

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Sven Mahner

# Prognostische und prädiktive präoperative Parameter bei gynäkologischen Malignomen

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina Franziska Pauly

aus Mainz

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Beyhan Ataseven

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nina Ditsch  
Prof. Dr. Roland Dürr

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2023

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Pauly, Nina Franziska

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

~~Prognostische und prädiktive präoperative Parameter bei~~.....  
~~gynäkologischen Malignomen~~

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Detmold, 09.11.2023

Ort, Datum  
Doktorand

Nina Franziska Pauly

Unterschrift Doktorandin bzw.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>7</b>
<b>Beitrag zu den Publikationen .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 <i>Personalisierte Medizin</i> .....	10
1.2 <i>Gynäkologische Malignome</i> .....	10
1.2.1 Endometriumkarzinom.....	10
1.2.2 Ovarialkarzinom.....	15
1.2.3 Vulvakarzinom .....	17
1.3 <i>Prädiktive und prognostische Faktoren</i> .....	19
1.3.1 Genetische Faktoren .....	20
1.3.2 Molekularpathologische Faktoren beim Endometriumkarzinom.....	26
1.3.3 Patientenspezifische Prognosefaktoren .....	28
<b>2. Zielsetzung.....</b>	<b>29</b>
<b>3. Zusammenfassung.....</b>	<b>29</b>
<b>4. Abstract.....</b>	<b>31</b>
<b>5. Paper .....</b>	<b>32</b>
5.1 <i>Paper I</i> .....	32
5.2 <i>Paper II</i> .....	33
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>34</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>41</b>
7.1 <i>Paper III</i> .....	41
7.2 <i>Paper IV</i> .....	42

## Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
BMI	Body-Mass-Index
CLS	Checklisten-Score
CN	copy number
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EOC	epitheliales Ovarialkarzinom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FNR	Falsch-Negativ Rate
HBOC	familiärer Brust-/Eierstockkrebs
HR	Hazard Ratio
HPV	humaner Papillomavirus
HRD	homologous recombination deficiency
ICG	Indocyaningrün
LNE	Lymphnodektomie
LS	Lynch-Syndrom
MA	Muskelschwächung, muscle attenuation
MMR	mismatch repair
MMRd	mismatch repair deficient
MMRp	mismatch repair proficient
MMS	Mikrosatellitenstabil
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MSI-(H)	Mikrosatelliteninstabilität-(high/hoch)
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
OS	overall survival
PARP	Poly (ADP-Ribose) Polymerase
PARPi	PARP-Inhibitoren
PCR	polymerase chain reaction
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression free survival
PLD	pegyliertes liposomales Doxorubicin
SLN	Sentinel-Lymphnodektomie
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

SMI	Skelettmuskelindex
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TFI-p	therapy free interval- platin
vs.	versus

## Publikationsliste

### Paper I:

Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer:  
the KEM experience

**Pauly N**, Baert T, Schmutzler R, du Bois A, Schneider S, Rhiem K, Schömig-Markiefka B, Siemanowski J, Heikaus S, Traut A, Heitz F, Prader S, Ehmann S, Harter P, Ataseven B. Arch Gynecol Obstet. 2021 - Arch Gynecol Obstet. 2021 Oct;304(4):975-984. doi: 10.1007/s00404-021-06006-w. Epub 2021 Mar 12.

Impact Faktor: 2.283

### Paper II:

Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Patients with Primary Ovarian Cancer – Does the German Checklist for Detecting the Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Adequately Depict the Need for Consultation?

Ataseven B, Tripon D, Rhiem K, Harter P, Schneider S, Heitz F, Baert T, Traut A, **Pauly N**, Ehmann S, Plett H, Schmutzler RK, du Bois A. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80:932-40.

Impact Faktor: 2,382

### Paper III (Anhang):

Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients

Prader S, du Bois A, Harter P, Breit E, Schneider S, Baert T, Heitz F, Traut A, Ehmann S, **Pauly N**, Heikaus S, Moka D, Ataseven B. Arch Gynecol Obstet. 2020;301:729-36.

Impact Faktor: 2.283

### Paper IV (Anhang):

Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery

Ataseven B, Luengo TG, du Bois A, Waltering KU, Traut A, Heitz F, Alesina PF, Prader S, Meier B, Schneider S, Koch JA, Walz M, Groeben HT, **Nina Pauly**, Brunkhorst V, Heikaus S, Harter P. Annals of surgical oncology. 2018;25:3372-9.

Impact Faktor: 3,681

Weitere, in dieser Promotionsarbeit nicht berücksichtigte Publikationen:

#### Low-grade Serous Tumors: Are We Making Progress?

**Pauly N**, Ehmann S, Ricciardi E, Ataseven B, Bommert M, Heitz F, Prader S, Schneider S, du Bois A, Harter P, Baert T. *Curr Oncol Rep.* 2020 Jan 27;22(1):8. doi: 10.1007/s11912-020-0872-5. PMID: 31989304 Review.

Impact Faktor: 5.075

#### Managing Difficulties of Microsatellite Instability Testing in Endometrial Cancer- Limitations and Advantages of Four Different PCR-Based Approaches.

Siemanowski J, Schömig-Markiefka B, Buhl T, Haak A, Siebolts U, Dietmaier W, Arens N, **Pauly N**, Ataseven B, Büttner R, Merkelbach-Bruse S. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 12;13(6):1268. doi: 10.3390/cancers13061268. PMID: 33809329 Free PMC article.

Impact Faktor: 6.639



## Beitrag zu den Publikationen

Publikation	Daten- erfassung	Erstellen von Tabellen	Datenanalyse und Interpretation	Verfassen des Manuskripts	Korrektur des Manuskripts	Finalisierung der Publikation
Paper I: Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience	x	x	x	x	x	x
Paper II: Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Patients with Primary Ovarian Cancer – Does the German Checklist for Detecting the Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Adequately Depict the Need for Consultation?	x		x		x	
Paper III (Anhang): Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients	x		x		x	
Paper IV (Anhang): Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery	x		x		x	

# 1. Einleitung

## 1.1 Personalisierte Medizin

Das Konzept der „personalisierten Medizin“ hat zu tiefgreifenden Veränderungen bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen geführt. Die Basis hierfür ist unter anderem eine differenzierte Analyse von prognostischen und prädiktiven Faktoren mit dem Ziel der adaptierten Therapie und somit der Vermeidung von Unter-, wie auch Übertherapie. Personalisierte Medizin lässt sich an diversen Stellen der Therapie inkludieren: von Präventionsstrategien, über präoperative Diagnostika, die operative Therapie, bis hin zur Entscheidung für eine Anschluss-/Erhaltungstherapie sowie die spezifische Nachsorge.

In dieser Arbeit werden Möglichkeiten zur Individualisierung und Personalisierung therapeutischer Ansätze beim Endometrium-, Ovarial- und Vulvakarzinom durch Anwendung und Etablierung prädiktiver und prognostischer Faktoren untersucht.

## 1.2 Gynäkologische Malignome

Brustkrebs ist mit fast 70.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland [1] und weltweit. Die einzelnen gynäkologischen Malignome treten dagegen für sich genommen erfreulicherweise nicht mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf. Nimmt man jedoch alle zusammen, stellen gynäkologischen Malignome mit insgesamt 26.150 Neuerkrankungen jährlich die zweithäufigste Krebserkrankungsgruppe der Frau dar.

### 1.2.1 Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des weiblichen Genitals und die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. 70 % der Erkrankungen werden im Stadium I festgestellt. Dies spiegelt sich auch in der günstigen 5-JÜR von 78 % wider.

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 11.960 Neuerkrankungen diagnostiziert und eine jährliche Sterberate von 2.500 erhoben.

Das Alter bei Erstdiagnose ist als ein wichtiger Risikofaktor etabliert, wobei das mittlere Erkrankungsalter 68 Jahre beträgt. Weitere bekannte Risikofaktoren sind Adipositas, Hormonersatztherapie mit Östrogen ohne Progesteronschutz, Diabetes mellitus und Tamoxifen[2].

Bei 2-5 % der Endometriumkarzinome wird eine erbliche/hereditäre Komponente als ursächlich angesehen. In diesen Fällen liegt eine/mehrere Keimbahnmutation in den Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, die für Proteine des mismatch repair (MMR) Mechanismus kodieren (s.h. Kapitel 4.3.3) vor. Diese wird als Lynch-Syndrom bezeichnet (LS). LS ist ein monogenes, dominant vererbtes Tumorsyndrom, das mit einem erhöhten Lebenszeitrisiko für Karzinome des Kolons, Endometriums, Ovars sowie der ableitenden Harnwege, des Magens und der Hautanhangsdrüsen einhergeht. Das deutlich seltenere Cowden Syndrom (*PTEN*-Mutation) ist für 0.5 % der Endometriumkarzinome verantwortlich.

