

Das Ovarialkarzinom


Sara Imboden, Urban Novak, Michael D. Mueller

Frauenklinik, Inselspital Bern

Quintessenz

- Bezüglich der Kenntnisse zu Ätiologie und Onkogenese des Ovarialkarzinoms wurden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt.
- Grundsteine der Therapie bleiben primär die operative Therapie mit kompletter Tumorresektion inklusive Staging mit pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie und eine platinbasierte primäre Chemotherapie.
- Gekoppelt an molekularbiologische Kenntnisse besteht in Zukunft die Hoffnung auf individualisiertere und verbesserte Therapiemöglichkeiten.

Das Ovarialkarzinom, das jährlich bei rund 600 Frauen in der Schweiz diagnostiziert wird, ist die häufigste Ursache der Mortalität gynäkologischer Karzinome. Grund dafür sind einerseits die fehlenden Symptome in frühen Stadien, andererseits aber auch das Fehlen eines wirksamen Screenings.

Ungefähr 90% aller Ovarialkarzinome sind epithelialen Ursprungs und bestehen aus verschiedenen Entitäten. In den letzten Jahren hat man erkannt, dass epitheliale Ovarialkarzinome über zwei verschiedene molekulare Wege mit unterschiedlichen klinischen Verläufen entstehen (Tab. 1 ). Typ-I-Tumoren entstehen aus dem Ovarialepithel und Inklusionszysten vom Keimepithel der Müller'schen Gänge. Zu den Typ-I-Ovarialkarzinomen gehören die muzinösen Karzinome, die endometrioiden und klarzelligigen Karzinome sowie bei den serösen Karzinomen die low-grade serösen (= mikropapillären) Karzinome. Demgegenüber stehen die Typ-II-Karzinome, die möglicherweise aus dem Tubenepithel entstehen. Mutationen des Tumorsuppressor-Gens p53 spielen bei der Entstehung dieses Typs eine zentrale Rolle. Er umfasst die high-grade serösen Karzinome, die Müller'schen Mischtumoren und die undifferenzierten Karzinome. Alle sind durch aggressive Verläufe charakterisiert und weisen zum Zeitpunkt der Diagnose meist schon multiple Metastasen auf [1].

Das Ovarialkarzinom breitet sich primär durch peritoneale Aussaat und retroperitoneal über die lymphatischen Wege aus. Da die Ausbreitung des Tumors initial oligosymptomatisch ist, sind zum Zeitpunkt der Diagnose eines Ovarialkarzinoms oft bereits multiple Organe befallen.

Die Standardtherapie des Ovarialkarzinoms beinhaltet eine vollständige Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen, gefolgt von einer adjuvanten Therapie mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum und einem Taxan. Chirurgie und Chemotherapie sind

komplementär, eine insuffiziente Chirurgie kann nicht durch eine Chemotherapie kompensiert werden. Der Uterus, beide Adnexen, das Peritoneum des kleinen Beckens, manchmal auch Nachbarorgane, sind oft befallen und werden zum Zeitpunkt der Operation meistens «en bloc» reseziert. 3–17% aller Ovarialkarzinome werden bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert. Unter Berücksichtigung definierter Kriterien kann einem Teil dieser Frauen ohne Gefährdung des onkologischen Outcomes eine fertilitätserhaltende Therapie angeboten werden.

Epidemiologie, Risikofaktoren und Ätiologie

Da die Schweiz über kein nationales Krebsregister verfügt, werden die statistischen Zahlen für die Gesamtbevölkerung auf der Basis der Krebsregister einiger Kantone hochgerechnet, die etwa die Hälfte der Bevölkerung abdecken. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms beträgt in der Schweiz 11,5 neue Fälle pro 100 000 Frauen pro Jahr, was bedeutet, dass in der Schweiz ungefähr 580 neue Fälle pro Jahr diagnostiziert werden. Jährlich sterben in der Schweiz 430 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms in der Schweiz entspricht ungefähr jenem von Mitteleuropa (13,1/100 000) oder Nordamerika (12,3/100 000).

