologischem Zentrum festgestellt wurde, ist die Gabe einer palliativen Chemotherapie zur Symptomverbesserung und damit Steigerung der Lebensqualität sinnvoll.

- Mögliche Chemotherapieschemata: Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21, Carboplatin-Monotherapie AUC 5, Carboplatin AUC 5/pegyliertes liposomales Doxorubicin 30 mg/m² q28 (kein Haarverlust, kaum periphere Neuropathie), Carboplatin AUC 5/Gemcitabine 1000mg/m² Tag 1 und 8
- zusätzlich Bevacizumab insbesondere bei Aszites eine Option, je nach Therapieansprechen auch als Erhaltungstherapie
- bei Ansprechen auf die Chemotherapie und entsprechender Tumortestung (Gewebe aus diag. LASK oder Zytologie nach Aszites/Pleurapunktionen) PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie bei partiellem oder komplettem Ansprechen auf die platinhaltige Chemotherapie erwägen

3.3 Rezidivtherapie

Folgende Faktoren sollten in die Entscheidungsfindung Eingang finden:

- Dauer des platinfreien Intervalls
- Dauer des therapiefreien Intervalls von zielgerichteten Therapien
- Operative Vortherapie(n): Art, Ausmaß, postoperativer Tumorrest
- Medikamentöse Vortherapie(n): Art, Anzahl, Dauer und Abstand zwischen den bisherigen medikamentösen Therapien
- BRCA Mutationsstatus(Keimbahn oder Tumorgewebe) /Ergebnis HRD Testung
- Symptomatik: Emesis, Obstipation, Pleuraerguss, Aszites, Dyspnoe, Thrombose, etc.
- Nebenwirkungen bisheriger Therapien
- Allgemeinzustand der Patientin (ECOG Performance Status)
- Ziel der Therapie: Lebensverlängerung? Lebensqualität?, Symptomkontrolle? palliatives Setting?

3.3.1 Chirurgische Rezidivtherapie

- Wesentlich ist die Patientinnenselektion und die erneute R0-Aussicht
- Wesentlich sind etablierte Selektionsmodelle (z.B AGO Score oder i-MODEL)

Bedingungen für eine Rezidiv-Op

- positiver AGO Score oder i-MODEL-Score (siehe nachfolgende Seite)
- kein Hinweis auf Peritonealkarzinose

- komplette Tumorresektion erscheint möglich – evtl zuvor diagnostische LASK zur Evaluierung der Operabilität und Tumorausdehnung
- platinsensibles Rezidiv

Palliativoperation

- bei Ileus o.a. Symptomen nach Versagen der medikamentösen Therapie

AGO Score

Variablen im Score

- ECOG 0
- R0 Resektion nach Primärop
- aktuell < 500ml Aszites

i-Modell (<https://www.ovarscore.com/>)