Seit 1981 [3] wurden Endometriumkarzinome in zwei Typen unterschieden. Typ I bezeichnet hierbei endometrioiden Adenokarzinome. Diese umfassen mit 80 % den größten Anteil. Diese Tumore sind hoch Hormonrezeptor-positiv, gut differenziert und zeigen einen eher gutartigen Verlauf. Im Unterschied hierzu handelt es sich bei den Typ II Karzinomen um aggressivere Tumore mit meist nicht endometrioider Histologie (klarzellig, muzinös, serös). Diese tradierte dichotome histologische Einteilung unterliegt seit der Veröffentlichung der Daten des The Cancer Genome Atlas (TCGA) einer Neubewertung. Genexpressionsanalysen zeigten, dass mindestens vier molekulargenetische Signaturen (POLE-(Ultramutated), MSI (hypermuted), CN-high, CN-low) differenziert werden können, die sich wiederum prognostisch voneinander unterscheiden [4]. Dies wurde auch durch retrospektive Analysen bestätigt [5,6]. Trotz des aktuell noch bestehenden Mangels an prospektiven (randomisierten) Studiendaten [7] zum prognostischen und insbesondere prädiktiven Stellenwert dieser molekularen Subgruppen haben sowohl die neue WHO Klassifikation [8] als auch aktuelle internationale Leitlinien die Bedeutung der molekularen Subgruppen unterstrichen [9].

Die operative Therapiestrategie des früheren Endometriumkarzinoms umfasst die Entfernung des Uterus und der Adnexe (Ausnahmen: bei prämenopausalen Patientinnen ist ggf. ein Ovarerhalt möglich) [2]. Eine fertilitätserhaltende Operation kann bei jungen Patientinnen mit endometrioiden Karzinomen im Stadium pT1a G1 unter engem Monitoring und einer gestagenhaltigen Therapie erwogen werden [10]. Im Frühstadium besteht internationaler Konsens, dass die Operation vorrangig minimal-invasiv durchgeführt werden sollte [2,9]. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Karzinom sollte eine Debulkingoperation mit maximaler Zytoreduktion angestrebt werden [11].

Die Evaluation der regionären Lymphknoten beim Endometriumkarzinom ist Teil des operativen Stagings. Bei 30 % der Patientinnen liegt bei Erstdiagnose eine Lymphknotenbeteiligung vor, wobei die Häufigkeit in Abhängigkeit anderer Risikofaktoren (z. B. Grading, Tumorstadium, Infiltrationstiefe) steigt [12]. Die optimale Herangehensweise zum lymphnodalen Staging (systematische pelvine und paraaortale Lymphnodektomie (LNE) versus Sentinel-Lymphnodektomie (SLN)) wird aktuell weltweit kontrovers diskutiert. Wenngleich bisherige randomisierte Studien zum Stellenwert der systematischen LNE nicht zeigen konnten, dass diese zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, wird diese radikale Maßnahme dennoch von der S3-LL gestützt [2]. Vielmehr wurde im Vergleich mit der SLN eine erhöhte Rate an intraoperativen, postoperativen und langfristigen Komplikationen wie Schädigung von Blutgefäßen und Nerven, höherer Blutverlust, postoperatives Lymphödem und Lymphozelen festgestellt [13,14]. Die SLN-Prozedur wiederum demonstrierte in prospektiven Studien eine hohe Sensitivität (95-97 %) bei niedriger Falsch-Negativ Rate (FNR) (3-5 %) und einem hohem negativen Vorhersagewert (98-100 %) [15-18]. Durch den von Barlin et al. beschriebenen „sentinel node mapping algorithm“, bei dem neben allen markierten Sentinel Lymphknoten auch pathologische Lymphknoten und bei Nichtdetektion eine systematische LNE der jeweiligen Seite erfolgt, konnte die FNR weiter deutlich gesenkt werden [19]. Bei Patientinnen mit einem N1-Befund war in 60 % lediglich der Sentinel Lymphknoten befallen. Bei 5-10 % befand sich der Sentinel an einer sogenannten untypischen Lokalisation, sodass in 14 % der Fällen der metastatische Lymphknoten durch eine systematischen LNE nicht entfernt worden wäre [15]. Auf Grund der vorliegenden Daten erachten die ESGO/ESMO/ESP-Guidelines und NCCN-Guidelines einen negativen Sentinel Lymphknoten als hinreichend beweisend für negativen Nodalstatus und empfehlen die Anwendung des SLN-Mapping-Algorithmus zum Lymphknotenstaging bei FIGO I/II Endometriumkarzinomen [9,20].

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
<b>Low</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I-II <b>POLEmut</b> endometrial carcinoma, no residual disease</li> <li>▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> </ul>
<b>Intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA <b>p53abn</b> and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul>
<b>High-intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion</li> <li>▶ Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status</li> <li>▶ Stage II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion</li> <li>▶ Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status</li> <li>▶ Stage II <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma</li> </ul>
<b>High</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA <b>p53abn</b> endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA <b>NSMP/MMRd</b> serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> </ul>
<b>Advanced metastatic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with residual disease</li> <li>▶ Stage IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with residual disease of any molecular type</li> <li>▶ Stage IVB of any molecular type</li> </ul>

\*For stage III-IVA *POLEmut* endometrial carcinoma and stage I-IVA *MMRd* or *NSMP* clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk group in the molecular classification. Prospective registries are recommended.

†See text on how to assign double classifiers (eg, patients with both *POLEmut* and *p53abn* should be managed as *POLEmut*).

‡According to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

LVSI, lymphovascular space invasion; *MMRd*, mismatch repair deficient; *NSMP*, non-specific molecular profile; *p53abn*, *p53* abnormal; *POLEmut*, polymerase-mutated.

Abb.1: Definition der Risikogruppen nach ESGO/ESTRO/ESP Leitlinie [9]

Postoperativ kann erst mit Vorliegen sämtlicher therapierelevanter Prognosekriterien und dem finalen Tumorstadium die individuelle Frage einer adjuvanten Therapie beantwortet werden. Je nach Risikoeinstufung kann bei low-risk Karzinomen die alleinige symptomorientierte onkologische Nachsorge nach der stadienadaptierten Operation ausreichend sein. Sowohl die adjuvante Bestrahlung (Brachytherapie und/oder perkutane Bestrahlung), wie auch die platinhaltige Chemotherapie (6x Carboplatin/Paclitaxel) können bei steigendem Risikoprofil zur Anwendung kommen [21-23].

Bei einem Rezidiv bzw. einer Metastasierung stellt sich zunächst die Frage, ob eine komplette operative Resektion möglich erscheint. Sofern dies der Fall ist, wird die Operation gefolgt von einer Systemtherapie favorisiert. Die Entscheidung für eine

Systemtherapie berücksichtigt hierbei neben den individuellen Patientenbedürfnissen Aspekte wie Remissionsdruck und zunehmend auch die molekularen Eigenschaften des Tumors. Hier sind unter anderem der Hormonrezeptor- und MMR-/Mikrosatelliten-Status relevant. Die Erstlinientherapie ist (sofern keine Kontraindikationen bestehen) als Kombinationschemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel definiert [24]. Bei weiterer Progression bzw. Metastasierung nach einer Erstlinienbehandlung konnte mit konventioneller Chemotherapie bisher keine zufriedenstellende Wirkung gezeigt werden, klinische Ansprechraten lagen hier bei 5-15 % [9,25]. Etwa 30 % der Endometriumkarzinome weisen eine Mikrosatelliteninstabilität auf [26], welches als ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie gilt. In zwei Basket-Studien konnte dies bereits gezeigt werden: in der Keynote 128 erzielten mikrosatelliteninstabile (MSI-H)/mismatch repair deficient (MMRd) Tumore sehr gute Ansprechraten auf eine Immuntherapie mit Pembrolizumab (PD-1-Inhibitor, Zulassung durch die EMA 4-2022 erfolgt) [27] und die Daten der Garnet-Studie führten im Jahr 2021 zur Zulassung von Dostarlimab (PD-1-Inhibitor) bei mikrosatelliteninstabilen (MSI-H)/mismatch repair deficient (MMRd) Tumoren in der fortgeschrittenen Therapielinie (nach Versagen einer platinhaltigen Therapie) [28]. Bei mikrosatellitenstabilen Tumoren ist eine alleinige Immun(mono)therapie nicht überzeugend wirksam, hier liegen die Ansprechraten bei ca.15% und sind somit nicht besser als mit einer Chemo-Mono-Therapie. Erst die Kombination einer Immuntherapie (Pembrolizumab) mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor (Lenvatinib) führte bei den Mikrosattelitenstabilen (MMS)/mismatch repair proficient (MMRp) Tumoren in der Phase III-Studie Keynote 775 zu signifikant besserem Ansprechen und besserem Überleben (PFS: 6.6 vs. 3.8 Monate; HR 0.60/OS: 17.4 vs. 12.0 Monate; HR 0.68) im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie [29]. Auch diese Therapie wurde 2021 basierend auf diesen Studiendaten für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom nach Versagen einer platin-haltigen Erstlinientherapie zugelassen.

Im Sinne einer personalisierten/zielgerichteten Therapie sind auch Studiendaten zu interpretieren, die bei serösen HER2-positiven Endometriumkarzinomen eine signifikante Verbesserung des PFS durch die Hinzunahme von Trastuzumab zur Chemotherapie zeigten [30]. Bei Hormonrezeptor-positiven Endometriumkarzinomen

ist im metastasierten Stadium die antihormonelle/gestagenhaltige Therapie eine valide Option [31,32].