Weltweit kann eine unterschiedliche geographische Verteilung des Ovarialkarzinoms festgestellt werden. Vom Äquator ausgehend nimmt die Häufigkeit entsprechend dem Breitengrad zu. Entsprechend dieser Verteilung konnte auch eine inverse Korrelation zwischen regionaler Sonnenexposition und dem Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu sterben, nachgewiesen werden. Gemäss einer kleinen Fall-Kontroll-Studie scheint Vitamin D einen protektiven Effekt auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms zu haben.

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms ist ein Ovarialkarzinom bei Angehörigen ersten Grades. Verwandte ersten und zweiten Grades von Betroffenen hat ein 3,6- bzw. 2,9-mal höheres Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, als Frauen, bei welchen kein Ovarialkarzinom in der Verwandtschaft vorkommt. Die Entdeckung der BRCA1- und BRCA2-Mutationen bei 10–12% der Frauen mit Ovarialkarzinom hat die Vermutung einer genetischen Prädisposition bestätigt. Frauen mit einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation haben ein Lebenszeitrisiko von 40% resp. 27%, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln. Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation wird, nach abgeschlossener Familienplanung, eine beidseitige laparoskopische Adnexektomie empfohlen.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.


Tabelle 1

Dualistisches Modell der Pathogenese des Ovarialkarzinoms (Kurmman et al., 2010).

	Typ I	Typ II
Histologie	Low-grade seröse Karzinome (LGSC) Low-grade endometroid Klarzellig Muzinös	High-grade seröse Karzinome Maligne mesodermal Mischtumore (Karzinom Sarkome) Undifferenzierte Karzinome
Vorstufen	Borderline-Tumoren Endometriosezyste	Seröse tubare intraepitheliale Karzinome in den Fimbrien («STIC»)
Klinik	Oft grosse Tumoren Oft auf Ovar beschränkt (Stadium Ia) Relativ gutartiger Verlauf	In 75% Stadium III und IV Schnell wachsend Praktisch unheilbar trotz radikaler Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie
Molekulargenetik	Genetisch stabiler als High-grade-Karzinome Diverse Mutationen, aber keine TP53-Mutationen	Chromosomal sehr instabil TP53-Mutationen in ca. 95% BRCA-Inaktivierung bei 40–50%

2–3% aller Ovarialkarzinome entstehen in Familien mit HNPCC-(Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer-) oder Lynch-Syndrom. Auch wenn in diesen Familien Kolon- und Endometriumkarzinome viel häufiger vorkommen, liegt das Lebenszeitrisiko zur Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bei 10–13%. Bei entsprechender Familienanamnese sollte Frauen mit einem Ovarialkarzinom eine genetische Beratung vorgeschlagen werden. Infertilität ist mit einem zweifach erhöhten relativen Risiko für ein Ovarialkarzinom vergesellschaftet. Es ist aber umstritten, ob reproduktionstechnische Verfahren das Ovarialkarzinom-Risiko erhöhen. Ovulationshemmer hingegen wirken protektiv auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms. Eine drei- oder mehrjährige Einnahme von Ovulationshemmern reduziert das Ovarialkarzinom-Risiko um 30–50%. Schwangerschaften, vor allem nach dem 35. Lebensjahr, sowie Stillen wirken ebenfalls protektiv. Eine Schwangerschaft reduziert das Risiko um einen Drittel, und dieses Risiko wird durch jede Schwangerschaft weiter reduziert. Aufgrund der intraabdominalen Lage der Ovarien und des meist fortgeschrittenen Tumorstadiums bei Diagnose war es bisher schwierig, Vorstufen eines Ovarialkarzinoms zu charakterisieren. Auch wenn die Entstehung des Ovarialkarzinoms weiterhin nicht restlos geklärt ist, werden Ovarialkarzinome aufgrund von klinischen und molekulargenetischen Studien in zwei Typen eingeteilt. Typ-I-Karzinome, deren Verlauf meistens weniger aggressiv ist, entwickeln sich stufenweise aus Vorläuferläsionen. So konnten zum Beispiel Endometriosezysten mit atypischen Zellen nachgewiesen werden. Dies könnte erklären, warum Frauen mit Endometriose häufiger an einem Ovarialkarzinom erkranken als Frauen ohne Endometriose. Die aggressiven Typ-II-Karzinome entwickeln sich aus Inklusionszysten der Ovarialoberfläche, dem Peritoneum oder dem Fimbrientrichter der Tubae uterinae. Vor kurzem ist es einem amerikanischen Forscherteam im Tiermodell gelungen, im Hilus von Mäuseovarien ein Transitionsepithel nachzuweisen, in welchem sie Stammzellen identifizieren konnten, die nach experimenteller Suppression von p53 zu Ovarialkarzinomzellen entarteten.

