

Maligne Tumoren des Ovars – Teil 1

Epitheliale Tumoren des Ovars

Maligne Tumoren des Ovars sind zu etwa 90% epithelialen Ursprungs. Die nicht-epithelialen Ovarialneoplasien (Keimzelltumoren, Keimstrang- und Stromatumoren, Sarkome, kleinzellige Tumoren) sind entsprechend selten und werden in einem zweiten Teil besprochen. Im Alltagsgebrauch versteht man unter dem Begriff „Ovarialkarzinom“ das invasive epitheliale Adenokarzinom des Ovars.

Les tumeurs malignes de l'ovaire sont d'origine épithéliale à environ 90%. Les néoplasies de l'ovaire non épithéliales (tumeurs des cellules germinales, tumeurs des bandes de germes et les tumeurs du stroma, les sarcomes, les tumeurs à petites cellules) sont rares et seront discutés dans une seconde partie. En usage quotidien, nous entendons par le terme «cancer de l'ovaire» l'adénocarcinome invasif épithéliale de l'ovaire

Das Ovarialkarzinom ist das 9. häufigste Karzinom bei Frauen. Jährlich erkranken in Europa 12–15/100'000 Frauen. Es gibt keine effizienten Präventions- und Früherfassungsmethoden, deshalb wird bei 75% der Patientinnen die Diagnose erst in den Stadien FIGO III und IV gestellt.

Häufige Beschwerden sind abdominales Spannungsgefühl, Zunahme des Bauchumfangs und Miktionsbeschwerden, wobei diese Symptome bereits Monate vor Diagnosestellung gehäuft auftreten.

Anerkannte Risikofaktoren sind die Anzahl Ovulationen (frühe Menarche, späte Menopause, keine Geburten) und pelvine Entzündungen. Genetische Risikofaktoren sind Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 mit einem Lebenszeit-Risiko von 26–54%



Dr. med. Helene Freimann
Luzern



Prof. Dr. med. Stefan Aebi
Luzern

(BRCA1) resp. 10–23% (BRCA2) für ein Ovarialkarzinom. Als risikomindernd gelten Faktoren, die die Ovulation unterdrücken (Geburten, Stillen, orale Kontrazeption) sowie die bilaterale Tubenligatur und die Hysterektomie. Postmenopausale Östrogensubstitution scheint das Risiko demgegenüber nicht zu beeinflussen.

Bei hereditärem Ovarialkarzinom ist die prophylaktische, bilaterale Adnexektomie nach abgeschlossener Familienplanung die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos sowie der Mortalität. Die WHO definiert 6 histologische Subtypen: Serös (80–85%), endometrioid (10%), muzinös (endozervix-ähnlich und intestinal), klarzellig (5%), übergangszellig sowie gemischt. Man geht derzeit davon aus, dass es sich dabei um biologisch unterschiedliche Tumoren mit jeweils eigenen Karzinogenesemechanismen handelt. Prognostisch wichtig sind das Stadium und die histologische Differenzierung. Ovarialkarzinome breiten sich bevorzugt im Peritoneum sowie in retroperitonealen Lymphknoten aus.

Früherkennung und Screening

Ein Screening für unselektierte Frauen wird im Augenblick nicht empfohlen. Die derzeit vorliegenden Daten belegen zwar eine höhere Spezifität des multimodalen Screenings (Bestimmung des Tumormarkers CA125 kombiniert mit transvaginalen Ultraschall) im Vergleich zur alleinigen Sonographie, jedoch liess sich bisher keine Abnahme der Mortalität beobachten.

Diagnostik und chirurgische Therapie

Die transvaginale Ultrasonographie hat gemäss deutscher Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie unter den bildgebenden Verfahren den höchsten Stellenwert. Zur Dignitätsbeurteilung dienen morphologische Kriterien (Zystengrösse, Wanddicke, Septierungen, Anteil solider Anteile, zentrale Vaskularisation). Aktuell kann keine apparative diagnostische Massnahme die Operabilität verlässlich einschätzen und ein operatives Staging ersetzen.