### 1.2.2 Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist die siebthäufigste Krebserkrankung der Frau. Dennoch ist das Ovarialkarzinom mit einem Anteil von 5.2 % an allen Krebssterbefällen in Deutschland das zweittödlichste gynäkologische Karzinom. Bei dem überwiegenden Anteil (90%) handelt es sich um epitheliale Adenokarzinome des Ovars (EOC). Diese lassen sich in weitere histologische Subgruppen unterteilen: > 70 % high-grade serös, jeweils ca. 10 % endometrioid, klarzellig und < 5% low-grade serös und muzinös [33]. Die Erkrankungsraten (altersstandardisierte Inzidenz) steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren [1].

Da keine suffiziente Früherkennung existiert, werden 75 % aller Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV) diagnostiziert, dann beträgt die 5-JÜR lediglich ca. 43 % [1,34].

Neben Nulliparität, Adipositas, Nichteinnahme hormoneller Kontrazeptiva, einer frühen Menarche und späten Menopause, stellen genetische Mutationen die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines EOC dar [34,35].

Bis zu 20 % aller EOC sind durch eine Keimbahnmutation in den hoch penetranten dominant vererbten Tumorsuppressorgenen *BRCA1/2* verursacht. Ein geringerer Teil (ca. 7%) weist eine somatische *BRCA1/2*-Mutation ohne entsprechende Keimbahnmutation auf [36,37]. Unter anderem zeigten Analysen der AGO TR-1 Studie [36], dass die Mutationsprävalenz für *BRCA1/2* (Keimbahn) unabhängig von einer positiven Familienanamnese bereits die 10 %-Marge überschreitet. Dieses Erkenntnis ist von großer Tragweite, für die individuelle Patientin, ihre Therapie, wie auch ihre Familienangehörigen, bei denen ein 50%iges Risiko besteht diese Mutation geerbt zu haben.

Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation haben bis zu ihrem 69. Lebensjahr ein 39%iges kumulatives Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [38,39]. Bei Vorliegen einer *BRCA2*-Mutation beträgt das kumulative Risiko 11-22 % [38,39]. Darüber hinaus können Mutationen der sog. Lynch-Gene (*MLH-1*, *PMS-2*, *MSH-6*, *MSH-2*) ebenfalls zu einem erhöhten EOC Risiko (s.h. 5.3.1 und Tabelle 2) führen [39].

Die Therapie des EOC basiert auf zwei Säulen: der Operation und der platinbasierten Systemtherapie. Das Ziel der Operation ist die komplette Entfernung des karzinomatösen Gewebes mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion (Debulking-Operation). Im Frühstadium wird neben der Entfernung des Uterus und der Adnexe ein Staging (Omentektomie, Peritonealbiopsien, Zytologiegewinnung) und je nach Histotyp eine systematische LNE per Laparotomie empfohlen [34]. Im fortgeschrittenen Stadium ist zum Erzielen einer makroskopischen Komplettresektion im Rahmen der Debulking-Operation zumeist ein multiviszeraler Eingriff inklusive ggf. Darm-/Milzresektion erforderlich [40]. Der Stellenwert einer systematischen LNE wurde basierend auf der LION-Studie neu bewertet. Bei makroskopischer Komplettresektion lässt sich durch eine systematische LNE klinisch unauffälliger LK kein zusätzlicher Überlebensvorteil erzielen, im Gegenteil die OP-assoziierte Morbidität steigt signifikant [41]. Der optimale Zeitpunkt der Debulking-Operation ist aktuell nicht abschließend geklärt. Ob und inwieweit die Intervall-Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie einer primären Debulking-Operation gefolgt von der Erstlinien-Kombinationstherapie gleichwertig ist, bleibt offen. Wenngleich zwei randomisierte Studien hierzu [42,43] eine Nichtunterlegenheit aufwiesen, werden diese Studienergebnisse mangels akzeptabler OP-Radikalität in Zweifel gezogen. Die randomisierte TRUST-Studie [44] wird hier zu weiterer Klärung beitragen.

Die Systemtherapie des fortgeschrittenen EOC beinhaltet eine platinhaltige Kombinationstherapie (in der Regel 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel). Gemäß der aktuellen S3-LL sollte im Anschluss an die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie (je nach Histotyp und BRCA/HRD-Status mit Bevacizumab und/oder einem PARP-Inhibitor) erfolgen [45].

Selbst nach suffizienter Primärtherapie liegt das Rezidivrisiko dennoch bei ca. 60 %. Abhängig von individuellen Faktoren (z. B. Zeitpunkt des Rezidivs nach Ende der platinhaltigen Therapie, Allgemeinzustand der Patientin, aktuelle Präsentation des Rezidivs und dem Erfolg der Erst-/Primäroperation) kommt bei ausgewählten Patientinnen im ersten Rezidiv eine erneute Operation in Betracht. In der Reihe der Desktop-Studien konnte zum einen ein prädiktiver Score zur Prädiktion für das Erreichen einer Komplettresektion etabliert werden und zum anderen gezeigt werden, dass bei Komplettresektion ein Überlebensvorteil entsteht [46,47].



Die Wahl/Festlegung der erforderlichen Systemtherapie im Rezidiv erfolgt in Abhängigkeit des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie. Die traditionell dichotome Einteilung in platinsensibel (TFI-p > 6 Monate; „platin-sensitiv“) vs. platinresistente Rezidive (TFI-p < 6 Monate, „platin-resistent“) ist mittlerweile obsolet [48]. Bestimmend sollte jetzt sein, ob ein erneutes Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie unter Beachtung der Tumorbilogie (z. B. BRCA, Histologie) und dem bisherigen Therapieansprechen wahrscheinlich ist. Stellt eine erneute Platin-Therapie eine Option dar, stehen verschiedene Kombinationen (Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/peg.-liposomales Doxorubicin (PLD) und Carboplatin/Gemcitabine) mit Ansprechraten bis zu 66 % und PFS-Verbesserungen von bis zu 13 Monaten zur Verfügung [49-51]. Platinfreie Regime (z.B. Paclitaxel weekly, PLD, Gemcitabine, Topotecan) sollten vornehmlich bei Patientinnen eingesetzt werden, die unter platinhaltiger Therapie einen Progress gezeigt haben und für die somit eine weitere Behandlung mit Platin nicht aussichtsreich erscheint. In Bezug auf eine Erhaltungstherapie nach Abschluss der Chemotherapie hat die Angiogenese-Inhibition mit Bevacizumab sowohl in der sogenannten „platin-sensitiven“, wie auch „platin-resistenten“ Situation beim Rezidiv signifikante Wirksamkeit gezeigt [52-55]. Die Etablierung der PARP-Inhibitoren als Erhaltungstherapie im Rezidiv führte zu einer weiteren klinisch relevanten Verbesserung. Diese ist allerdings nur für Patientinnen mit einem high-grade EOC-Rezidiv zugelassen, die auf eine platinhaltige Chemotherapie im Rezidiv ein Ansprechen zeigten [56-58].

Eine Monotherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (SOLO3-Studie [59]) bzw. Rucaparib (ARIEL4 Studie [60]) erwies sich bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation und mindestens zwei Vortherapien als effektiv. Zugelassen in Deutschland ist eine Monotherapie mit Rucaparib lediglich bei Patientinnen mit „platin-sensitivem“ Rezidiv ab der dritten Therapielinie, die nicht für eine weitere Platin-Therapie in Frage kommen und eine *BRCA1/2*-Mutation aufweisen.

### 1.2.3 Vulvakarzinom

Das Vulvakarzinom gehört zu den seltenen gynäkologischen Krebserkrankungen. Die jährliche Zahl der Neuerkrankungen lag 2016 bei 3.300 [1]. Die meisten Patientinnen sind bei Erstdiagnose über 70 Jahre, wobei es bis Anfang der 2000er gegenläufig zu den allgemeinen Trends eine zunehmende Rate von

Vulvakarzinomen bei jüngeren Patientinnen gab. Der überwiegende Teil wird im Frühstadium diagnostiziert und die 5-JÜR liegt bei 70 % [1].

Über 90 % der Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome [1]. Nicht-verhornende Plattenepithelkarzinome der Vulva entstehen auf dem Boden einer „usual type“ VIN/HSIL, sind meist HPV- assoziiert, wobei HPV 16 hier am häufigsten nachgewiesen werden konnte [61], und betreffen jüngere Patientinnen. Die selteneren verhornenden Vulvakarzinome betreffen Patientinnen ab 70 Jahren und entstehen über die „differentiated“ VIN, die sich auf dem Boden vulvärer Dermatosen, am häufigsten bei Lichen sclerosus entwickelt [62]. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen und Immunsuppression z. B. durch eine HIV-Infektion [63]. Eine gezielte Früherkennung/Vorsorge existiert nicht. Die oft unspezifischen Beschwerden führen meist erst dann zu einer Diagnose, wenn bereits invasives Wachstum vorliegt [64].