Variablen im Score

i-MODEL Score-Validierung

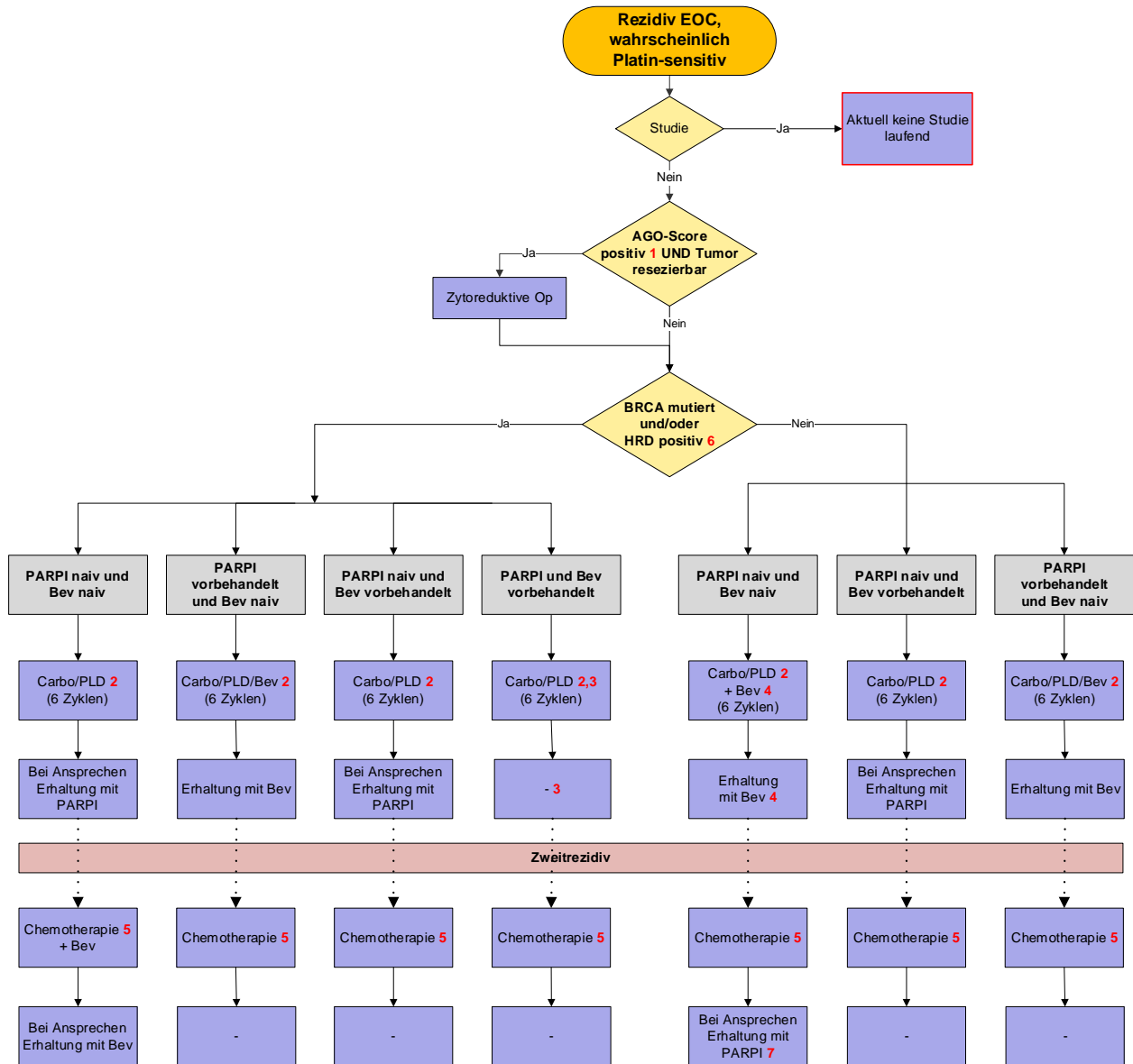
3.3.2 Medikamentöse Rezidivtherapie

3.3.2.1 Platin Reinduktion möglich – platinfreies Intervall mind. 6 Monate

Überprüfung:

- BRCA Mutationsstatus bekannt?
- HRD Status bekannt?
- welche Erhaltungstherapien wurden bereits durchgeführt? (BEV, PARP-Inhibitor oder Beides)
- Rezidiv nach oder während der Erhaltungstherapie aufgetreten?

Therapieübersicht (Erläuterungen auf den Folgeseiten)



- 1 AGO-Score positiv (Score = 3) bedeutet, dass alle 3 Faktoren zutreffen:
 - ECOG 0
 - R0-Resektion bei Primäroperation **oder** FIGO I/II
 - Aszites < 500 ml
- 2 bei Unverträglichkeit Carboplatin/Gemcitabine oder Carboplatin/Paclitaxel
- 3 Einzelfallentscheidung: eventuell erneute Bevacizumab-Gabe
- 4 bei Kontraindikation von Bevacizumab: Carbo/PLD gefolgt von PARPI
- 5 je nach Vortherapie und erneutem Platin-freiem Intervall
- 6 falls HRD not done, Behandlungspfad wie HRD negativ
- 7 nur bei erfolgter Platin-hältiger Chemotherapie

- Abkürzungen**
- Bev - Bevacizumab
 - BRCA - Breast cancer Genmutation 1/2
 - Carbo/Pac - Carboplatin/Paclitaxel
 - CHT - Chemotherapie
 - HRD - Homologe Rekombinationsdefizienz
 - wt - wildtype (nicht mutiert)
 - PARPI - PARP-Inhibitor
 - PLD - pegyliertes liposomales Doxorubicin

