

Studienübersicht der Therapieoptionen

Chemotherapie und neue Substanzen beim epithelialen Ovarialkarzinom (EOC)

Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom bleibt das Ausmass der zytoreduktiven Chirurgie (Bristow RE 2002). Die optimale zytoreduktive Chirurgie ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Chemotherapie mit langem progressionsfreiem Überleben (PFS). Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist der adjuvante/additive Standard eine kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5–6 alle 3 Wochen und Paclitaxel 175 mg/m² alle 3 Wochen (Du Bois A 2005). Bis dieses Schema zum Standard wurde, fand aber eine Entwicklung statt.



La radicalité de la chirurgie cyto-réductive reste le facteur pronostique déterminant en cas de cancer ovarien épithélial avancé (R.E. Bristow, 2002). La chirurgie optimale est la condition sine qua non pour l'obtention, par la chimiothérapie, d'une survie sans progression (PFS, Progression Free Survival) de longue durée. Le standard pour la chimiothérapie soit adjuvante soit additive est la combinaison de Carboplatine (dosage AUC 5-6) et de Paclitaxel, 175 mg/m² toutes les trois semaines (A. Du Bois, 2005). Ce standard a été le résultat d'une (longue) évolution. Actuellement, de nouvelles thérapies aux modes d'action différents sont en évaluation, car globalement, les taux et les durées de survie laissent à désirer.

Standardchemotherapie

Bis in die 1990er-Jahre waren Cisplatin und Cyclophosphamid der Standard der adjuvanten Therapie beim EOC. Die GOG-111- und EORTC-NCIC OV10-Studie zeigten eine Überlegenheit von Cisplatin/Paclitaxel (McGuire WP 1996, Piccart MJ 2000). Die GOG158- und Ovar-3-Studie zeigten dann eine Gleichwertigkeit von Carboplatin/Taxol, aber eine bessere Verträglichkeit (Bookman MA 2003).

Neuere Arbeiten versuchen das PFS und OS (Overall Survival) weiter zu verbessern, z. B. durch dosisdichte Therapien (JGOG-3016-, MITO-7- und ICON8-Studie). Die mit Langzeit-Follow-up publizierte Studie JGOG3016 (Katsumata N 2013) aus Japan untersuchte bei rund 630 Patientinnen randomisiert den Standardarm 6x Carboplatin AUC6/Paclitaxel 180 mg/m² alle 3 Wochen gegen den experimentellen Arm 6x Carboplatin AUC 6 alle 3 Wochen plus Paclitaxel 80 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15. Anzumerken bleibt, dass rund 25% der japanischen Patientinnen eine klarzellige Histologie hatten, was nicht der Verteilung in den USA oder in Europa entspricht. Das mediane PFS war in der experimentellen Gruppe deutlich verlängert (28,2 Monate vs. 17,5 Monate, HR 0,76, 95% CI 0,62–0,91; p=0,0037). Das mediane OS war ebenfalls signifikant verlängert mit 100,5 Monaten im experimentellen Arm gegenüber 62,2 Monaten im konventionellen Arm (HR 0,79, 95% CI 0,63–0,99; p=0,039).



Dr. med. Marcus Vetter
Basel



Prof. Dr. med.
Viola Heinzelmänn-Schwarz
Basel

Die europäische Studie MITO-7 mit über 800 Patientinnen, die im experimentellen Arm allerdings geringere Paclitaxeldosen aufwies und das Carboplatin ebenfalls wöchentlich applizierte, war mit dem Standardarm vergleichbar (Pignata S 2014).

Mit Spannung werden die Daten der ICON8-Studie erwartet, die ebenfalls das dosisdichte Konzept überprüft und den VEGF-Antikörper Bevacizumab integriert. In den meisten Zentren bleibt die dreiwöchentliche Therapie der Standard, wobei die japanischen Daten mit den Patientinnen besprochen werden sollten.

Neue Substanzen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms

Aufgrund der anhaltend schlechten Prognose mit einer Rezidivwahrscheinlichkeit von rund 70 % und einer 5-Jahresüberlebensrate von rund 30 % sind neuere Optionen für die Behandlung des fortgeschrittenen EOC notwendig. Die am weitesten entwickelten Therapeutika sind Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitoren und Medikamente, die die Tumorangio-genese hemmen.