Die Invasionstiefe und Lokalisation an der Vulva bestimmen die Therapie des Vulvakarzinoms. Prinzipiell ist neben der lokalen chirurgischen Resektion (mit großzügiger Anwendung von Verschiebelappenplastiken) mit ausreichendem Sicherheitsabstand ab dem Stadium pT1b stets die Abklärung der lokalen Lymphknoten erforderlich. In Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors, seiner Lokalisation zur Mittellinie und der klinisch/sonographischen Bewertung der Leistenlymphknoten sollte bei Befunden unter 4 cm die Sentinel Lymphknotenbiopsie (SLNB) eingesetzt werden [65]. Darüber hinaus ist eine systematische inguinale LNE erforderlich. In Abhängigkeit von der Lage/Lokalisation des Primärtumors muss entschieden werden, ob eine bilaterale oder lediglich eine ipsilaterale LK-Abklärung erfolgen muss. Bei ausgedehntem Befall der Leisten-LK oder Kapselüberschreitung kann zusätzlich eine pelvine LND erforderlich werden [64]. Der Nutzen der systematischen pelvinen LNE bei positiven inguinalen Lymphknoten bleibt jedoch umstritten [66]. Neuste Daten der GROINSS V-II-Studie haben gezeigt, dass bei Mikrometastasen im Sentinellymphknoten eine Radio-Chemotherapie eine gute Alternative zu der mit hoher Morbidität assoziierten systematischen inguinalen Lymphnodektomie darstellt [67].

Bei R1-Resektion und mehr als zwei befallenen Lymphknoten nach inguinaler LNE wird eine Radio-/Chemotherapie angeraten [68]. Im individuellen Fall kann bei ausgedehntem oder nicht resektablem Befund eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie zur Erzielung einer besseren Operabilität oder alternativ eine

alleinige Radio-Chemotherapie erwogen werden, falls die Operation keine Option darstellt.

Trotz suffizienter Primärtherapie erleiden 30-40% der Patientinnen ein Lokalrezidiv, das mit einer Reduktion der 5-JÜR von 90% auf 70% einhergeht [69]. Bei isoliertem lokalem Rezidiv ist eine erneute chirurgische Therapie im Sinne einer R0-Resektion zu erwägen.

Bei nicht operablen Lymphknotenrezidiven oder metastasierter Erkrankung kann im individuellen Fall eine Systemtherapie erwogen werden. Studiendaten zu zielgerichteter Therapie sind kaum verfügbar. Die 2020 präsentierten Daten der Checkmate (358) Phase I/II Studie zur Therapie mit Nivolumab (PD-L1 Inhibitor) bei metastasierten/rezidivierten Cervix- (N=19) und Vulva-/Vaginalkarzinomen (N=5) zeigte in der Vulva/Vagina Kohorte lediglich bei einer Patientin ein Ansprechen (HPV neg.) und bei 3 Patientin eine stabile Erkrankung [70]. In einer aktuell rekrutierenden Studie soll die Kombination aus Immuntherapie und Radio-Chemotherapie untersucht werden [71].

### 1.3 Prädiktive und prognostische Faktoren

Um individualisierte Behandlungsansätze und Therapiestrategien zu rechtfertigen, ist es essentiell, Parameter und Faktoren zur Verfügung zu haben, die die individuelle Entscheidung stützen. Es erfolgt die Orientierung an prädiktiven Faktoren, die eine Vorhersage über den Therapieeffekt ermöglichen und an prognostischen Faktoren, die eine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf erlauben.

	Prädiktiv	Prognostisch
Ovarialkarzinom [34,45,72]	<i>BRCA-1/2</i> für Ansprechen auf PARPi  HRD+ für Ansprechen auf PARPi	Tumorstadium postoperativer Tumorrest histologischer Typ Grading Alter Allgemeinzustand Leitliniengerechte Therapie
Endometriumkarzinom [2,9,22,30,73]	MMRd/MSI-H für Ansprechen auf Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (Monotherapie)	Tumorstadium Grading LVSI histologischer Typ

	HER2/neu Status für das Ansprechen auf Therapie mit Trastuzumab	myometrane Invasionstiefe R1-Resektion Lymphknotenbeteiligung Alter Ethnische Rasse molekulare Faktoren (POLE, p53-Mutationen)
Vulvakarzinom [74-76]	/	Stadium Lymphknotenbeteiligung Größe der LK Metastase Zahl der inguinalen LK Metastasen  Kapseldurchbruch der LK Metastase  Resektionsrand Infiltrationstiefe histologischer Typ

Tabelle 1: Prädiktive und prognostische Faktoren bei gynäkologischen Malignomen

### 1.3.1 Genetische Faktoren

#### 1.3.1.1 Familienanamnese

Historisch betrachtet wurde basierend auf der Häufung von Malignomen innerhalb einer Familie die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer vererbaren (hereditären) Krebserkrankung eingeschätzt. Hierzu dienen/dienten traditionell die Familienanamnese, am besten erhoben an einem Drei-Generationen-Stammbaum mit Auflistung des Erkrankungsalters, der Malignome und des Verwandtschaftsgrads. Zur vereinfachten Nutzung in der Klinik wurden entsprechende validierte Checklisten (z. B. [77]) erstellt. In Deutschland sind die Checklisten zur Erfassung von familiärem Brust-/Eierstockkrebs (HBOC) sowie die Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung mit Lynch-Syndrom (basierend auf den Amsterdam-II und revidierten Bethesda-Kriterien) der DKG etabliert und bilden die Basis für die Kostenerstattung der Keimbahnanalyse. Die alleinige Anwendung der Checklisten,

hat sich in neusten Untersuchungen als unzureichend herausgestellt. Bei Mutationsträgerinnen mit singulären EOC oder Endometriumkarzinom hatten 40-60% der betroffenen Patientinnen in den Studien keine Malignomerkrankung in der Familie [36,78,79]. Diese wären somit bei ausschließlicher Bewertung auf Basis einer Familienanamnese nie als Mutationsträgerinnen identifiziert worden. Obligat erscheint also die Aufnahme von tumorbiologischen Eigenschaften in die Entscheidungsfindung zur genetischen Beratung/Testung als sogenannte Kaskadentestung. Aus dem amerikanischen Raum gibt es zur Erfassung des Lynch-Syndrom Risikos das sogenannte PREMM5 Tool, dessen Algorithmus, basierend auf molekularpathologischen Untersuchungen und Familienanamnese, eine sensitivere Detektion ermöglicht [80]. In Deutschland hat die Erkenntnis, dass Frauen mit einem singulären triple-negativen Brustkrebs (< 50. Lebensjahr) oder singulärem EOC (< 80. Lebensjahr) eine mindestens 10%ige Prävalenz für eine *BRCA1/2*-Mutation aufweisen, zu einer Neubewertung der Checkliste für familiären Brust und Eierstockkrebs geführt [81].

Gen/ Lebenszeitrisiko	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Mamma	72	69	/	/	/	/
Ovar	44	14	5	11	14	5
Endometrium	/	/	57-66	21	17-44	15

Tabelle 2: Lebenszeitrisiko nach Genmutation in % [39,82-84]

### 1.3.1.2 Lynch-Syndrom

Das Lynch-Syndrom ist ein erbliches Tumorsyndrom, das durch Mutationen in einem oder mehreren Genen, die für die MMR- Proteine (*MLH-1/PMS-2/MSH-6/MSH-2 und EpCam*) kodieren, verursacht wird. Dies führt zu einem deutlich erhöhten Lebenszeitrisiko unter anderem für Kolon-, Endometrium- und Ovarialkarzinome (Tbl. 2) [85].

Auch wenn die Erkrankung häufig mit dem frühen, familiär gehäuften Auftreten von Kolonkarzinomen assoziiert ist, haben Frauen mit Lynch-Syndrom auch ein deutlich erhöhtes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken und bei 70% ist das Endometriumkarzinom das erstdiagnostizierte Karzinom des Syndroms. Es wird deswegen als Sentinelkarzinom bei Frauen mit Lynch-Syndrom bezeichnet [82]. Das

Risiko nach einem Kolonkarzinom auch noch an einem Endometriumkarzinom zu erkranken ist bei Frauen mit Lynch-Syndrom 40fach erhöht [86]. Der Anteil der hereditären Endometriumkarzinome liegt in einem unselektierten Kollektiv bei 2-5 % aller Endometriumkarzinome. Das Risiko bei Lynch-Syndrom an Eierstockkrebs zu erkranken schwankt zwischen 5-13 % je nach zu Grunde liegender Mutation. Obwohl Patientinnen mit Lynch-Syndrom bei Erstdiagnose des Malignoms im Durchschnitt jünger sind, sollte der Fokus nicht nur auf der frühen Lebensphase liegen, da auch Patientinnen über 60 Jahren je nach ursächlicher Mutation ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. So besteht z. B. bei Frauen mit einer *MSH-2* oder *MLH-1* Mutation bis zum 40. LJ nur ein 1%iges Risiko an Eierstockkrebs zu erkranken. Dieses steigt aber bis zum 70. LJ bei *MSH 2 Mutation auf* bis zu 24 % und bei *MLH-1* Mutation auf bis zu 21 % [34].