Das chirurgische Staging beinhaltet eine Längs laparotomie mit Hysterektomie, bilateraler Adnexektomie, je nach Tumorstadium bzw. -ausdehnung infrakolischer bzw. infragastrischer Omentektomie, intraabdominaler Exploration mit multiplen systematischen Biopsien des Peritoneums und die retroperitoneale Lymphadenektomie. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäss FIGO-/TNM-Klassifikation (siehe <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page3>).

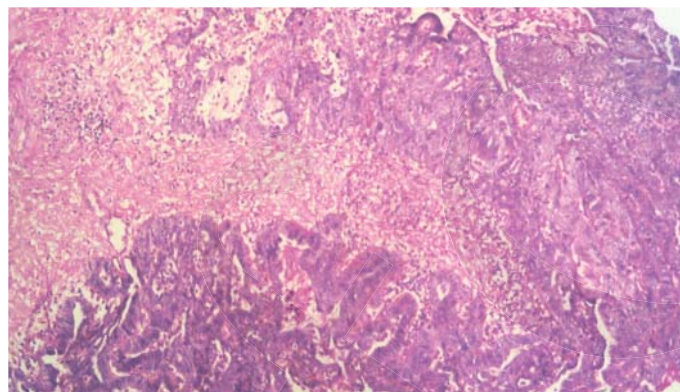
Der Nutzen der systematischen Lymphadenektomie in fortgeschrittenen Stadien wird kontrovers diskutiert, sie ist in den vermeintlichen Stadien I und II jedoch obligat, denn sie erlaubt häufig die korrekte Zuordnung zu höheren Stadien und damit eine angepasste Therapie. Die Operation mit dem primären Ziel, keine sichtbare Tumormanifestation in situ zu lassen oder, falls nicht erreichbar, zumindest eine „optimale“ Zytoreduktion auf möglichst wenige Herde von <1 cm Durchmesser zu erreichen, ist für die Prognose entscheidend: Gynäkologen mit der Subspezialisierung „gynäkologische Onkologie“ meist im Verbund mit entsprechend versierten Viszeralchirurgen, an Institutionen mit hohen Operationszahlen erzielen die besten Ergebnisse [1].

Therapie des frühen Ovarialkarzinoms (FIGO I-IIA)

Bei 25–30% der Patientinnen ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das kleine Becken begrenzt (FIGO I oder II). In diesen Frühstadien bestehen gute Aussichten auf dauerhafte Heilung (5-Jahres-Überlebensrate 65–90%). Bei Patientinnen mit unilateralem Ovarialkarzinom und günstiger Histologie (FIGO IA, G1) ist ein fertilitätserhaltendes Vorgehen möglich.

Der histologische Differenzierungsgrad ist der insgesamt wichtigste prognostische Faktor. Weitere Faktoren sind die Kapselruptur vor oder während der Operation, die Bilateralität des Tumors sowie das Alter der Patientin. Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie, für das Stadium IB, G1 ist ein solches Vorgehen denkbar, die Datenlage aber nicht schlüssig. Voraussetzung für diese Empfehlung ist ein adäquates chirurgisches Staging.

Patientinnen mit Stadium I–II (ausser IA – IB, G1) profitieren von einer platinhaltigen, adjuvanten Chemotherapie [2]. Aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils bei vergleichbarer Wirksamkeit betreffend Rezidivfreiheit und Überleben, ist eine Monotherapie mit Carboplatin (6 Zyklen) vermutlich eine Alternative zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Für die Kombinations-



Typische Histologie eines serös-papillären Adenokarzinoms des Ovars

therapie scheinen 3 Zyklen gleich wirksam wie 6 Zyklen zu sein. Einzig bei serösen Karzinomen sind 6 Zyklen Carboplatin mit Paclitaxel empfohlen [2].

Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO IIB bis IV)

Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist die primäre Operation mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion, gefolgt von einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie. Die beste Prognose haben Patientinnen, die postoperativ keinen sichtbaren Tumorrest aufweisen. Patientinnen mit einem Resttumor <1 cm haben gegenüber Patientinnen mit einem Resttumor >1 cm auch noch einen signifikanten Überlebensvorteil.