- **Allgemeines**

- PARP-Inhibitoren zugelassen bei „high grade“ seröser und „high grade“ endometrioider Histologie ab FIGO III
- zur Verfügung stehende PARP-Inhibitoren: Olaparib (Lynparza®) 2x300 mg Tbl. tgl., Niraparib (Zejula®) 1x300 mg Tbl. tgl. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von <77 kg und/oder Thrombozyten <150 G/List die Anfangsdosis 1x200 mg/d.
- bei Kontraindikation gegen Platin (z. B. Allergie) Trabectedin/pegyliertes liposomales Doxorubicin

- **Bei bestehender BRCA-Mutation (somatisch und/oder Keimbahn) bzw. HR-Defizienz**

- bereits erfolgter BEV-Therapie in der Erstlinie (nicht BEV-naiv) → platinhaltige Chemotherapie → bei zumindest partiellem Ansprechen Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitor (Olaparib, Niraparib) bis zur Tumorprogression. Nach Progression → Therapie je nach Platinsensitivität oder -resistenz
- bei BEV-naiven Patientinnen (bisher keine erfolgte BEV-Therapie) → platinhaltige Chemotherapie → bei zumindest partiellem Ansprechen Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitor (Olaparib, Niraparib) bis zur Tumorprogression.

Nota bene: Bei BRCAmut-Patientinnen und/oder vorliegender HR-Defizienz ist der größte Benefit von einem PARP-Inhibitor zu erwarten.

Wichtig: Dadurch geht die Möglichkeit zur Zulassungs-konformen BEV-Therapie bei platinsensitivem Rezidiv verloren. Bei Tumorprogression und Platinsensitivität platinhaltige Chemotherapie +/- BEV (außerhalb der Zulassung). Bei Platinresistenz Monochemotherapie + BEV (zulassungskonform).

- **Bei fehlender BRCA-Mutation bzw. HR-Profizienz**

- bereits erfolgter BEV-Therapie in der Erstlinie (nicht BEV-naiv) → platinhaltige Chemotherapie → bei zumindest partiellem Ansprechen Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib, Niraparib) bis zur Tumorprogression. Nach Progression Therapie je nach Platinsensitivität oder -resistenz. Eine Reinduktion mit Bevacizumab beim Platin-sensitiven Rezidiv nach vorangegangenem Bevacizumab in der Adjuvanz hat zu einer signifikanten Verlängerung des PFS, nicht aber des OS geführt (Pignata et al., 2018)
- bei BEV-naiven Patientinnen (bisher keine erfolgte BEV-Therapie) → platinhaltige Chemotherapie pegyliert liposomales Doxorubicin (PLD)/Carboplatin + BEV bis Tumorprogress. Alternativ Carboplatin/Gemcitabine oder Re-Induktion Carboplatin/Paclitaxel + BEV bis Tumorprogress. Nach Progression und neuerlicher Platinsensitivität → platinhaltige Chemotherapie → bei zumindest partiellem Ansprechen Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib, Niraparib) (Ledermann 2012; Oza et al., 2015; Mirza et al., 2016; Pujade-Lauraine et al., 2017).

In der randomisierten, prospektiven Phase-III-Studie AGO 2.21/ENGOT-ov 18/NCT 01837251 wurde der Effekt von Carboplatin/Gemcitabin + BEV (Standardarm) vs. Carboplatin/PLD + BEV (experimenteller Arm) untersucht. Der primäre Studienendpunkt war das PFS (RECIST 1.1) beurteilt durch den Prüfarzt. Es fand sich eine signifikante Verlängerung im Carboplatin/PLD-Arm (HR = 0,807, p = 0,0128). Besonders bedeutsam ist hier vor allem die signifikant bessere

Lebensqualität im Carboplatin/PLD-Arm (QLQ-C30, Global Health Status, $p < 0,05$) (Pfisterer et al., 2018).