Histologische und klinische Einteilung

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden die bösartigen Ovarialtumore histologisch entsprechend der Herkunft eingeteilt (Tab. 2 ) . Ein Faktor zur Beurteilung der Prognose und Indikation zur adjuvanten Therapie ist vor allem beim serösen Karzinom der histologische Differenzierungsgrad. Hier erfolgt die Einteilung von G1 (gut differenziert) zu G3 (schlecht differenziert). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass das high-grade seröse Ovarialkarzinom (HGSOC) entsprechend den DNA-Veränderungen der Tumorzellen in drei Subtypen unterteilt werden kann. Die Platinresistenz ist negativ mit dem Ausmass der DNA-Schäden korreliert. Eine gezieltere Typisierung der Ovarialkarzinome wird in Zukunft individualisiertere Therapien ermöglichen.

Eine Untergruppe der Ovarialkarzinome bilden die Borderline-Tumore, die mit einem 10-Jahres-Überleben von 95% eine exzellente Prognose aufweisen. Es handelt sich dabei um epitheliale Proliferationen ohne Invasion des Stromagewebes. Die Diagnose wird im Gegensatz zu den Ovarialkarzinomen meist im Frühstadium gestellt. Standardmässig wird zur Senkung des vergleichsweise geringen Rückfallrisikos ein komplettes operatives Staging durchgeführt (Spülzytologie, beidseitige Adnexektomie, Hysterektomie, Omentektomie und Peritonealbiopsien sowie Appendektomie beim muzinösen Borderline-Tumor). Ein Drittel der Frauen mit Borderline-Tumoren sind jünger als 40 Jahre, und oft besteht bei Diagnose ein Kinderwunsch. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine fertilitätserhaltende Operation, wenn notwendig gefolgt von reproduktionstechnischen Massnahmen, ohne ungünstigen Effekt auf die Prognose angeboten werden kann [2].


Für die klinischen Stadien mit Einfluss auf das chirurgische Vorgehen wird die Einteilung nach FIGO 2009 verwendet (Tab. 3 ) . Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis von Lymphknotenmetastasen, denn diese beweisen ein fortgeschrittenes Stadium III. Diese Tatsache beeinflusst das diagnostische bzw. das Staging-Verfahren beim Ovarialkarzinom.

Tabelle 2

Histologische Einteilung der malignen Ovarialtumoren.

1. Oberflächenepithel-Stroma-Tumoren

- a. Seröse
- b. Muzinöse
- c. Endometrioid
- d. Klarzellige
- e. Brenner (Übergangszelltumoren)
- f. Gemischt epithelial
- g. Undifferenzierte Karzinome
- h. Andere (Plattenepitheltumoren)

2. Keimstrang-Keimdrüsenstroma-Tumoren

- a. Thekome
- b. Granulosazelltumore
- c. Androblastome/Sertoli-Leydigzell-Tumoren
- d. Gynandroblastome
- e. Lipidzelltumoren
- f. Andere

3. Keimzelltumoren


- a. Dysgerminom
- b. Embryonales Karzinom
- c. Polyembryom
- d. Dottersacktumor
- e. Nicht gestationsbedingtes Chorionkarzinom
- f. Teratome
- g. Gemischte Tumoren aus a–f

4. Kombinierte Keimzell- und Keimstrang-Keimdrüsenstroma-Tumoren

- a. Gonadoblastom
- b. Unklassifiziert

5. Kombinierte Tumoren aus 1–4**6. Mesenchymale Tumoren ohne Ovarspezifität****7. Tumoren des blutbildenden und lymphatischen Gewebes****8. Unklassifizierte Tumoren****9. Metastatische Tumoren****10. Tumorartige Läsionen**

Symptome und Diagnostik

Ein Adnexbefund kann sich mit Schmerzen, Obstipation, Pollakisurie oder abdominellem Druckgefühl manifestieren. Aufgrund der intraabdominellen Platzverhältnisse können diese Befunde sehr gross werden, bevor lokale Symptome auftreten (Abb. 1 ). Daher wird die Diagnose oft aufgrund von unspezifischen B-Symptomen gestellt.