Ist initial eine maximal zytoreduktive Operation nicht möglich, kann bei Patientinnen, die auf eine systemische Therapie ein Ansprechen zeigen, ein sogenanntes Intervalldebulking in Betracht gezogen werden (Resektion nach 3 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von 3 postoperativen Zyklen). Ob aber bei allen Patientinnen mit suboptimalem Operationsergebnis (>1 cm Tumorrest) nach einer Sequenz von 3 Zyklen Chemotherapie ein Intervalldebulking erfolgen soll, ist unsicher und hängt vermutlich von der Expertise des Operateurs ab [3].

Aufgrund der aktuellen Daten gilt eine postoperative Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen weiterhin als Standardtherapie [4]. Eine Therapieverlängerung, der Einsatz weiterer Zytostatika und eine Dosisescalation bringt keinen Vorteil und sollte klinischen Studien vorbehalten bleiben.

Neuere Entwicklungen betreffen Dosisdichte, Auswahl und Einsatz der Zytostatika sowie anti-angiogene Therapien: Eine japanische Studie mit einer dosisdichteren Therapie (Paclitaxel wöchentlich mit Carboplatin alle 3 Wochen) konnte eine Verbesserung des progressionsfreien und des gesamten Überlebens im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel alle 3 Wochen) belegen.

Eine Therapiealternative (ähnliche Wirksamkeit, unterschiedliches Toxizitätsprofil mit deutlich weniger Alopezie und Neurotoxizität, dafür mehr Hauttoxizität) stellt die Kombination aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Carboplatin dar [5].

Am Meeting der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO 2010) wurden zwei prospektive, randomisierte Phase-III-Studien präsentiert (GOG 218, ICON7), die mit einem Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor; Bevacizumab) in der Initialtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens doku-

mentieren. Bestätigt werden sollten diese erfolgsversprechenden Ergebnisse durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Die intraperitoneale Chemotherapie birgt den Vorteil, dass relativ hohe Zytostatika-konzentrationen „am Ort des Geschehens“ direkt im Peritoneum wirken können. In mehreren Studien (z.B. GOG 104 und 172) zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Therapie, jedoch kam es wegen Toxizität und Katheter-assoziierten Komplikationen in 1/3 der Fälle zu einer hohen Rate an frühzeitigen Therapieabbrüchen; dazu erlaubte die Wahl der Studienanlagen keinen definitiven Schluss auf die Wirkung der intraperitonealen Therapie. Entsprechend sind für die intraperitonealen Therapien zukünftige Studien nötig, die neben der erwiesenen Wirksamkeit auch die verbesserte Toleranz zum Ziel haben.

Nachsorge

Die Nachsorge sollte eine sorgfältige Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung inkl. gynäkologischer Untersuchung sowie Vaginalsonographie umfassen. Untersuchungen können 3-monatlich im 1. und 2. Jahr, 4-monatlich im 3. Jahr, 6-monatlich im 4. und 5. Jahr und jährlich ab dem 6. Jahr erfolgen. Weitere routinemässige laborchemische (inklusive CA125) und apparative Diagnostik bei asymptomatischen Patientinnen wird nicht empfohlen. Sie führt zwar zu einer früheren Diagnose des Rezidivs, verkürzt aber damit das krankheits- und therapiefreie Intervall, ohne dass nachweisbare Effekte auf das Gesamtüberleben zu verzeichnen sind. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs ist eine weitere Diagnostik indiziert [6].

Therapie des Rezidivs

Zur Beurteilung des Stellenwertes der Rezidivoperation liegen nur retrospektive und prospektive, nicht-randomisierte Studien vor. Wahrscheinlich profitieren nur Patientinnen, bei denen sich das Rezidiv makroskopisch vollständig entfernen lässt. Als prognostisch günstige Population für das Erzielen eines tumorfreien Situs gelten Patientinnen mit langem therapiefreiem Intervall seit Erstbehandlung, lokalisiertem Rezidiv und gutem Allgemeinzustand [7].

Patientinnen mit einem „platin-sensitiven“ Ovarialkarzinom (Rezidiv >6 Monate nach Abschluss der primären Therapie) profitieren von einer erneuten platinhaltigen Therapie. In zwei Studien (ICON4 und OVAR2.2) konnte belegt werden, dass die erneute Kombinati-

onstherapie (Paclitaxel plus Carboplatin) der Carboplatin-Monotherapie bezüglich gesamtem und progressionsfreiem Überleben überlegen ist. In der Regel kommt als Platin-Derivat das besser verträgliche Carboplatin zum Einsatz.