Bei bekannter Mutation wird bei den Genträgerinnen eine regelmäßige Vorsorge/intensivierte Früherkennung angestrebt. Wenngleich hier noch keine Methode eine Lebensverlängerung zeigen konnte, sollten bei Patientinnen mit einem Lynch-Syndrom ab dem 35. Lebensjahr jährliche transvaginale Ultraschalluntersuchungen und Endometriumbiopsien durchgeführt werden. Ab dem 40. Lebensjahr bzw. 5 Jahre vor dem frühestens Erkrankungsalter in der Familie sollte ihnen die prophylaktische Hysterektomie ggf. auch mit beidseitiger Adnexektomie angeboten werden. Außerdem ist auch an eine spezifische Vorsorge für die anderen Malignome zu denken (Koloskopien etc.)[87].

Alter	Untersuchung	Intervall
ab dem 25. LJ	körperliche Untersuchung	jährlich
	Koloskopie	jährlich
	gynäkologische Untersuchung inklusive transvaginaler Sonographie	jährlich
ab dem 35. LJ	ÖGD	regelmäßig
	Endometriumbiopsie	jährlich

Tabelle 3: Vorsorge nach S3-Leitlinie Kolonkarzinom [87]

Zur Detektion des Lynch-Syndroms sollte zum einen die Familien- und Eigenanamnese herangezogen werden. Dabei gelten die sog. Amsterdam II und revised Bethesda Kriterien, die bei hoher Spezifität eine niedrige Sensitivität haben. Zum anderen haben sich molekulargenetische/immunhistochemische Untersuchungen am Tumormaterial als Screeningmethode etabliert. Sowohl die ESMO/ESGO/ESP Leitlinie als auch die NCCN-Guidelines empfehlen eine sog. Kaskadentestung am Tumor [9,20]. Dieses Vorgehen ist vor allem auch deswegen relevant, weil bei 40-60 % der Patientinnen mit Lynch-Syndrom eine unauffällige Familienanamnese besteht [88].

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, dass bei ca. 30 % der Endometriumkarzinome ein Ausfall der MMR-Proteine besteht. Diese werden als MMR defizient bezeichnet (MMRd) [89]. Der größte Anteil der MMRd ist durch epigenetische Veränderungen bedingt, nur ca. 10 % entstehen diese auf Grund eines Lynch Syndroms [89]. Überwiegend zeigen die MMRd Tumoren in immunhistochemischen Untersuchungen einen MLH1 +/- PMS2 Ausfall. Bei diesen Tumoren muss zum Ausschluss der epigenetischen Veränderung zunächst eine Methylierungsanalyse des MLH1-Promoters erfolgen, da 80 % eine Hypermethylierung aufweisen und somit eine epigenetische Ursache für die Defizienz haben [89]. Zeigt sich hier keine Promotermethylierung sollte eine Keimbahnanalyse erfolgen. Bei isoliertem *PMS2*, *MSH6* und *MSH2* Ausfall kann nach einer entsprechenden genetischen Beratung und Einwilligung der Patientin sofort eine Keimbahndiagnostik vorgenommen werden. Als alternative Diagnostik zur Ermittlung des Mikrosatelliten-Status des Endometriumkarzinoms kann eine sog. Mikrosatelliteninstabilitäts-Analyse (MSI-PCR-Analyse) durchgeführt werden. Liegt eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) vor, ist dies ausreichend für eine Eingruppierung der Patientin im Sinne der molekularen Subgruppen oder für die Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, gibt aber nur einen unspezifischen Hinweis auf eine mögliche Mutation in den MMR-Genen. Die MSI-Analyse bildet einen Phänotyp ab ohne einzugrenzen, welches der MMR-Proteine betroffen sein könnte und ob es sich um ein epigenetisches Phänomen handelt. Daraus resultiert ein kostenintensiveres und mehrschrittiges Vorgehen, weil zur Lynch-Diagnostik dann entweder eine IHC mit ggf. bei MLH1 +/- PMS-Ausfall Methylierungsanalyse angeschlossen werden muss oder alle MSI-H Befunde eine Methylierungsanalyse brauchen um nachzuweisen, dass es sich nicht um eine epigenetische Veränderung

handelt. Diese Überlegungen werden in der in Abb.2 gezeigten Kaskaden-Testung berücksichtigt mit dem Ziel, dass alle Patientinnen mit EC auf Lynch-Syndrom gescreent werden und dies kosten- und zeitsparend gestaltet werden kann.

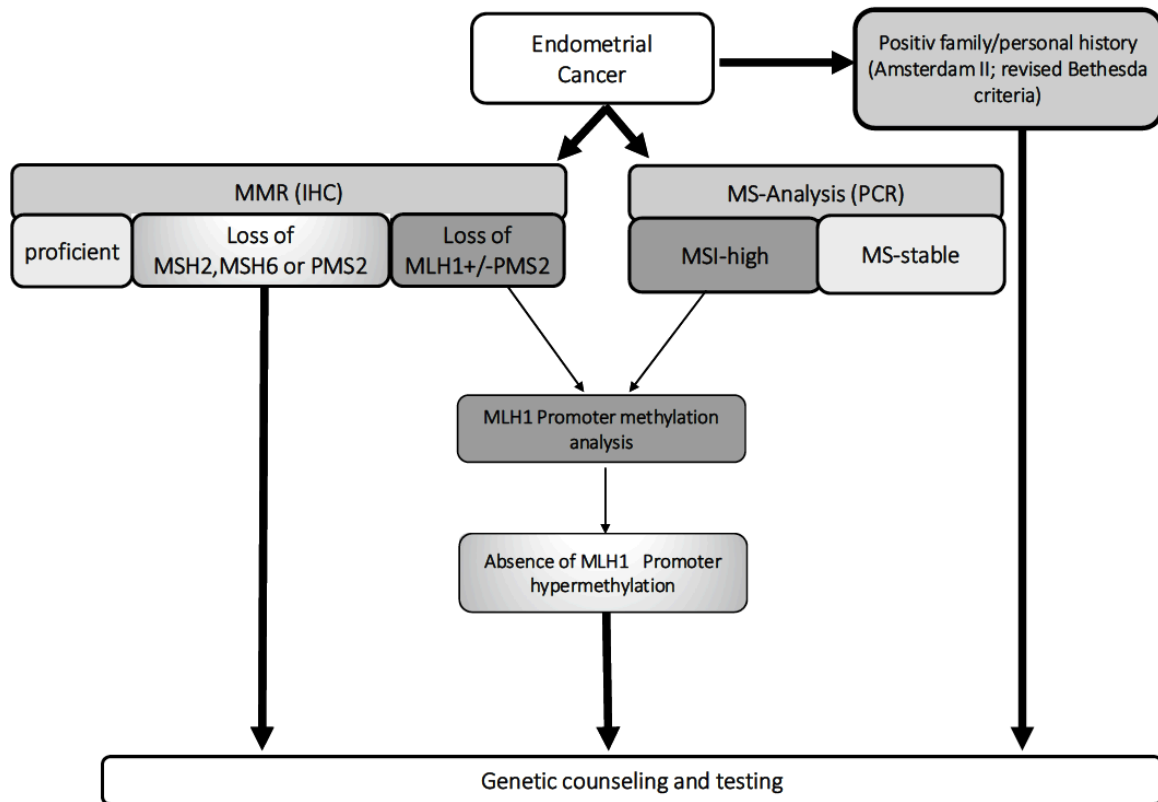


Abb. 2: Kaskaden-Testung bei Lynch-Syndrom [88]

### 1.3.1.3 BRCA1/2 Mutationen und hereditärer Brust- und Eierstockkrebs (HBOC)

Das kumulative Lebenszeitrisiko einer *BRCA1*-Mutationsträgerin am Mamma- bzw. Ovarialkarzinom zu erkranken liegt etwa bei 72 % bzw. bis zu 44 % [38,39]. *BRCA2*-Mutationsträgerinnen haben ein kumulatives Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom von 69 % und für ein Ovarialkarzinom von ca. 14 % [38,39]. Dank des technischen Fortschrittes können heute zeit- und kostensparend sogenannte Gen-Panel-Analysen erfolgen. Dabei können zusätzlich weitere Genmutationen detektiert werden, die mit einem signifikant erhöhten Lebenszeitrisiko für z. B. EOC assoziiert sind: *BRIP1* (ca. 10-15 %), *RAD51C* (ca. 10 %) und *RAD51D* (ca. 10 %) und *PALB2* (ca. 5 %) [90].

Gesunden Mutationsträgerinnen stehen verschiedene präventive Maßnahmen und Früherkennungsmethoden zur Verfügung, um dem erhöhten Malignomrisiko zu



begegnen. Hierzu zählen beispielsweise operative Verfahren wie die beidseitige prophylaktische Mastektomie (altersabhängig), durch die sich das Risiko für ein Mammakarzinom um bis zu 90 % senken lässt [91-93]. Ähnliches gilt für eine prophylaktische bilaterale Salpingoophorektomie (BSO) nach abgeschlossener Familienplanung. Diese kann zu einer Risikoreduktion um 85-95 % führen [34,94,95]. Außerdem kann beim Mammakarzinom die intensiviertere strukturierte Früherkennung im Rahmen des Früherkennungs- und Nachsorgeprogramms des Deutschen Konsortiums familiärer Brust- und Eierstockkrebs [90] durchgeführt werden. Für das Ovarialkarzinom liegt leider keine verlässliche Screening-/Früherkennungs-Option vor.