PARP-Inhibitoren

PARP-Inhibitoren hemmen wichtige Enzyme, die bei der Reparatur von DNA erforderlich sind. Insbesondere bei Patientinnen, die eine Keimbahnmutation für das BRCA1- und 2-Gen aufweisen, haben diese Medikamente erfolgversprechende Daten gezeigt. PARP-Inhibitoren sind bereits seit mehr als 10 Jahren in präklinischer und klinischer Erprobung. In 2009 wurden die Resultate einer Phase-I-Studie (Patientinnen mit Mammakarzinom und Ovarialkarzinom) mit dem PARP-Inhibitor Olaparib publiziert (Fong P 2009). Bis das Medikament schliesslich im Dezember 2014 als erster PARP-Inhibitor in der EU zugelassen wurde, vergingen noch mehr als fünf Jahre. Das Medikament ist in der Regel gut verträglich. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Nausea, Erbrechen und Fatigue. Die Weiterentwicklung

von Olaparib zeigte, dass vor allem eine Maintenance-Therapie nach Abschluss der Standard-Chemotherapie sinnvoll war. In 2012 wurde die Phase-II-Maintenance-Studie mit Olaparib publiziert (Ledermann J 2012). Eingeschlossen wurden 256 Patientinnen mit einem Rezidiv eines serösen hochgradigen Karzinoms, die zwei oder mehr platinhaltige Chemotherapien erhielten und auf ihre letzte Therapie zumindest eine partielle Remission hatten. Die Studie war placebo-kontrolliert. Der primäre Endpunkt der Studie (PFS) wurde signifikant erreicht. (PFS: 8,4 vs. 4,8 Monate, HR 0,35; 95 % CI, 0,25–0,49; $p < 0,001$). In der geplanten retrospektiven Analyse der Patientinnen, die eine BRCA-Keimbahnmutation hatten ($N = 131$), war das PFS noch besser (PFS: 11,2 Monate vs. 4,3 Monate, HR 0,18, 95 % CI 0,10–0,31, $p < 0,0001$) (Ledermann J 2014).

Auf der Basis der Phase-II-Studie erhielt das Medikament 2014 die Zulassung in der EU. Es können nun Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom eingeschlossen werden, die ein platinresistentes Rezidiv haben, auf eine erneute platinhaltige Therapie ansprechen und eine BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn haben. Dadurch ist das Medikament als weitere Option in der Maintenance – neben dem Antiangiogenesehemmer Bevacizumab – in der EU verfügbar.

Die Entwicklung der PARP-Inhibitoren geht jedoch weiter. Es gibt gute Ansätze auch in der Kombination mit Angiogenese-Inhibitoren und sie scheinen vielversprechend. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Studien, die zurzeit bei gynäkologischen Tumoren rekrutieren (www.clinicaltrials.gov).

Angiogenese-Inhibitoren

Neben den PARP-Inhibitoren sind die Angiogenese-Inhibitoren, insbesondere Bevacizumab, vielversprechende Substanzen. Schon länger ist die prognostische Wertigkeit einer erhöhten VEGF-Expression im Tumor oder Ascites bekannt. Zwei grosse Phase-III-Studien in der primären Therapie (GOG 0218, Burger RA 2011 und ICON7, Perren TJ 2011) haben ihren primären Endpunkt PFS signifikant um 2–3 Monate verbessert. In der Rezidivsituation (OCEANS-Trial, Aghajanian C 2012) lag der PFS-Unterschied sogar bei vier Monaten. Die meisten gynäkologischen Onkologen sehen Bevacizumab als einen wichtigen Bestandteil in der Behandlung des Ovarialkarzinoms, ob jedoch alle Patienten davon profitieren ist noch nicht klar. Am ASCO Annual Meeting 2014 wurden zwei Arbeiten vorgestellt, die anhand von Gensignaturen unter anderem aus dem „Cancer Genome Atlas Research Network“ eine retrospektive Nutzenanalyse erstellten (Winterhoff B 2014 und Gourley C 2014). In der Arbeit von Winterhoff konnte gezeigt werden, dass vor allem der mesenchymale Subtyp eine bessere Prognose mit Bevacizumab-Therapie hatte.

Die Arbeit von Gourley, die ausschliesslich seröse hochgradige Karzinome untersuchte, zeigte einen Trend für einen Bevacizumab-Benefit in der proangiogenitischen Subgruppe (PFS 17,4 vs. 12,3 Monate). Es bleibt abzuwarten, wie diese Befunde in anderen Serien aussehen. In Zukunft können solche Gensignaturen, neben anderen Kriterien, wahrscheinlich als prädiktive Marker verwendet werden.

Ein anderer noch nicht zugelassener Angiogenese-Inhibitor ist das AMG 386 (Trebananib), der bereits in verschiedenen Szenarien in den TRINOVA-Studien (1–3) untersucht wurde. Das Wirkprinzip ist im Vergleich zu Bevacizumab anders und hier liegt auch die Chance dieser Substanz, möglicherweise ist dieses Medikament selbst bei einer Bevacizumab-Resistenz wirksam. Trebananib ist ein

Überblick über die rekrutierenden Studien mit PARP-Inhibitoren bzw. Kombinationen bei gynäkologischen Tumoren (Stand: Dezember 2014)		
TAB. 1		
Substanz	Indikation	NCT-Nummer
BMN 673	Metastasierte solide Tumoren, gBRCA	01989546
BKM120/Olaparib	Metastasiertes TNBC + HGSOC	01623349
Niraparib	EOC Maintenance	01847274
Olaparib + Carboplatin	Gynäkologische Tumore und mBC	01237067
Olaparib	EOC nach PR/CR	01874353
Olaparib	EOC nach der First Line	01844986
Olaparib + Cediranib	Metastasiertes TNBC, Rezidiv EOC, Endometriumkarzinom	01116648
Rucaparib	Solide Tumore oder EOC mit gBRCA	01482715
Rucaparib	Rezidiv HGSOC	01891344
Rucaparib	HGSOC (Maintenance)	01968213
Veliparib	Rezidiv EOC	01472783
Veliparib + Floxuridin	Rezidiv EOC	01749397
Veliparib + C/P + Bev	1st Line EOC	00989651
Veliparib + pDox	Metastasiertes TNBC, Rezidiv EOC	01145430
Abkürzungen: pDox = pegyliertes Doxorubicin, C/P = Carboplatin/Paclitaxel, Bev = Bevacizumab, mBC = metastasiertes Mammakarzinom, TNBC = Triple negatives Mammakarzinom, HGSOC = High-grade Seröses Ovarialkarzinom, EOC = Epitheliales Ovarialkarzinom, gBRCA = germline BRCA		

Angiopietin (Ang1- und Ang2-neutralisierender Peptidkörper) mit antiangiogenetischer Aktivität. Es bindet an Ang1 und Ang2 und verhindert dadurch die Interaktion von Angiopietin mit seinem Target, dem Tie2-Rezeptor. Dadurch werden die Angiogenese und die Tumorzellproliferation gehemmt (Liontos M 2014). In der Phase-III-TRINOVA-1-Studie wurde die Substanz im partiell platin-sensiblen oder platinresistenten Rezidiv an rund 900 Patientinnen untersucht (Monk B, Lancet Oncol 2014). Die Studie randomisierte 1:1 auf die Arme: Paclitaxel 80 mg/m² Tag 1, 8, 15 +/- Trebananib 15 mg/kg Tag 1, 8, 15 (placebokontrolliert, doppelblind). Das mediane PFS lag bei 7,2 vs. 5,4 Monate für die Verumgruppe vs. Placebogruppe. (HR 0,66, 95% CI 0,57–0,77, $p < 0,0001$). Damit hatte die Studie den primären Endpunkt erreicht. Als wichtigste Nebenwirkungen traten Ascites, Ödeme und Neutropenie auf. Der bisherige Nutzen scheint im Vergleich zu den Bevacizumab-Studien gleichwertig zu sein. Weitere Angiogenesehemmer sind mit den Daten für Bevacizumab in Tabelle 2 zusammengestellt.

Kombinationstherapien

Bei der Kombination von verschiedenen Substanzen sollte vor allem auch der Lebensqualität der Patientinnen eine hohe Bedeutung beigemessen werden. Eine Kombination aus Angiogenese-Inhibitor und PARP-Inhibitor liegt auf der Hand, da diese Substanzen generell besser verträglich sind als Chemotherapie. Eine Kombination von Olaparib mit Cediranib, einem Multikinase-Inhibitor, wurde bereits in 2013 in einer kleinen Phase-I-Studie von Liu und Kollegen publiziert (Liu JF 2013). Sie zeigten an einer kleinen Kohorte von 28 Mammakarzinompatientinnen ($N = 8$) und Ovarialkarzinompatientinnen ($N = 20$) eine gute klinische Benefitrate von 44%, definiert als ORR (komplette Remission (CR), partielle Remission

TAB. 2 Wichtige Studien, die Antiangiogenesehemmer in der primären und Rezidivsituation untersuchten

Primäre Therapie				Rezidiv-Therapie		
Platin-sensibel				Platin-sensibel		Platin-resistent
Studie	ICON7	GOG 0218	AGO *1 OVAR 16	OCEANS	ICON6	AURELIA
Medikament	Bev	Bev	Pazopanib	Bev	Cediranib	Bev
▲ Med. PFS	+2,4 M	+3,8 M	+5,6 M	+4,0 M	+2,4 M	+3,3 M
▲ Med. OS	ND +9,4 M. *2	ND	NR	ND	+2,7 M.	ND

*1 Für Pat. mit stabiler Erkrankung nach 1st Line; *2 Gruppe mit Hochrisiko für eine Progression (Stadium III Restbefund >1 cm, Stadium IV)
Abkürzungen: OS = Overall Survival, PFS = Progression-free Survival, M = Monate, Bev = Bevacizumab, ND = kein signifikanter Unterschied, NR = noch nicht erreicht.

(PR), stable disease SD) >24 Wochen. Grad 3 oder höhere Toxizitäten kamen bei 75% der Patientinnen vor, inklusive Grad3-Hypertonie (25%) und Grad-3-Fatigue (18%).

Die Kombinationen wurden weiter untersucht und am ASCO 2014 als Phase-II-Studie präsentiert (Liu JF, Lancet Oncol 2014). In die Studie eingeschlossen wurden 90 Patientinnen mit einem Rezidiv eines platin sensiblen hochgradigen serösen Karzinoms oder endometroiden Karzinoms oder Patientinnen mit Keimbahnmutationen für BRCA1/2. Randomisiert wurde zwischen Olaparib versus Olaparib plus Cediranib. Das mediane PFS lag in der Kombinationsgruppe mit 17,7 Monaten knapp 9 Monate höher als in der Olaparib Monogruppe (HR 0,42, 95% CI 0,23–0,76; p=0,005). Grad-3/4-Toxizität war in der Kombinationsgruppe häufiger, einschliesslich Fatigue (12 vs. 5 Patientinnen), Diarrhö (10 vs. 0 Patientinnen) und Hypertonie (18 vs. 0). Für die Kombination lässt

sich festhalten, dass es eine sehr effektive Therapie ist. Die PFS-Daten sind mit denen von verschiedenen Chemotherapietrialen in dieser Situation vergleichbar, bei insgesamt besserer Verträglichkeit. Eine weitere Untersuchung der Kombination in einer Phase-III-Studie erscheint sinnvoll.

Immuntherapie

Die Immuntherapie war beim EOC bis anhin nur mit wenig Erfolgen angewendet worden. Verschiedene Methoden der Vakzinierung oder Anwendung von anti-idiotypischen Antikörpern konnten keinen grösseren Benefit in Phase-III-Studien aufweisen.

Bei anderen Tumortypen, insbesondere beim Melanom, brachten sogenannte Checkpoint-Inhibitoren einen entscheidenden Durchbruch, z. B. gegen CTLA-4 oder PD-1. Einer dieser Antikörper, der auch beim Ovarialkarzinom bereits in einer kleinen Phase-I-Studie

Die Fortbildungszeitschrift in Frauenheilkunde

für alle Frauenärzte/innen und interessierte Hausärzte:

«**info@gynäkologie**» ist eine ideale Kombination, in der alle gynäkologischen Fachgebiete für den Spezialisten und den interessierten Hausarzt vertreten sind. (Die Herausgeber)

Praxisnahe und professionelle Fortbildung für alle an Gynäkologie interessierten Ärzte. (Die Herausgeber)

Cross-over Information – professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht für alle in der Gynäkologie tätigen Ärzte. (Die Herausgeber)



Ich möchte keine Zeitschrift «**info@gynäkologie**» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr), zum Preis von Fr. 80.–.

☐ «**info@gynäkologie**»

Aertzeverlag medinfo AG - Seestr. 141 • 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch • Tel. 044 915 70 80 Fax: 044 915 70 89

Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____

getestet wurde, ist Nivolumab (Hamanishi J 2014). In dieser Studie wurden 20 Patientinnen mit vielen Vortherapien eingeschlossen, alle Tumorerkrankungen waren platinrefraktär. Gruppe 1 erhielt 1 mg/kg alle 2 Wochen und Gruppe 2 erhielt 3 mg/kg alle 2 Wochen. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 62 Jahren (49–79 Jahre). 11 von 20 Patientinnen hatten mindestens vier Vorbehandlungen. In der ersten Gruppe gab es 0 CR, 1 PR, 2 SD, 6 progressive Befunde (PD), eine Patientin war nicht beurteilbar. Damit lag die Responderate bei 10%. Die Krankheitskontrollrate lag bei 30 %. In der zweiten Gruppe gab es 2 CR, 0 PR, 5 SD, 9 PD und eine Patientin war nicht beurteilbar. Damit lag die Responderate bei 25%. Die Krankheitskontrollrate lag bei 63%. Die Gesamtgruppe hatte damit eine Ansprechrate von 17% und eine Krankheitskontrollrate von 44%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Rash, Leberenzymerrhöhung, Hypothyreose und Fieber. Bemerkenswert bleibt, dass Chemotherapien in dieser Situation meist schlechtere Remission und höhere Toxizität zeigen. Mit Spannung werden weitere Daten zu dieser Therapie für das Ovarialkarzinom erwartet.

Dr. med. Marcus Vetter

Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz

Gynäkologisches Tumorzentrum, Frauenklinik, Universitätsspital Basel,
4031 Basel
viola.heinzelmann@usb.ch

Take-Home Message

- ◆ Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom hat weiterhin eine schlechte Prognose. Erfreulicherweise gibt es aber mittlerweile mehr und mehr Optionen, die das Outcome verbessern werden
- ◆ Sehr vielversprechend sind derzeit Angiogenese- und PARP-Inhibitoren. Eine Kombination aus beiden Medikamenten erscheint in entsprechendem Therapieszenario so gut wie Chemotherapie zu sein
- ◆ In Zukunft sind viele weitere Innovationen zu erwarten, insbesondere auch auf dem Gebiet der Immuntherapie dürfen noch interessante Durchbrüche erwartet werden
- ◆ Möglicherweise kann mit Hilfe einer gut verträglichen Maintenance-Therapie die Erkrankung in ein chronisches Krankheitsbild überführt werden, mit sehr langen Remissionsdauern bei guter Lebensqualität für die Patientin

Message à retenir

- ◆ Le cancer de l'ovaire avancé a toujours un mauvais pronostic. De nouvelles options thérapeutiques actuellement déjà en partie disponibles, laissent entrevoir, dans un avenir non lointain, une amélioration nette des résultats à long terme
- ◆ A l'heure actuelle, ce sont les inhibiteurs de l'angiogenèse et de la PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) qui représentent les pistes les plus prometteuses. La combinaison des deux dans des schémas thérapeutiques adéquats semble donner des résultats équivalents à la chimiothérapie
- ◆ Dans le futur, d'autres innovations sont attendues, notamment dans le domaine de l'immunothérapie
- ◆ On espère aussi réussir, à l'aide d'une «thérapie de maintien», à faire ressembler le processus cancéreux à un état de «maladie chronique» avec une durée de rémission longue et une qualité de vie améliorée

Literatur:

- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039–45.
- Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Nov-Dec;13(6):735–40.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1248–59.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365 (26):2473–83.
- Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, Brady M, Casado A, Cervantes A, Eisenhauer E, Friedlaender M, Fujiwara K, Grenman S, Guastalla JP, Harper P, Hogberg T, Kaye S, Kitchener H, Kristensen G, Mannel R, Meier W, Miller B, Neijt JP, Oza A, Ozols R, Parmar M, Pecorelli S, Pfisterer J, Poveda A, Provencher D, Pujade-Lauraine E, Randall M, Rochon J, Rustin G, Sagae S, Stehman F, Stuart G, Trimble E, Vasey P, Vergote I, Verheijen R, Wagner U; Gynecologic Cancer Intergroup; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GECIO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; Organizational team of the two prior International OCCC. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI G OCCC 2004). *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 8:viii7–viii12.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS.
- Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361 (2):123–34.
- Gourley C, McCavigan A, Perren T, Paul J, Ogilvie Michie C, Churchman M, Williams A, McCluggage WG, Parmar M, Kaplan RS, Hill LA, Halfpenny IA, O'Brien EJ, Raji O, Dehoro S, Davison T, Johnston P, Keating KE, Harkin DP, Kennedy RD; Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014
- Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Ueda A, Kanai M, Mori Y, Matsumoto S, Murayama T, Chikuma S, Morita S, Yokode M, Shimizu A, Honjo T, Konishi I; Efficacy and safety of anti-PD-1 antibody (Nivolumab: BMS-936558, ONO-4538) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5511)
- Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K; Japanese Gynecologic Oncology Group.
- Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):1020–6.
- 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):1382–92.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852–61.
- Liontos M, Lykka M, Dimopoulos MA, Bamias A. Profile of trebananib (AMG386) and its potential in the treatment of ovarian cancer. *Onco Targets Ther*. 2014 Oct 4;7:1837–45.
- Liu JF, Tolane SM, Birrer M, Fleming GF, Buss MK, Dahlberg SE, Lee H, Whalen C, Tyburski K, Winer E, Ivy P, Matulonis UA. A Phase 1 trial of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49 (14):2972–8.
- Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, Rimel B, Buss MK, Nattam S, Hurteau J, Luo W, Qu Y, Whalen C, Obermayer L, Lee H, Winer EP, Kohn EC, Ivy SP, Matulonis UA. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15 (11):1207–14.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996 Jan 4;334(1):1–6.
- Monk BJ, Poveda A, Vergote I, Raspagliesi F, Fujiwara K, Bae DS, Oaknin A, Ray-Coquard I, Provencher DM, Karlan BY, Lhomme C, Richardson G, Rincón DG, Coleman RL, Herzog TJ, Marth C, Brize A, Fabbro M, Redondo A, Bamias A, Tassoudji M, Navale L, Warner DJ, Oza AM. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):799–808.
- Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92 (9):699–708.
- Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, Bologna A, Weber B, Raspagliesi F, Panici PB, Cormio G, Sorio R, Cavazzini MG, Ferrandina G, Breda E, Murgia V, Sacco C, Ciniere S, Salutati V, Ricci C, Pisano C, Greggi S, Lauria R, Lorusso D, Marchetti C, Selvaggi L, Signoriello S, Piccirillo MC, Di Maio M, Perrone F; Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer Intergroup (GCI G) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):396–405.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Lemin A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365 (26):2484–96.
- Winterhoff BJN, Kommoss S, Oberg L, Wang C, Riska SM, Konecny GE, Fan JB, Shridhar V, Goode EL, Kommoss F, Du Bois A, Hilpert F, Chien J, Embleton AC, Parmar M, Kaplan RS, Perren T, Hartmann LC, Pfisterer J, Dowdy SC; Bevacizumab and improvement of progression-free survival (PFS) for patients with the mesenchymal molecular subtype of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014