3.3.2.2 Platin Reinduktion nicht möglich – platinfreies Intervall < 6 Monate

- Kombinationstherapie ohne Vorteil gegenüber Monotherapie
- Monotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (1.Wahl) oder Paclitaxel wöchentlich bzw. Topotecan kombiniert mit BEV (Pujade-Lauraine et al., 2014). Bei KI gegen BEV oder bereits durchgeführter BEV Therapie in der Erstlinientherapie → Monotherapie mit PLD, Topotecan, Paclitaxel wöchentlich oder Gemcitabine
- BEV Reinduktion außerhalb der Zulassung erwägen bei z.B Aszites, Pleuraergüsse
- Endokrine Therapie (Letrozol) bei Hormon Rezeptor-positiven Tumoren erwägen
- Evtl einbringen der Patientin in ein „Precision Medicine Tumorboard“ inklusiver erweiterter molekularpathologischer Analyse, ggf. dadurch Identifikation einer alternativen zielgerichteten Therapie → molekulares Tumorboard
- Symptom-orientierte Therapie bei signifikanten Komorbiditäten oder reduziertem AZ, die eine Chemotherapie nicht zulassen bzw. auf Wunsch der Patientin (best supportive care)

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Rezidiv LGSOC (*invasive „low-grade“ seröse Karzinome*)

meist durchgeführte adjuvante Therapie in der Erstlinie: platinhaltige Chemotherapie mit endokriner Erhaltungstherapie (Aromatasehemmer)

- Rezidivoperation mit R0 Resektion anstreben
- Adjuvante Therapie im Rezidivfall – Therapieoptionen:
Trametinib (MEK Inhibitor, bisher ohne Zulassung) – besseres PFS im Vgl zu Standard of Care (zytotox. Therapie bzw. endokrine Therapie) und auch besseres PFS in der Subgruppenanalyse mit Letrozol (*Gershenson et al., 2022*) *ABER: Nebenwirkungen!, dzt off label*
- vor allem bei zuvor nicht durchgeführter antihormoneller Erhaltungstherapie: Letrozol
- Trametinib als Therapieoption im Rezidivfall vor allem bei bereits durchgeführter endokriner Therapie, bei bisher nicht durchgeführter endokriner Therapie – Letrozol oder Trametinib (Abwägung hinsichtlich Nebenwirkungsprofil, ECOG, Patientinnenaufklärung!!)
- Monochemotherapie: Paclitaxel wöchentlich, PLD Mono, Topotecan wöchentlich

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

- **Die Art der Nachsorge** beim Ovarialkarzinom wird durchaus kontrovers diskutiert. Patientinnen sollten regelmäßig nach abgeschlossener Primärtherapie an einer gynäkologischen Nachsorge teilnehmen, um auf ein Rezidiv hinweisende Symptome zu erfassen. Die Nachsorge kann sowohl in Spitalsambulanzen als auch bei niedergelassenen Fachärztinnen/Fachärzten durchgeführt werden.

- **Die regelmäßige Bestimmung von CA-125 bei asymptomatischen Patientinnen** ist die kontroversiellste Untersuchung in der Nachsorge. Eine Studie konnte zeigen, dass der häufig eingesetzte Tumormarker CA-125 bei asymptomatischen Patientinnen keine Verlängerung der Lebenszeit bringt, jedoch die Anzahl der Rezidivtherapien erhöht, da früher mit einer Rezidivtherapie begonnen wird (*Rustin et al., 2010*). Andererseits werden mit zunehmendem therapiefreien (vor allem platinfreien) Intervall die Behandlungsoptionen und -erfolge besser (Platinsensitivität). Insbesondere die sekundäre Zytoreduktion gewinnt immer mehr an Bedeutung, je länger das therapiefreie Intervall ist. Die Nachsorge und Rezidivdiagnostik sowie das CA 125 Monitoring werden also mit zunehmendem therapiefreien Intervall wichtiger

- Mammographie alle 2 Jahre wenn kein höheres Risiko

- **Patientinnenselektion**
 - Evtl CA 125 Monitoring sinnvoll bei selektionierten Patientinnen
 - nach PrimärOp mit R0 Resektion
 - nach klinischer Komplettremission nach 1st Line Therapie
 - Frühestens 6 Monate nach Therapieende, besser 12 Monate nach Therapieende dann alle 6 Monate bis 5. Jahr und 1x/Jahr ab dem 6.Jahr