Etwa 25-30 % der Ovarialkarzinome entstehen auf dem Boden einer Gen-Mutation [36]. Den größten Anteil hiervon machen Mutationen in den *BRCA1/2*-Genen aus, gefolgt von den Lynch-Genen sowie Mutationen in *BRIP1* und *RAD51C/D* [36]. Die Prävalenz für eine *BRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn liegt bei einer unselektierten Ovarialkarzinom-Kohorte zwischen 15-23 % [36,78,96]. In Abhängigkeit von der Familienanamnese kann diese jedoch bis ca. 70 % steigen [78]. In weiteren 5-7 % liegen Genmutationen in anderen (Panel-)Genen vor [36,78]. Darüber hinaus ist beim EOC relevant, dass in etwa 7 % somatische (einzig im Tumor nachweisbare, aber nicht in der Keimbahn vorliegende) *BRCA1/2*-Mutationen nachgewiesen werden können [36,96]. Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation erkranken jünger als Frauen ohne (52 versus 60 Jahre) bzw. mit einer *BRCA2*-Mutation (60 Jahre) [78]. Die operative Therapie des hereditären Ovarialkarzinoms unterscheidet sich nicht von der des sporadischen Karzinoms [34]. Bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit Ovarialkarzinom zeigt sich eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber platinhaltiger Systemtherapie und PARP-Inhibitor-Therapie [58,96,97]. Da der BRCA-Status (Keimbahn oder somatisch) Einfluss auf die Systemtherapie beim EOC hat, sollte eine entsprechende Analyse direkt nach Diagnosestellung in die Wege geleitet werden. Beim fortgeschrittenen *BRCA*-mutierten EOC besteht die Systemtherapie bei Erstdiagnose aus einer Kombination von platin- und taxanhaltiger Chemotherapie gefolgt von einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie (ggf. kombiniert mit Bevacizumab) [34]. Außerdem haben molekularpathologische Untersuchungen gezeigt, dass bei 50-55 % der fortgeschrittenen EOC eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) vorliegt, welche bei 22-25 % durch eine *BRCA1/2*-Mutation und in ca. 30 % auf Grund anderer genetischer Veränderungen entsteht.

Bei den verbleibenden Tumoren liegt zu ca. 30 % keinerlei HRD vor bzw. kann in 15-18 % nicht analysiert werden. Diese Information hat beim EOC bereits therapeutische Relevanz, da in allen Studien zur Anschlusstherapie mit sog. PARP-Inhibitoren für die Patientinnen mit HRD ebenfalls ein deutlicher Vorteil gegenüber denen ohne HRD gezeigt werden konnte [45]. Dementsprechend sind der *BRCA1/2*- und HRD-Status prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen beim EOC.

### 1.3.2 Molekularpathologische Faktoren beim Endometriumkarzinom

Die Hinzunahme molekularpathologischer Marker hat auch beim Endometriumkarzinom zu einer weiteren Personalisierung der gyn-onkologischen Therapie geführt. Wegweisend waren hier unter anderem Erkenntnisse des „The Cancer Genome Atlas“ [4].

Es konnte gezeigt werden, dass es sich beim Endometriumkarzinom um eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen genetischen und molekularen Merkmalen handelt. In retrospektiven Studien erwiesen sich diese als prognostisch relevanter als die traditionelle dichotome Einteilung in Typ I und II Karzinome [4] und werden zukünftig zur Anpassung der Therapieentscheidung führen. Die vier von TCGA identifizierten Subgruppen lauten: POLE/ultramutated, MSI/hypermuted, copy-number low/endometrioid und copy-number high/serous-like [4] (s. h. Abb.3). Durch die molekulare Subtypisierung konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit G3 endometrioiden Karzinomen bei Vorliegen einer POLE-Mutation auch ohne adjuvante Therapie eine exzellente Prognose haben. Andererseits wurde deutlich, dass eine p53-Mutation bei endometrioider Histologie zu einem signifikant schlechteren PFS führt und der Krankheitsverlauf dem eines serösen EC entspricht. Die wichtigste Erkenntnis daraus ist also, dass die dichotome Einteilung, in der alle endometrioiden Karzinome als low-risk eingeschätzt wurden, obsolet ist. Vielmehr führt die neue Subtypisierung zu einer exakteren Risikostratifizierung und kann perspektivisch im Sinne einer personalisierten Medizin eine Über- und Untertherapie von Patientinnen mit EC vermeiden.

Mit der Etablierung dieser molekularen Subgruppen in den klinischen Routineablauf haben sich zwei Forschungsgruppen intensiv beschäftigt. Sie konnten zeigen, dass die immunhistochemische Untersuchung der MMR-Proteine und von p53 ausreichend ist, um einen Großteil der EC den Subgruppen zuzuordnen und haben so eine zeit- und kosteneffektive Option zur klinischen Nutzung geschaffen [98,99].

Somit sollte die immunhistochemische Bestimmung von p53 und den MMR-Proteinen standardmäßig erfolgen und bei ausgewählten Patientinnen mit intermediate/high-risk-Kriterien auch eine POLE Diagnostik veranlasst werden [9]. Zur weiteren Risikostratifizierung sollten aber auch klinische Faktoren (Alter und Stadium) sowie weitere molekulare Parameter (L1CAM,  $\beta$ -Catenin) angewendet werden. Die prognostische Validität dieser Subgruppierung wird unter anderem in prospektiven Studien (wie z. B. die Portec 4a Studie (NCT03469674) und im Rahmen der Rainbow Studien (NCT04705649)) überprüft.

Aktuell empfiehlt die ESMO/ESGO/ESP Leitlinie eine hybride Risikostratifizierung, die sowohl konventionell histologische als auch neue molekularpathologische Parameter integriert. Eine entsprechende Erweiterung wird in der Neufassung der deutschen S3-Leitlinie erwartet.

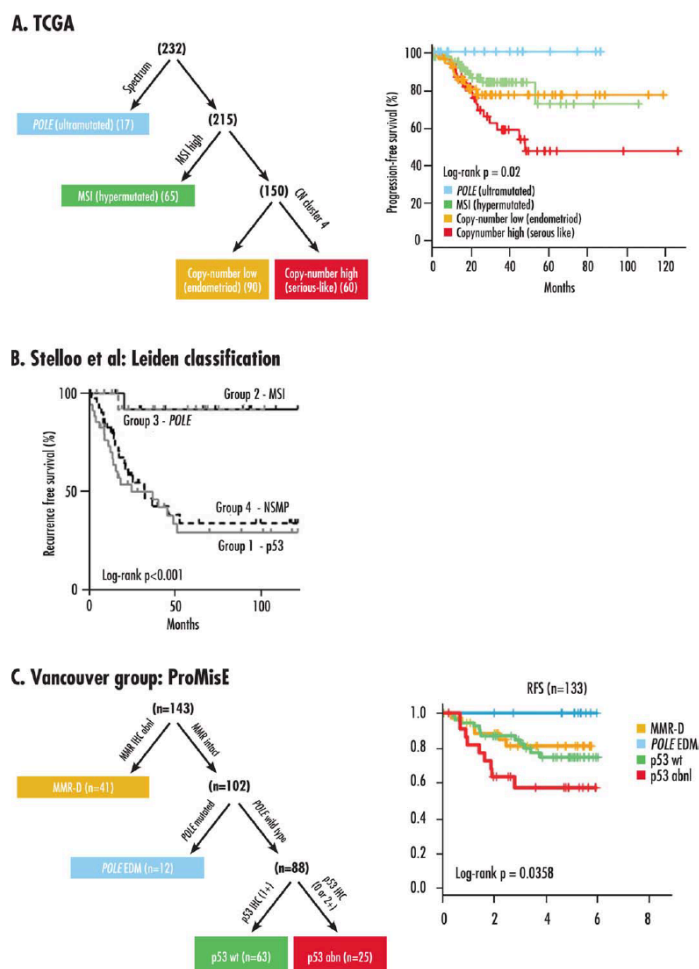


Abb.3: molekulare Subgruppe beim Endometriumkarzinom  
 A: TCGA [4] B: Leiden Classification[98] C: ProMise [99] Grafik [100]

	ultramutated /POLE	hypermutedated/ MSI/MMRd	Copy-number low/NSMP/p53WT	Copy-number high/p53- abn/ serous like
Anteil	5-15 %	25-30 %	30-40%	5-15 %
Molekulares Kriterium	POLE-Mutation	MMRd	MMRp p53WT, kein POLE	p53 abn, keine POLE Mutation
Histologie	endometrioid	endometrioid	endometrioid	endometrioid, serös
Grading	G3 > G1/G2	G3/G2 > G1	G1,G2 > G3	G3
Charakteristisch	junge Patientin	ca. 10 % Lynch- Syndrom	„typisches“ EC adipös, postmenopausal	hohes FIGO-Stadium bei Erstdiagnose
Prognose	sehr gut	intermediär	Intermediär (in Abhängigkeit klinischer Faktoren)	schlecht

Tabelle 4: Eigenschaften der Subgruppen beim Endometriumkarzinom  
[22,98,99,101,102]

### 1.3.3 Patientenspezifische Prognosefaktoren

Eine Reihe von Faktoren, die das Outcome und die mögliche Therapie der Patientinnen bestimmen, bringt der Patient mit: hierzu zählen Alter, Ernährungs- und Allgemeinzustand sowie Vorerkrankungen.