Als Alternative, z.B. bei persistierender Neuropathie nach Taxanhaltiger primärer Therapie, kann eine Kombinationstherapie aus 6 Zyklen Carboplatin plus Gemcitabin eingesetzt werden; die der Carboplatin-Monotherapie bezüglich progressionsfreiem, nicht aber gesamtem Überleben signifikant überlegen ist. In der CALYPSO-Studie wurde die Standardtherapie (Carboplatin und Paclitaxel) mit der experimentellen Therapie Carboplatin und pegyliertes liposomales Doxorubicin verglichen: Es zeigte sich sowohl eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im experimentellen Therapiearm als auch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, so dass sich dieses Therapieregime in Zukunft als neues Standardregime entwickeln könnte [8].

Auch in der Rezidivsituation liegt eine Phase III Studie (OCEANS) mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab vor in Kombination mit Carboplatin/Gemcitabin über 6 Zyklen und danach als Monotherapie bis zum Progress, wobei auch hier eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens dokumentiert werden konnte.

Bei Patientinnen mit einem „Platin-refraktären“ Ovarialkarzinom (Rezidiv <6 Monate nach Abschluss der primären Therapie) liegt die zu erwartende Ansprechrate auf eine erneute platinhaltige Chemotherapie bei ca. 10%. Aufgrund von Kreuzresistenzen ist auch von anderen Zytostatika (Paclitaxel, Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin) keine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens zu erwarten. Ansprechwahrscheinlichkeiten von 10–20% zeigen folgende Substanzen: Docetaxel, Etoposid (oral), Vinorelbin, Oxaliplatin sowie Gemcitabin. Leider hält das Ansprechen selten länger an, so dass die Palliation im Vordergrund steht und sich die Auswahl der Zytostatika an den möglichen Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie ausrichten sollte.

Dr. med. Helene Freimann

Prof. Dr. med. Stefan Aebi

Luzerner Kantonsspital Medizinische Onkologie und Gynäkologisches Tumorzentrum, 6000 Luzern 16
stefan.aebi@onkologie.ch

⊕ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Ovarialkarzinom ist eine häufige Erkrankung. Aufgrund fehlender Früherkennungsmethoden wird die Diagnose in ¾ der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt
- ◆ Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist die maximal zytoreduktive Operation mit dem Ziel einer makroskopisch vollständigen Resektion gefolgt von einer platinhaltigen adjuvanten Chemotherapie
- ◆ Im Rezidivfall profitiert wahrscheinlich nur eine kleine Patientinnen-gruppe von einer erneuten Operation. Bei der Mehrzahl der Patientinnen wird die erneute Kombinationschemotherapie evaluiert, wobei sich die Wahl der Chemotherapeutika an den erwarteten Nebenwirkungen ausrichten sollte
- ◆ Mit dem Einsatz des VEGF-Antikörpers Bevacizumab konnten sowohl in der Initialtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms als auch im Rezidivfall erste erfolgsversprechende Ergebnisse dokumentiert werden

Messages à retenir

- ◆ Le cancer de l'ovaire est une maladie fréquente. En raison du manque de méthodes de détection précoce, le diagnostic est posé en ¾ des cas que dans les stades avancés
- ◆ Le traitement standard du cancer de l'ovaire avancé est la chirurgie de réduction tumorale maximale dans le but d'une résection macroscopiquement complète suivie par une chimiothérapie adjuvante à base de platine
- ◆ En cas de rechute probablement seulement un petit groupe de patients profite d'une chirurgie ultérieure. Dans la majorité des patients une chimiothérapie combinée est évaluée à nouveau, avec le choix de la chimiothérapie en mesure des effets secondaires attendus.
- ◆ Avec l'utilisation de l'anticorps anti-VEGF Bevacizumab des premiers résultats prometteurs pouvaient être documentés à la fois dans le traitement initial du cancer de l'ovaire avancé et en cas de rechute

Literatur:

1. Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP et al. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 334-338.
2. Trope C, Kaern J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2909-2920.
3. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489-2497.
4. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419-1425.
5. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3628-3635.
6. Rustin G, van der Burg M, Griffin C et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011; 377: 380-381.
7. Harter P, du Bois A, Hahmann M et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1702-1710.
8. 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.