Zur Diagnostik eines Adnexbefundes gilt der vaginale Ultraschall als Goldstandard. Es wurden diverse Kriterien identifiziert (Grösse und Struktur des Ovarialtumors, Vorhandensein von Aszites, Verhalten im Doppler), um das Risiko eines Malignoms zu beurteilen. Der Tumormarker CA-125 kann zur Differenzierung der Diagnostik hilfreich sein. Sensitivität und Spezifität sind in der Primärdiagnostik jedoch insgesamt unzureichend, denn ein erhöhter CA-125-Wert liegt nur bei 50% aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium und bei 75–90% im Spätstadium vor. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich weder Ultraschall noch die Bestimmung des CA-125 oder die Kombination beider Methoden als Screening-Methoden eignen. Ein über drei Monate persistierender Adnexbefund (vor allem bei der postmenopausalen Patientin) sollte histologisch abgeklärt werden.

Zur besseren operativen Planung und Beurteilung der Ausdehnung grosser Ovarialtumore mit möglichem Befall anderer Organe (Blase, Darm, Leber usw.) ist eine Computertomographie (CT) oft unabdingbar. Zur Beurteilung eines Lymphknotenbefalls hingegen ist die CT, aber auch die PET-CT, wenig geeignet. Bei Ersterer ist die Sensitivität lediglich 62%, die Spezifität 85%, und der positive und negative Prädiktivwert liegt bei 50% bzw. 90%. Goldstandard zur Erfassung pelviner und paraaortaler Lymphknotenmetastasen ist das operative Staging.


Operative Therapie


Die chirurgische Therapie nimmt in der Behandlung des Ovarialkarzinoms eine zentrale Rolle ein. Ein korrekt durchgeführtes operatives Staging (das immer eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie beinhaltet) und eine dem Stadium und der Tumorbiologie angepasste radikale Erstoperation sind die kritischen Ereignisse in der Therapie der Ovarialtumoren. Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Zentren mit mehr als 20 Ovarialkarzinom-Operationen pro Jahr deutlich höher sind. Klassischerweise umfasst das Sta-

Tabelle 3

FIGO- und TNM-Klassifikation der Ovarialkarzinome.

TNM	FIGO	Befunde
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T3	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit histologisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen ausserhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
und/oder N1		
T3a	IIIA	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, grösste Ausdehnung ≤2 cm
T3c	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, grösste Ausdehnung >2 cm und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
und/oder N1		
M1	IV	Fernmetastasen (ohne Peritonealmetastasen)

ging beim Ovarialkarzinom eine Hysterektomie, die beidseitige Adnexektomie, eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, eine Omentektomie, eine Appendektomie und multiple Peritonealbiopsien aus allen vier Quadranten und den Zwerchfellkuppen. Cass et al. konnten in einem Kollektiv von Patientinnen mit einem unilateralen Stadium-I-Ovarialkarzinom beispielsweise zeigen, dass in 15% der Fälle ein Befall der Lymphknoten nachzuweisen war und dass dieser Befall in 20% kontra- oder bilateral war. Frühe Ovarialkarzinom-Stadien können laparoskopisch operiert werden (Abb. 2 ) , wodurch mit der allfälligen postoperativen Chemotherapie schon nach wenigen Tagen begonnen werden kann.