Ein mangelhafter Ernährungszustand wird nicht nur durch einen niedrigen BMI (Body-Mass-Index) charakterisiert, sondern auch durch den Verlust von Muskelmasse. Die sogenannte Sarcopenie ist ein prognostischer Faktor bei gynäkologischen Malignomen [103]. So konnte in der Metaanalyse von Allanson et al. gezeigt werden, dass sowohl beim Ovarial- als auch beim Endometriumkarzinom eine Sarcopenie mit einem schlechteren PFS und OS einhergeht [103].

Perspektivisch könnte die Sarcopenie bei der Wahl der Therapie als Parameter hinzugenommen werden oder im Rahmen von Prärehabilitations-Programmen und Rehabilitation als zu beobachtende Zielgröße definiert werden.

## 2. Zielsetzung

Die Überprüfung der Diagnostik bereits bekannter prädiktiver und prognostischer Faktoren sowie das Herausarbeiten weiterer prognostischer Marker bei gynäkologischen Malignomen waren die Ziele dieser Arbeit.

Dazu wurde in den aufgeführten Publikationen der Stellenwert der Familienanamnese im Angesicht einfach zugänglicher molekulargenetischer Faktoren untersucht, diagnostische Algorithmen zur Erfassung eines hereditären Malignomrisikos überprüft und ihre Effektivität im Vergleich mit anderen Diagnostika eingeordnet.

Betrachtet wurde außerdem wie im klinischen Alltag durch die Einbeziehung tumorbiologischer, diagnostischer und patientenbezogener Faktoren eine bessere Personalisierung der Therapie erreicht werden kann.

Grundlage für die Arbeiten waren retrospektive Analysen der prospektiv geführten Datenbank für Ovarialkarzinome, der im Rahmen dieser Arbeit neu aufgebauten Datenbank für molekularpathologische Faktoren beim Endometriumkarzinom und der Datenbank für genetische Diagnostik der Kliniken Essen-Mitte (Essen) unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois und Prof. Dr. med. Harter.

## 3. Zusammenfassung

Die Etablierung eines praktikablen Screening-Algorithmus für das Lynch-Syndrom beim Endometriumkarzinom verfolgt das Ziel sowohl die prädiktiven, als auch die prognostischen Aspekte der MMR-Testung zu nutzen und durch einfache und kostengünstige Verfahren sowohl eine Risikostratifizierung bezogen auf das hereditäre Risiko als auch der Subgruppierung der aktuellen Erkrankung zu erreichen. Die stufenweise Testung ermöglicht eine genauere Selektion der Patientinnen, die für eine teure molekulargenetische Analyse in Frage kommen insbesondere durch die Etablierung der MLH1-Methylierungsanalyse als wichtigstes Zusatzdiagnostikum. Der prognostische Wert der MMR-Diagnostik ist aktuell Gegenstand prospektiver Studien. Nichtsdestotrotz hat sich eine MMRd/MSI-Testung bereits als Biomarker für das Ansprechen auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren etabliert. Die Ergebnisse über die unzureichende Aussagekraft der Familien-/Eigenanamnese basierten Kriterien haben wiederum

bestätigt, dass eine Kaskadentestung bei unselektierten Endometriumkarzinomen das beste Screeninginstrument ist und dass die tradierten Verfahren Amsterdam II/ revidierte Bethesda/DKG Checkliste nur unzureichend Patientinnen mit einem Risiko für Lynch detektieren. Bezogen auf die Wertigkeit von Familienanamnese konnten wir in unserer weiteren Arbeit zeigen, dass die Checkliste für familiären Brust- und Eierstockkrebs die neuen Erkenntnissen über die Prävalenz von *BRCA1/2* Mutationen beim Ovarialkarzinom nicht ausreichend repräsentiert und somit der erhobene Score als Screeninginstrument unzureichend ist.

Das lymphonodale Staging spielt als prognostischer Faktor bei den gynäkologischen Malignomen eine herausragende Rolle und ist meist entscheidend für die weitere Stratifizierung und Therapie. In unserer Arbeit zu SLNB-Verfahren beim Vulvakarzinom haben wir demonstriert, dass die Markierung mittels ICG und Fluoreszenzdarstellung ausreichend sicher und durchführbar ist und somit eine deutlich einfachere anzuwendende Methode darstellt als die Radionukleotidmarkierung.

Die korrekte Erfassung des Gesundheitszustandes der Patientinnen muss Teil jedes personalisierten Therapieverfahrens sein. Welche Parameter dafür herangezogen werden, ist Gegenstand der Forschung. In unserer Arbeit zur Sarcopenie erfolgte der Nachweis, dass eine Abnahme der Muskelatenuität bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit anderen ungünstigen Prognosefaktoren assoziiert ist und mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergeht.

Angesichts der innovativen Ergebnisse auf molekularer Ebene oder in der Immunonkologie machen die in dieser Dissertation zusammengefassten Arbeiten deutlich, dass auch Innovation und Neubewertung bereits bekannter Ansätze zu einer Optimierung personalisierter Therapien führen können.

## 4. Abstract

Establishing a pragmatic screening algorithm for Lynch-Syndrome enables us to efficiently assess the risk for lynch whilst also aiding to implement the new sub-groups for risk-stratification in endometrial cancer.

The Cascade-Testing algorithm supports a more exact patient selection leading to a better cost-effectiveness by only using expensive germline testing in patients who require it. Especially through the addition of promoter methylation analysis in case of deficient staining of MLH-1. Even though the prognostic value of MMR deficiency is still being evaluated, MMRd/MSI has been established as biomarker for the response to therapy with checkpoint inhibitors.

By comparing the family-/personal history-based criteria for the detection of lynch-syndrome with the step by step cascade algorithm, huge deficiency in detection by using only Amsterdam II/revised Bethesda criteria/DKG checklist was identified. In hereditary breast and ovarian cancer we could also show that the sole reliance on family history is insufficient to represent the newest data on the prevalence leading to patients at risk being overlooked and therefore making the checklist an insufficient screening-tool.

Lymphnode staging plays a prominent role as a prognostic factor in gynecological malignancies and is usually decisive for further stratification. In our work on SLNB procedures for vulvar cancer, we demonstrated that ICG is a valuable and equally safe agent as radioactive tracing, therefore making sentinel procedure more accessible.

Reliable criteria for the assessment of patient performance and health status are essential to the concept of personalized medicine. Our work on Sarcopenia showed that loss of muscle attenuation is associated with poor prognosis markers and leads to a reduction in overall survival.

In view of the innovative results at the molecular level and in immuno-oncology, the papers summarized in this dissertation show that innovation and re-evaluation of already known approaches can lead to improved personalized therapy.

## 5. Paper


### 5.1 Paper I

Archives of Gynecology and Obstetrics  
<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06006-w>

GYNECOLOGIC ONCOLOGY



## Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience

Nina Pauly<sup>1</sup>  · Thais Baert<sup>1,6</sup> · Rita Schmutzler<sup>2</sup> · Andreas du Bois<sup>1</sup> · Stephanie Schneider<sup>1</sup> · Kerstin Rhiem<sup>2</sup> · Birgid Schömig-Markiefka<sup>3</sup> · Janna Siemanowski<sup>3</sup> · Sebastian Heikaus<sup>4</sup> · Alexander Traut<sup>1</sup> · Florian Heitz<sup>1,7</sup> · Sonia Prader<sup>5</sup> · Sarah Ehmman<sup>1</sup> · Philipp Harter<sup>1</sup> · Beyhan Ataseven<sup>1,8</sup>

Received: 9 October 2020 / Accepted: 11 February 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021



## 5.2 Paper II

Article published online: 2020-09-02

GebFra Science | Original Article

 Thieme

### **Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Patients with Primary Ovarian Cancer – Does the German Checklist for Detecting the Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Adequately Depict the Need for Consultation?**

**Prävalenz von *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom – bildet die deutsche Checkliste zur Erfassung des Risikos für erblichen Brust- und Eierstockkrebs den Beratungsbedarf ausreichend ab?**

**OPEN  
ACCESS**



Authors

Beyhan Ataseven<sup>1,2</sup>, Denise Tripon<sup>1</sup>, Kerstin Rhiem<sup>3</sup>, Philipp Harter<sup>1</sup>, Stephanie Schneider<sup>1</sup>, Florian Heitz<sup>1,4</sup>,  
Thais Baert<sup>1,5</sup>, Alexander Traut<sup>1</sup>, Nina Pauly<sup>1</sup>, Sarah Ehm<sup>1</sup>, Helmut Plett<sup>1,4</sup>, Rita K. Schmutzler<sup>3</sup>, Andreas du Bois<sup>1</sup>