 - CA 125 Monitoring fraglich/nicht sinnvoll
 - nach NACT
 - Tumorrest nach PrimärOp
 - Platinresistenz/Refraktärität
 - nach mehreren Chemotherapielinien

Nachsorgeschema der AGO Austria			
Intervalle	1.-3. Jahr: 3 Monate	4.-5. Jahr: 6 Monate	ab dem 6. Jahr: 12 Monate
Untersuchungen			
Ovar	jedesmal: Anamnese, klinisch/gynäkologische Untersuchung, Sonografie; CA125 (optional), kein Pap		

Quelle: AGO Manual 2021

- **Bei symptomatischen Patientinnen** sollte neben der gynäkologischen Untersuchung mit der Vaginalsonografie eine weiterführende bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. CT Thorax/Abdomen, bei speziellen Fragestellungen ggf. PET-CT. Frühzeitige Anbindung an ein palliativmedizinisches Netzwerk sinnvoll.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Es ist Ziel der Spitäler des TZ OÖ, Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Behandlung nach aktuellem wissenschaftlichem Standard zukommen zu lassen. Um die Behandlungsqualität messen zu können, ist eine Auswertung international etablierter Fall- und Kennzahlen nach ESGO und OnkoZert an allen Standorten des Tumorzentrums vorgesehen, die Patientinnen mit Ovarialkarzinom behandeln.

Eine jährliche Analyse des medizinischen Outcomes der Patientinnen mit Ovarialkarzinom soll an allen Standorten des Tumorzentrums, die Patientinnen mit Ovarialkarzinom behandeln, durchgeführt werden.

Folgende Fall- und Kennzahlen werden hierzu erhoben:

- 1) Die OnkoZert-Basistabelle zur Fallzahlerhebung kann in c37 ausgedruckt werden. Dies kann auf Ebene des einzelnen Spitals erfolgen, wird jedoch auch über das TZ OÖ erhoben (einzeln für jedes Spital und gemeinsam).

Gesamtfallzahl Def. gemäß EB 1.2.1; automatischer Übertrag "Anzahl / Nenner" in den Kennzahlenbogen		Primärfälle (Def. EB 1.2.1)					Nicht Primärfälle		Gesamtfallzahl (Def. EB 1.2.1)		
		operiert ²⁾					nicht operiert	operiert	nicht operiert	operiert (Def. EB 5.2.6)	nicht operiert
		Nicht vollständige OP ** (Ovar/Tuben/Peritoneal, BOT, STIC)	Definitive OP = Staging OP *** (Ovar/Tuben/Peritoneal, BOT, STIC)	davon mit neoadjuvanter oder präoperativer systemischer Therapie (Ovar/Tuben/Peritoneal)	Ausschließlich Staging OP / Nicht vollständige OP (Zervix, Endometrium, Vulva, Vagina, Sonstige)	Definitive OP (ggf. inkl. Staging-OP) (Zervix, Endometrium, Vulva, Vagina, Sonstige)					
Ovarialkarzinom/ Tuben-Ca/ Peritoneal-Ca 1)	FIGO IA	i	i		nicht auszufüllen						
	FIGO IB	i	i								
	FIGO IC	i	i								
	FIGO IIA	i	i								
	FIGO IIB	i	i								
	FIGO IIIA	i	i								
	FIGO IIIB	i	i								
	FIGO IIIC	i	i								
	FIGO IV	i	i								
	Gesamt	i	i								

- 2) **ESGO-Kriterien (Auswahl):** die Daten werden über die GS des TZ OÖ bereitgestellt (einzeln für jedes Spital und gemeinsam).

- Rate an kompletten Resektionen (R0) >65%
- Rate an primär zytoreduktiver Chirurgie >50%
- Vorstellung und Therapieplanung im interdisziplinären Tumorboard innerhalb von 4 bis max. 6 Wochen postoperativ 100%
- Teilnahme an klinischen gynäkoonkologischen Studien JA – kein Zielparame-ter pro Spital definiert; insgesamt sollte im TZ die Studienquote >5% liegen (OnkoZert)

3) Überleben

- Overall Survival (OS)
- Disease free Survival (DFS)

Literatur/Quellenangaben

AGO Manual der gynäkologischen Onkologie – Ausgabe 2021

www.brustgenberatung.at

Fehler! Linkreferenz ungültig.

<https://esgo.org/media/2022/04/10-Article-QI-OC-ijgc-2020-updated.pdf>

Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Jul 7;102(13):982-7. doi: 10.1093/jnci/djq149. Epub 2010 May 5. PMID: 20445161; PMCID: PMC2911043.

Jacobs I.J., Menon U., Ryan A., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Kalsi J.K., Amso N.N., Apostolidou S., Benjamin E., Cruickshank D., Crump D.N., Davies S.K., Dawney A., Dobbs S., Fletcher G., Ford J., Godfrey K., Gunu R., Habib M., Hallett R., Herod J., Jenkins H., Karpinskyj C., Leeson S., Lewis S.J., Liston W.R., Lopes A., Mould T., Murdoch J., Oram D., Rabideau D.J., Reynolds K., Scott I., Seif M.W., Sharma A., Singh N., Taylor J., Warburton F., Widschwendter M., Williamson K., Woolas R., Fallowfield L., McGuire A.J., Campbell S., Parmar M., Skates S.J.: Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015. pii: S0140- 6736 (15)01224-6. doi: 10.1016/S0140–6736 (15)01224

Kaijser J., Sayasneh A., Van Hoorde K., Ghaem-Maghami S., Bourne T., Timmerman D., Van Calster B.: Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (3): 449

Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259

Scarabelli C., Gallo A., Franceschi S., Campagnutta E., De Piero G., Giorda G., Visentin M.C., Carbone A.: Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 389–397

du Bois A., Harter P.: The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 10): x235

Raś R, Barnaś E, Magierło JS, Drozdowska A, Bartosiewicz E, Sobolewski M, Skręt A, Gutkowski K. Preoperative colonoscopy in patients with a supposed primary ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(12):e14929. doi: 10.1097/MD.00000000000014929. PMID: 30896654; PMCID: PMC6709016.

Vernooij, F., P. Heintz, et al. 2007. "The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review." *Gynecol Oncol* 105(3): 801 - 812.

Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol.* 2010 Sep;118(3):262-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.05.025. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20573392.

Marth C, Hiebl S, Oberaigner W, Winter R, Leodolter S, Sevelde P. Influence of department volume on survival for ovarian cancer: results from a prospective quality assurance program of the Austrian Association for Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Jan;19(1):94-102. doi: 10.1111/IGC.0b013e31819915cb. PMID: 19258949.

du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009 Feb;112(2):422-36. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.036. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18990435

Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, Taylor JS, Iniesta M, Lasala J, Mena G, Scott M, Gillis C, Elias K, Wijk L, Huang J, Nygren J, Ljungqvist O, Ramirez PT, Dowdy SC. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):651-668. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30877144.

du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234-44. doi: 10.1002/cncr.24149. PMID: 19189349

Crum C.P., Drapkin R., Miron A., Ince T.A., Muto M., Kindelberger D.W., Lee Y.: The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 3–9

Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:11-7. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00319.x. PMID: 16515561

<https://oegg.at/wp-content/uploads/2022/08/Stellungnahme-Zentralisierung-OC.pdf>

Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2416

Moore K., Colombo N., Scambia C., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisianskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley Ch., Banjeree S., Oza A., Gonzalez-Martin A., Aghajanian C., Bradley W., Lowe E.S., Bloomfield R., Di Silvestro P.: Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018 Oct 21; doi: 10.1056/NEJMoa1810858

González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R., McCormick C., Lorusso D., Hoskins P., Freyer G., Baumann K., Jardon K., Redondo A., Moore R.G., Vulsteke C., O'Ceirbhail R.E., Lund B., Backes F., Barretina-Ginesta P., Haggerty A.F., Rubio-Pérez M.J., Shahin M.S., Mangili G., Bradley W.H., Bruchim I., Sun K., Malinowska I.A., Li Y., Gupta D., Monk B.J.: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(25):2391

<https://ago-austria.at/wp-content/uploads/2022/04/Nebenwirkungsmanagement.pdf>

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Rustin, G.J. et al.: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1155–63

Harter P., Sehouli J., Reuss A., Hasenburg A., Scambia G., Cibula D., Mahner S., Vergote I., Reinthaller A., Burges A., Hanker L., Pölcher M., Kurzeder C., Canzler U., Petry K.U., Obermair A., Petru E., Schmalfeldt B., Lorusso D., du Bois A.: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (2): 289

du Bois A., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W., Gregg S., Jensen P., Selle F., Guyon F., Pomel C., Lecuru F., Zang R., Avall-Lundqvist E., Kim J.W., Ponce J., Raspagliesi F., Ghaem-Maghani S., Reinthaller A., Harter P., Sehouli J.: Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AGO DESKTOP III / ENGOT ov20. *Proc ASCO* 2017; Abstr. 5501

du Bois A., Sehouli J., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W., Gregg S., Jensen P., Selle F., Guyon F., Pomel C., Lecuru F., Zang R., Avall-Lundqvist E., Kim J.W., Ponce J., Raspagliesi F., Ghaem-Maghani S., Reinthaller A., Harter P.: Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the final analysis of AGO DESKTOP III/ ENGOTov20. *ASCO* 2020;;; Abstr. 6000

van de Laar R., Massuger L.F., Van Gorp T., IntHout J., Zusterzeel P.L., Kruitwagen R.F.: External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137 (2): 210–5

Pignata S., Lorusso D., Joly F., Gallo C., Colombo N., Sessa C., Bamias A., Pisano C., Selle F., Zaccarelli E., Scambia G., Pautier P., Nicoletto M.O., De Giorgi U., Dubot C., Bologna A., Orditura M., Ray-Coquard I.L., Perrone F., Daniele G.: Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum- sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16BMANGO OV2B-ENGOT OV17. *Proc ASCO* 2018; Abstr. 5506

Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E, Watkins C., Carmichael J., Matulonis U.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382 □

Oza A.M., Cibula D., Benzaquen A.O., Poole C., Mathijssen R.H., Sonke G.S., Colombo N., Špaček J., Vuylsteke P., Hirte H., Mahner S., Plante M., Schmalfeldt B., Mackay H., Rowbottom J., Lowe E.S., Dougherty B., Barrett J.C., Friedlander M.: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 87

Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben-Baruch N.E., Marth C., Mądry R., Christensen R.D., Berek J.S., Rum A. D., Tinker A.V., du Bois A., González-Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimel B.J., Buscema J., Balsler J.P., Agarwal S., Matulonis U.A., for the ENGOT-OV16/NOVA Investigators: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2016; 375: 2154–64

Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., Gebski V., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Poveda A., Pignata S., Friedlander M., Colombo N., Harter P., Fujiwara K., Ray-Coquard I., Banerjee S., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., Pautier P., the SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators 2017 SOLO 2: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274–84

Pfisterer J., Dean A.P., Baumann K., Rau J., Harter P., Joly F., Sehouli J., Canzler U., Schmalfeldt B., Shannon C., Hein A., Reimer D.U., Hanker L.C., Petit T., Marmé F., El-Balat A., Glasspool R., de Gregorio N., Mahner

S., Kurtz J.-E.: Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab (CD-BEV) vs. Carboplatin/Gemcitabine/Bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer. A prospective randomized Phase III ENGOT/ GCIIG-Intergroup Study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG) AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18 NCT 01837251. ESMO 2018

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 M.R, 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 2014; 32 (13): 1302–8

Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, Rodgers W, Millan D, Coleman RL, Moore KN, Banerjee S, Connolly K, Secord AA, O'Malley DM, Dorigo O, Gaillard S, Gabra H, Slomovitz B, Hanjani P, Farley J, Churchman M, Ewing A, Hollis RL, Herrington CS, Huang HQ, Wenzel L, Gourley C. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet. 2022 Feb 5;399(10324):541-553. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02175-9. PMID: 35123694; PMCID: PMC8819271.

Anhang: Abkürzungen

PFS: progression free survival, progressionsfreies Überleben

OS: Overall Survival, Gesamtüberleben

DFS: Disease free survival

STIC: Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma

STIL: Serous Tubal Intraepithelial Lesion

EOC: epitheliales Ovarialkarzinom

HRD: Homologe- Rekombinations- Defizienz

LGSOC: low grade seröses Ovarialkarzinom

BEV: Bevacizumab

PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin

Anhang: Chemotherapieprotokolle

-

Anhang: Studienblatt (optional)

-

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)

-