Bei fortgeschrittenen Stadien ist die komplette Entfernung von allen makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen für die Prognose entscheidend (Abb. 3 ) . Dies beinhaltet häufig Darmresektionen, Peritonektomien, Splenektomien und Leberteilresektionen, was

eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert. Falls eine komplette Entfernung des Tumors technisch nicht möglich ist, werden grosszügig Biopsien entnommen, die Operation wird abgebrochen, und nach Vorliegen der definitiven Histologie wird eine neoadjuvante Chemotherapie eingeleitet. In der Regel nach drei Zyklen wird eine Intervalloperation durchgeführt. Entsprechend einer vielzitierten Studie ist bei den Ovarialkarzinom-FIGO-Stadien IIIC und IV der Erfolg einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Operation im Intervall bei geringerer Mortalität und Morbidität gleich gut wie bei primärer Operation [3]. Zu beachten ist jedoch, dass bei dieser Studie in der Kontrollgruppe mit primärer Operation nur in 50% der Fälle eine optimale chirurgische Resektion durchgeführt wurde und dass das mediane Überleben in beiden Gruppen nur 30 Monate betrug, was einige Fragen betreffend Design und Outcome der Studie aufwirft. Zudem gibt es Hinweise, dass die Platinresistenz bei neoadjuvant behandelten Patientinnen häufiger sein könnte. Die Studie von Vergote et al. hat jedoch auch gezeigt, dass unabhängig vom Zeitpunkt der Operation eine komplette Resektion der wichtigste Faktor für das Überleben der Patientin ist. Die Wertigkeit einer Rezidiv-Operation ist umstritten. In einer Arbeit wurde gezeigt, dass eine vollständige Resektion aller Tumorherde das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben verlängern [4]. Auch bei Dritt- oder Viert-Rezidiven kann in vereinzelten Fällen eine Operation sinnvoll sein.

Chemotherapie

Eine platinbasierte, postoperative Chemotherapie ist bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom grundsätzlich indiziert. Einzig im Stadium IA/IB bei Karzinomen mit niedrigem Risiko (z.B. endometroid, serös und gut differenziert) kann bei komplettem, operativem Staging auf eine postoperative Chemotherapie verzichtet werden.

Ab dem klinischen Stadium IC konnte ein signifikanter Lebensvorteil nach Gabe der postoperativen Chemothe-

**Abbildung 1**

Ein «omental cake», ein mit Tumormetastasen durchsetztes Omentum.

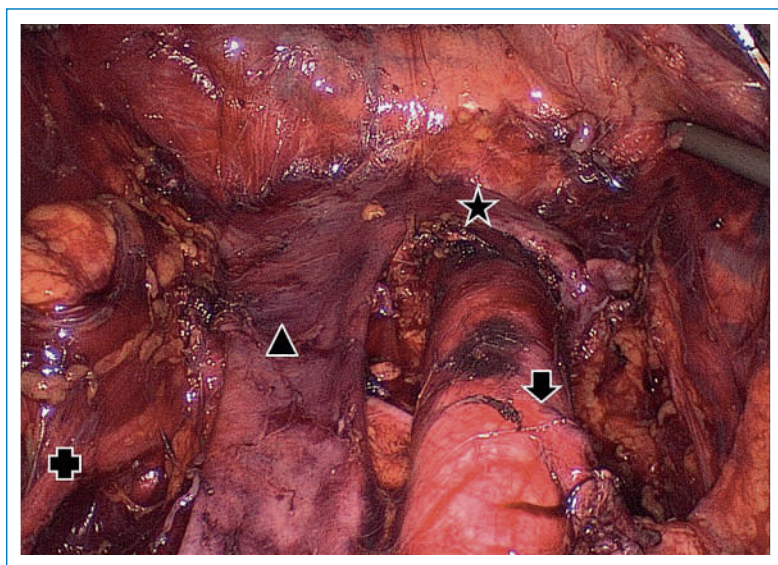


Abbildung 2

LSC-Sicht einer kompletten paraaortalen Lymphadenektomie.

- ★ V. renalis links
- ↓ Aorta mit Abgang der A. mesenterica inf.
- ▲ V. cava
- ✚ Ureter rechts

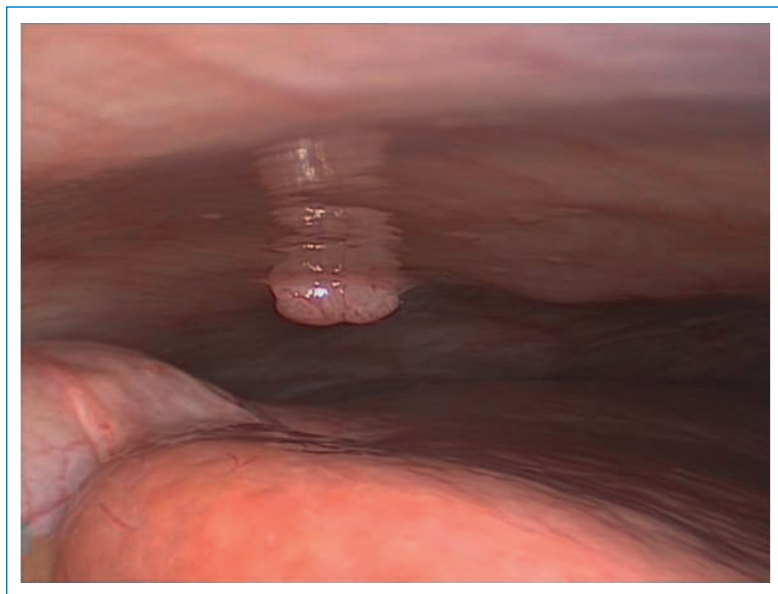


Abbildung 3

Kleine Peritonealmetastase. Solche Befunde müssen aktiv gesucht und alle entfernt werden.

rapie gezeigt werden. In der Regel sind im Stadium IC drei Zyklen Carboplatin und Paclitaxel ausreichend. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht die postoperative Chemotherapie aus sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel. Während die Zugabe weiterer

Medikamente die Resultate dieser Standardchemotherapie nicht wesentlich verbessern konnte, haben lediglich die intraperitoneale Verabreichung sowie die wöchentliche Paclitaxel-Verabreichung die Resultate der Standardtherapie verbessert [5].

Da sich das Ovarialkarzinom auch im fortgeschrittenen Stadium meist auf die intraabdominale Höhle beschränkt, ist die Verabreichung einer lokalen, intraperitonealen Chemotherapie naheliegend. In drei grossen Phase-III-Studien konnte die Wirksamkeit dieser Therapie mit signifikantem Überlebensvorteil gezeigt werden. Aufgrund der hohen Toxizität hat sich diese Therapieform jedoch bisher nicht standardmässig durchgesetzt. Aktuell werden weltweit weitere Studien durchgeführt, in denen die intraabdominale Chemotherapie gegenüber der Standardtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel untersucht werden.

Auch beim Ovarialkarzinom können Verbesserungen durch zielgerichtete Therapien erwartet werden, basierend auf Erkenntnissen zur molekularen Pathogenese. Derzeit am besten untersucht ist der monoklonale Antikörper gegen den Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) Bevacizumab (Avastin®). Bevacizumab kombiniert mit Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie wurde sowohl in der Ersttherapie als auch beim Rückfall des platinsensiblen und nicht-sensiblen Ovarialkarzinoms getestet und scheint vor allem in den beiden letzten Situationen einen klinisch relevanten Vorteil zu zeigen.

Andere zielgerichtete Therapien, zum Beispiel gegen IGFR oder EGFR, PARP-Inhibitoren oder gegen Folatrezeptoren, werden untersucht und zeigen vielversprechende erste klinische Resultate bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen.

Korrespondenz:

Dr. med. Sara Imboden
Oberärztin Frauenklinik Bern
Effingerstr. 102
CH-3010 Bern
[Sara.Imboden\[at\]jinsel.ch](mailto:Sara.Imboden[at]jinsel.ch)

Literatur

- 1 Steffensen KD, Waldström M, Grove A, Lund B, Pallisgård N, Jakobsen A. Improved classification of epithelial ovarian cancer: results of 3 danish cohorts. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(9):1592–600.
- 2 Eskander RN, Randall LM, Berman ML, Tewari KS, Disaia PJ, Bristow RE. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):103–10.
- 3 Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):943–53.
- 4 Harter P, Sehoul J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(2):289–95.
- 5 Raja FA, Chopra N, Ledermann JA. Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10:x118–27.