## 6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.25646/5977.3>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): . S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 2.01, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>, [abgerufen am: 25.05.2022].
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17
4. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67-73
5. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123: 802-813
6. Kommos S, McConechy MK, Kommos F et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; 29: 1180-1188
7. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2020; 30: 2002-2007
8. Cree IA, White VA, Indave BI et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology* 2020; 76: 151-156
9. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31: 12-39
10. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e261-212
11. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118: 14-18
12. Sueoka K, Umayahara K, Abe A et al. Prognosis for endometrial cancer patients treated with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 81-86
13. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN et al. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1419-1427
14. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol* 2018; 148: 491-498
15. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 384-392
16. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surgery* 2021; 156: 157-164

17. Persson J, Salehi S, Bollino M et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)—the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *European Journal of Cancer* 2019; 116: 77-85
18. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12: 469-476
19. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 531-535
20. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 170-199
21. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 295-309
22. León-Castillo A, Boer SMD, Powell ME et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 3388-3397
23. Ørtoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Cancer Increases the Rate of Locoregional Recurrences but Has no Effect on Long-Term Survival: The Danish Endometrial Cancer Study. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2013; 23: 1429-1437
24. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 3841-3850
25. Lincoln S, Blessing JA, Lee RB et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 277-281
26. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precision Oncology* 2017, DOI: 10.1200/po.17.00073: 1-15
27. Ott PA, Bang Y-J, Berton-Rigaud D et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1–Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 2535-2541
28. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1766-1772
29. Marth C, Tarnawski R, Tyulyandina A et al. Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: ENGOT-en9/LEAP-001. *Int J Gynecol Cancer* 2021, DOI: 10.1136/ijgc-2021-003017:
30. Fader AN, Roque DM, Siegel E et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3928-3935

31. Mileschkin L, Edmondson R, O'Connell RL et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial &#x2013; ANZGOG 0903. *Gynecologic Oncology* 2019; 154: 29-37
32. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 10-14
33. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018; 80: 11-27
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): . S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: 25.01.2021].
35. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-646
36. Harter P, Hauke J, Heitz F et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 2017; 12: e0186043
37. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clinical Cancer Research* 2014; 20: 764-775
38. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812-822
39. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317: 2402-2416
40. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009; 115: 1234-1244
41. Harter P, Sehouli J, Lorusso D et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380: 822-832
42. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2015; 386: 249-257
43. Vergote I, Trope CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953
44. Reuss A, du Bois A, Harter P et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 1327-1331
45. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416-2428
46. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 6000-6000
47. Harter P, Sehouli J, Reuss A et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study

- DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289-295
48. Baert T, Ferrero A, Sehouli J et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol* 2021, DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.015:
  49. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet (London, England)* 2003; 361: 2099-2106
  50. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699-4707
  51. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323-3329
  52. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039-2045
  53. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 1929-1939
  54. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 699-709
  55. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302-1308
  56. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. In: *American Society of Clinical Oncology*; 2020
  57. Swisher EM, Lin KK, Oza AM et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 75-87
  58. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164
  59. Penson RT, Valencia RV, Cibula D et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 1164-1174
  60. Kristeleit R LA, Fedenko A, et al. . Rucaparib versus chemotherapy in patients with advanced, relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA mutation: efficacy and safety from ARIEL4, a randomized phase 3 study. Presented at: *Society of Gynecologic Oncology 2021 Virtual Annual Meeting on Women's Cancer*; March 19-25, 2021;; 2021;

61. Garland SM, Joura EA, Ault KA et al. Human Papillomavirus Genotypes From Vaginal and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Females 15-26 Years of Age. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 261-270
62. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1061-1067
63. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 122: 2827-2834
64. Schnurch HG, Ackermann S, Alt CD et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 1035-1049
65. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884-889
66. Woelber L, Bommert M, Prieske K et al. Pelvic Lymphadenectomy in Vulvar Cancer - Does it make sense? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 1221-1228
67. Oonk M, Slomovitz B, Baldwin P et al. Radiotherapy instead of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients with a metastatic sentinel node: results of GROINSS-V II. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019; 29: A14-A14
68. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 832-837
69. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GRONingen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 8-14
70. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 2825-2834
71. Yeku O, Russo AL, Lee H et al. A phase 2 study of combined chemo-immunotherapy with cisplatin-pembrolizumab and radiation for unresectable vulvar squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2020; 18: 350
72. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-2505
73. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413
74. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2018; 148: 622-631
75. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:
76. Woelber L, Mahner S, Voelker K et al. Clinicopathological Prognostic Factors and Patterns of Recurrence in Vulvar Cancer. *Anticancer Research* 2009; 29: 545-552
77. Deutsche Krebsgesellschaft. <https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaeres-ovarialkarzinom-lynch-syndrom-algorithmus-bei-verdacht-auf-lynch-syndrom/> [abgerufen am: 18.12.2021].

78. Ataseven B, Tripon D, Rhiem K et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Patients with Primary Ovarian Cancer - Does the German Checklist for Detecting the Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Adequately Depict the Need for Consultation? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 932-940
79. Kahn RM, Gordhandas S, Maddy BP et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer* 2019; 125: 3172-3183
80. Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C et al. Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2165-2172
81. Deutsches Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/informative-links/> [abgerufen am: 18.10.2021].
82. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 569-574
83. Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clinical Genetics* 2009; 75: 141-149
84. Randall LM, Pothuri B. The genetic prediction of risk for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 10-16
85. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10: 400-408
86. Win AK, Lindor NM, Winship I et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 274-279
87. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): . S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 18.10.2021].
88. Pauly N, Baert T, Schmutzler R et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. *Arch Gynecol Obstet* 2021, DOI: 10.1007/s00404-021-06006-w:
89. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med* 2019; 21: 2167-2180
90. Deutsches Konsortium für Brust und Eierstockkrebs. Konsensusempfehlungen des Konsortiums 2020 <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/> [abgerufen am: 18.10.2021].
91. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1633-1637
92. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1055-1062
93. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159-164

94. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1660-1662
95. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615
96. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654-2663
97. Weberpals JI, Clark-Knowles KV, Vanderhyden BC. Sporadic epithelial ovarian cancer: clinical relevance of BRCA1 inhibition in the DNA damage and repair pathway. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3259-3267
98. Stelloo E, Nout RA, Osse EM et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 4215-4224
99. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113: 299-310
100. McAlpine JN, Temkin SM, Mackay HJ. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer. *Cancer* 2016; 122: 2787-2798
101. Bakhsh S, Kinloch M, Hoang LN et al. Histopathological features of endometrial carcinomas associated with POLE mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathology* 2016; 68: 916-924
102. Rhiem K, du Bois A, Emons GN et al. Hereditäres Endometriumkarzinom: Plädoyer für Genanalysen in der Regelversorgung. *Dtsch Arztebl International* 2021; 118: [32]
103. Allanson ER, Peng Y, Choi A et al. A systematic review and meta-analysis of sarcopenia as a prognostic factor in gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1791-1797



## 7. Anhang


### 7.1 Paper III

Archives of Gynecology and Obstetrics  
<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05415-2>

GYNECOLOGIC ONCOLOGY



## Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients

Sonia Prader<sup>1</sup>  · Andreas du Bois<sup>1</sup> · Philipp Harter<sup>1</sup> · Elisabeth Breit<sup>1,2</sup> · Stephanie Schneider<sup>1</sup> · Thais Baert<sup>1</sup> · Florian Heitz<sup>1</sup> · Alexander Traut<sup>1</sup> · Sarah Ehmann<sup>1</sup> · Nina Pauly<sup>1</sup> · Sebastian Heikaus<sup>3</sup> · Detlef Moka<sup>4</sup> · Beyhan Ataseven<sup>1,5</sup>

Received: 2 September 2019 / Accepted: 7 December 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

## 7.2 Paper IV

Ann Surg Oncol  
<https://doi.org/10.1245/s10434-018-6683-3>

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



ORIGINAL ARTICLE – GYNECOLOGIC ONCOLOGY

### **Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery**

Beyhan Ataseven, MD, PhD<sup>1,6</sup>, Teresa González Luengo, MD<sup>2</sup>, Andreas du Bois, MD, PhD<sup>1</sup>, Kai-Uwe Waltering, MD<sup>2</sup>, Alexander Traut, MD<sup>1</sup>, Florian Heitz, MD<sup>1</sup>, Pier Francesco Alesina, MD<sup>3</sup>, Sonia Prader, MD<sup>1</sup>, Beate Meier, MD<sup>3</sup>, Stephanie Schneider, MD<sup>1</sup>, Jens-Albrecht Koch, MD, PhD<sup>2</sup>, Martin Walz, MD, PhD<sup>3</sup>, Harald-Thomas Groeben, MD, PhD<sup>4</sup>, Pauly Nina, MD<sup>1</sup>, Violeta Brunkhorst, MD<sup>4</sup>, Sebastian Heikaus, MD, PhD<sup>5</sup>, and Philipp Harter, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Evangelische Huysens-Stiftung, Essen, Germany; <sup>2</sup>Department of Radiology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; <sup>3</sup>Department of Visceral Surgery, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; <sup>4</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; <sup>5</sup>Center for Pathology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; <sup>6</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany