

Das Ovarialkarzinom

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen heute

Das epitheliale Ovarialkarzinom hat in allen FIGO-Stadien eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 45%. Zwei Drittel aller Patientinnen werden im fortgeschrittenen FIGO-Stadium III oder IV diagnostiziert, wenn das 5-Jahres-Überleben lediglich 20% beträgt. Die altersstandardisierten europäischen Inzidenz- und Mortalitätsraten haben sich in den letzten 40 Jahren nur geringgradig verändert.

VIOLA HEINZELMANN-SCHWARZ

SZO 2013; 4: 10–13.



Viola
Heinzelmann-Schwarz

Für eine lange Zeit wurde dieses Karzinom als «Silent Killer» bezeichnet; heute wissen wir, dass Patientinnen sehr wohl Symptome haben: Leider sind diese sehr unspezifisch und äussern sich als Blähungen, Darmunregelmässigkeiten, Druckgefühl und Schmerzen.

Diagnostische Kriterien

Das klinisch wichtigste Zeichen ist ein bei der gynäkologischen Untersuchung abgrenzbarer, solider, irregulärer, fixierter Tumor im kleinen Becken. Die Histotypen des Ovarialkarzinoms sind phänotypisch gut abgrenzbar:

- ▲ serös (75–80%)
- ▲ endometrioid (10%)
- ▲ muzinös (10%)
- ▲ klarzellig (1%)
- ▲ transsitionalzellig (1%)
- ▲ undifferenziert (1%).

Diese Histotypen unterscheiden sich nicht nur rein morphologisch, sie zeigen auch ein unterschiedliches biologisches Verhaltensmuster, das sich unter anderem in einer klaren genetischen Unterscheidung auf mRNA-Ebene repräsentiert (1) (Abbildung 1). Lange dachte man, dass das Ovarialkarzinom am ehesten sporadisch auftritt und nur in 10 bis 15% hereditär bedingt ist. Für das Ovarialkarzinom relevante hereditäre Mutationen betreffen die Gene BRCA1 (Chromosom 17 in 60%) und BRCA2 (Chromosom 13, in 30%). Ferner bestehen hereditäre Mutationen in den DNA-mismatch-repair-Genen MLH1, MSH2, PMS1, PMS2 (in 5%), die auch das «human non polyposis colon cancer»-(HNPCC-) oder Lynch-Syndrom hervorrufen (2).

Unser Wissen über die Entstehung des Ovarialkarzinoms wurde ab 2007 revolutioniert, als man bei BRCA1/2-Mutations-Trägerinnen die Adnexe entfernen liess und hier frühe Tubenkarzinome entdecken konnte. Hierdurch gewann man die Erkenntnis, dass ein wesentlicher Teil der serösen Ovarialkarzinome vermutlich der Tube entstammen (Abbildung 2). Zuvor wurde angenommen, dass das einschichtige Oberflächenepithel, welches das Ovar bedeckt, durch die ständige Ovulation verändert wird und metaplastisch veränderte Einschlusszysten hervorbringt (3, 4). In einer kürzlich erschienenen australischen Studie zeigte sich, dass sogar bis zu 20% der serösen Karzinome eine Mutation im BRCA1- oder -2-Gen haben (5).

Therapiemodalitäten

Als Therapiemodalitäten stehen beim Ovarialkarzinom die Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie zur Verfügung.

Debulking

Bereits 1809 wurde die erste Ovarektomie durchgeführt, und in den 1940er Jahren wurde erstmals postuliert, dass die vollständige Resektion aller Tumoreste für die Prognose essenziell sei. Aber erst mit

ABSTRACT

Treatment of ovarian cancer

Epithelial ovarian cancer is the fifth most common female cancer and the highest mortality rate with 75% of all patients being diagnosed late with at least FIGO stage III disease. Despite advancements in surgery, radiotherapy and chemotherapy treatment, the majority of patients with stage III and IV disease will relapse within 5 years. The time to relapse in different trials (GOG/ICON) varies between 12 and 36 months. Whilst initial cure is possible, this is not the case anymore after recurrence, especially when relapse occurred within 6 months after finished platin-based chemotherapy (platinum resistant disease), which is associated with a survival below 12 months.

Different concepts have been introduced to improve the prognosis. One important and increasingly used path is the use of maintenance therapy after optimal treatment. Bevacizumab, a VEGF-targeting antibody is already used in clinic and is approved in the US and Europe. It shows a benefit in the progression-free survival for up to 9 months when given upfront and for maintenance in patients with advanced stage III/IV and residual disease (GOG218, ICON7). Other advancements are the individualization of treatment for ovarian cancer patients. This makes therapy decisions very complex and requires an interdisciplinary, inter-professional team of experts combined best in a gynecological cancer centre.

Keywords: ovarian cancer, mortality, bevacizumab, interdisciplinary team.

Im Fokus: Gynäkologische Tumoren

der Bildung einer Subspezialisierung in die Gynäkologische Onkologie war es möglich, eine Debulking-operation unter 2 cm zu ermöglichen. Hierbei sollte, wenn möglich, eine komplette statt einer optimalen Zytoreduktion angestrebt werden (6, 7).

Ein optimales Debulking ist gemäss dem 2010 durchgeführten alten GCIK-Konsensus (= Gynecological Cancer Intergroup) ein Resttumorherd < 1 cm (in 47%) erreichbar (8). Bei der neuen GCIK-Konsensus-Definition hingegen entspricht ein optimales Debulking keinem makroskopisch sichtbaren Resttumor (34%) (9). Mehrere Studien haben gezeigt, dass das Überleben signifikant vom Resttumorvolumen abhängt (7). Aktuelle Diskussionen drehen sich um das Ausmass der Aggressivität beim Debulking, zum Beispiel des oberen Abdomens (10) oder der Lymphknoten. In der Studie eines grossen US-amerikanischen Tumorzentrums zeigte sich, dass eine komplette Zytoreduktion in 85,3% und eine optimale Zytoreduktion (< 1 cm) in weiteren 13,5% der Fälle möglich war. Dies war jedoch verbunden mit erhöhter Morbidität aufgrund von ausgedehnten Zusatzeingriffen, zum Beispiel Rektosigmoidresektionen (52,1%), Diaphragmastripping (40,5%), Ablation peritonealer Implants (89%) oder auch Splenektomien, Leberresektionen und distalen Pankreatektomien (19%) (6). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine Studien, die einen Überlebensvorteil der Lymphonodektomie klar zeigen würden. Dies trifft insbesondere bei einem Resttumor unabhängig vom Volumen zu. Eine retrospektiv durchgeführte Analyse von Studienpatientinnen diverser AGO-OVAR-Studien (n = 3388) zeigte in den 51,3% der optimal tumorreduzierten Operationen einen geringen Benefit im Hinblick auf das Gesamtüberleben, wenn eine systematische pelvine/paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde (11).

Chirurgisches Vorgehen bei Borderlinetumoren und in Frühstadien

Die chirurgische Therapie von Borderlinetumoren und in Frühstadien des Ovarialkarzinoms verlangt die Entnahme einer Spülzytologie, die Hysterektomie, die bilaterale Adnexektomie, die Exploration des gesamten Peritoneums (Diaphragma, Darmserosa, Douglas), die Biopsie aller suspekten Läsionen und insbesondere von Adhäsionen, die infrakolische Omentektomie, Peritonealbiopsien, die pelvine/paraaortale Lymphonodektomie und gegebenenfalls – bei muzinösen Tumoren – die Appendektomie (12). Potenziell ist insbesondere bei frühen muzinösen Tumoren auch eine fertilitätserhaltende Therapie mit lediglich unilateraler Adnexektomie möglich.

Chirurgisches Vorgehen in fortgeschrittenen Stadien

Im Gegensatz hierzu zielt die operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms auf maximale

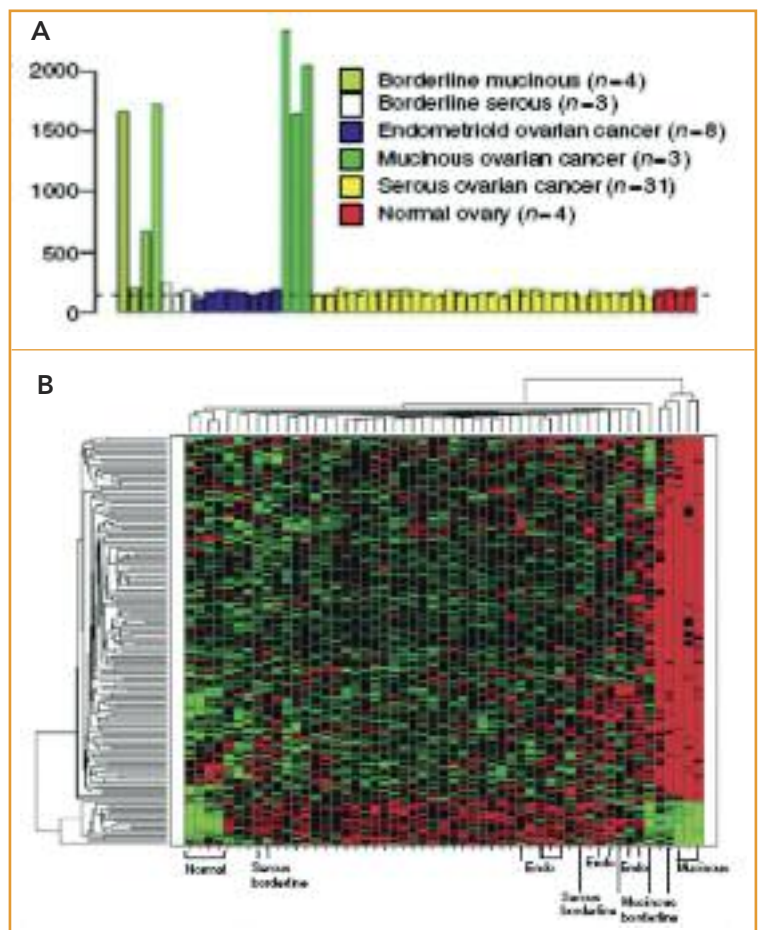


Abbildung 1

Zytoreduktion und Debulking. Dies bedeutet die bilaterale Adnexektomie, totale abdominale Hysterektomie, infra-, gegebenenfalls suprakolische Omentektomie und Resektion aller metastatischen Läsionen auf der Peritonealoberfläche oder auf Organen (7).

Strahlentherapie

Was die Radiotherapie betrifft, so wurde sie initial nach optimalem Debulking eingesetzt, dann als lediglich pelvine Radiotherapie bei FIGO-Stadien I, und in den 1980er Jahren im Bereich der gesamten Abdominalhöhle, da die Radiotherapie einen Benefit gegenüber der Chemotherapie mit Cyclophosphamid zeigte. Durch die Einführung der platinhaltigen Chemotherapie ist die Radiotherapie heutzutage in den Hintergrund gedrängt worden und findet trotz guter Wirksamkeit nur noch wenig Einsatz. Denkbar

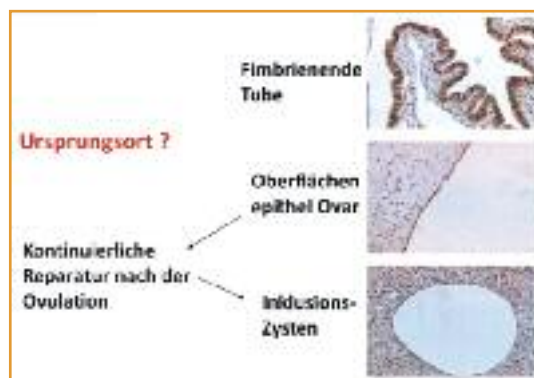


Abbildung 2

scheint der Einsatz der Strahlentherapie insbesondere in der Rezidivsituation, wenn über zwei Jahre nach Diagnose beim Rezidiv die komplette Zytoreduktion erfolgreich war.

Adjuvante Chemotherapie: ein Paradigmenwechsel

Die Chemotherapie fand durch die Einführung alkylirender Substanzen wie Melphalan – mit immerhin 30%igen Ansprechraten – in den 1950er Jahren ihren Einzug in die Krebstherapie. In den Siebzigerjahren wurde die Wirksamkeit des Platins entdeckt, eine Therapie, die bis heute die Säule der Ovarialkarzinom-Chemotherapie darstellt. In den Achtzigerjahren wurden verschiedene Kombinationstherapien evaluiert, insbesondere die Kombination des Platins mit Cyclophosphamid oder Doxorubicin. Die zweite wesentliche Säule der Chemotherapie stellen die Taxane dar, die früher aus der pazifischen und der europäischen Eibe gewonnen wurden. Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel ist bis heute der Standard in der adjuvanten Chemotherapie des Ovarialkarzinoms und wurde in diversen Studien überprüft (GOG111, OV10, ICON3).

Mehrere Studien haben den Einsatz der Chemotherapie in den Niedrigrisiko- gegenüber den Hochrisikogruppen untersucht (GOG, ICON 1, ACTION). Aktuelle Diskussionen drehen sich um die Gabe neoadjuvanter Chemotherapie (EORTC55971), intraperitonealer Chemotherapie (SWOG, GOG172), die wöchentliche Gabe von Paclitaxel (JGOG3016), die zusätzliche Gabe von Immuntherapien, insbesondere von Bevacizumab (ICON7, GOG218), sowie die nach der Chemotherapie fortlaufende sogenannte «Maintenance»-Chemotherapie mit Bevacizumab.

Die Phase-III-Studien, die beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom über die Jahrzehnte einen *Paradigmenwechsel in der Standardtherapie* eingeläutet haben, waren:

1. GOG111 (n = 386) und OV10 (n = 680), welche Cisplatin/Cyclophosphamid mit Cisplatin/Paclitaxel verglichen und einen Überlebensvorteil für die Paclitaxelkombination zeigten;
2. GOG158 (n = 792) und OVAR3 (n = 883), welche Cisplatin/Paclitaxel mit Carboplatin/Paclitaxel verglichen und ähnliche Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit für Carboplatin zeigten;
3. GOG172 (n = 429), welche die i.v.-Gabe von Cisplatin/Paclitaxel mit der intraperitonealen Gabe verglich und eine verbesserte Wirksamkeit, aber eine erhöhte Toxizität und verminderte Lebensqualität der Patientinnen beobachtete;
4. JGOG3016 (n = 637), welche die Kombination Carboplatin/Paclitaxel mit einer wöchentlichen statt 3-wöchentlichen Taxolgabe verglich und einen Überlebensvorteil für die wöchentliche Paclitaxeltherapie zeigte;

5. GOG218 (n = 1873) und ICON7 (n = 1528), welche Carboplatin/Paclitaxel mit Placebo gegenüber Carboplatin/Paclitaxel mit und ohne fortführende Gabe von Bevacizumab untersuchten und einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen zeigten, die ein fortgeschrittenes Karzinom hatten und nicht optimal operiert werden konnten.

Bevacizumab ist in der Liste der aufgeführten Therapien das erste Medikament, welches im Rahmen der genetischen Untersuchung beim Ovarialkarzinom als neue «targeted therapy» entwickelt wurde. Es greift an den Tumorgefäßen an, indem es an den «vascular endothelial growth factor» (VEGF) bindet, der wiederum an den gleichnamigen Rezeptoren bindet. Der VEGF ist für das Überleben endothelialer Zellen, vaskuläre Abnormalitäten, die Stimulierung neuen Gefässwachstums und eine verstärkte Gefäßpermeabilität zuständig (13). Die Substanz ist eine der Top-Kandidaten in der Analyse dysregulierter Gene beim Ovarialkarzinom (14). VEGF spielt eine zentrale Rolle bei der normalen Ovulation; die VEGF-stimulierte Angiogenese ist essenziell für das Tumorstadium und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Ovarialkarzinoms, indem es die Veränderung von benignem zu malignem Wachstum hin fördert und zur Formierung peritonealer Metastasen und Aszitesproduktion beiträgt (15). Es wundert daher nicht, dass hohe VEGF-Spiegel im Blut mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind.

Mittlerweile gibt es vier Phase-III-Studien zum Einsatz des VEGF-Inhibitors Bevacizumab beim Ovarialkarzinom, und zwar sowohl adjuvant (GOG-0218 und ICON7/2011) (16, 17) sowie first-line palliativ in platin-sensitiver und -refraktärer Situation (OCEANS und AURELIA) (18, 19).

Die adjuvante Standardtherapie beim Ovarialkarzinom ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die sechsmalige i.v.-Gabe von Carboplatin und Paclitaxel. Optional kann Paclitaxel «dose-dense» wöchentlich verabreicht werden und Bevacizumab bei nicht optimal resezierbaren fortgeschrittenen FIGO-Stadien als Erhaltungstherapie eingesetzt werden.

Palliation

Die Mehrheit der Patientinnen, die im fortgeschrittenen Stadium FIGO III/IV diagnostiziert wurden, werden ein Rezidiv nach adjuvanter Therapie haben, was ab diesem Zeitpunkt bedeutet, dass diese Patientinnen nicht mehr von ihrer Krankheit geheilt werden können. Die Ziele der weiteren Therapie müssen daher zwingend sein:

- ▲ Symptomkontrolle
 - ▲ Verlängerung des symptomfreien Überlebens
 - ▲ Beibehaltung/Verbesserung der Lebensqualität.
- Das Management dieser Patientinnen wird mit verbesserter Datenlage mehr und mehr komplex, und

die Wahl der jeweiligen Behandlung oder das vorsichtige Abwarten hängt von individuellen Faktoren ab. Behandlungsentscheidungen müssen jedoch immer evidenzbasiert sein und aus randomisierten Studien stammen. Sekundäres Debulking und/oder Radiotherapie als Therapieoption ist – wie eine grosse deutsche Studie gezeigt hat – nur bei gut ausgewählten Patienten sinnvoll, wenn:

- ▲ die Patientin einen guten Allgemeinzustand hat;
- ▲ der Tumor komplett resezierbar scheint;
- ▲ kein Aszites besteht und
- ▲ bei der Erstoperation eine Tumorfreiheit (RO) erzielt wurde.

Neue Chemotherapieoption beim rezidivierten Ovarialkarzinom in der platinensensitiven wie -refraktären Situation kann die zusätzliche Gabe von Bevacizumab oder auch die wöchentliche Gabe von Paclitaxel sein. Bei therapierefraktären Patientinnen braucht es zusätzlich eine gute Palliativmedizin, die bereits vorgängig in die Therapieentscheide mit einbezogen wurde. Generell gilt es, bei der Wahl des palliativen Chemotherapeutikums folgende Ko-Faktoren sorgfältig mitzuberücksichtigen:

- ▲ Zeit bis Rezidiv
- ▲ adjuvante erhaltene Chemotherapeutika
- ▲ aktuelle Symptome
- ▲ Wünsche und Bequemlichkeit der Patientin
- ▲ Allgemeinzustand
- ▲ Komorbiditäten
- ▲ Toleranz der früheren Chemotherapien
- ▲ residuelle Toxizität (Polyneuropathie)
- ▲ Organfunktion
- ▲ vorhandene allfällige klinische Studien, in die man die Patientin einschliessen könnte, um sie von einem neuen Medikament, das noch nicht zugelassen ist, profitieren lassen zu können.

Behandlung im interdisziplinären, interprofessionellen Team

Aufgrund der zunehmenden Komplexität sollte eine Ovarialkarzinompatientin immer in einem interdisziplinären, interprofessionellen Team im Rahmen eines gynäkologischen Tumorzentrums behandelt werden. Mitglieder des interdisziplinären, interprofessionellen Teams sollten hierbei Physiotherapeuten, Diätberater, Pharmazeuten, Genetiker, Sozialarbeiter, medizinische/gynäkologische/radiologische Onkologen, Schmerzspezialisten, Pflegefachexperten, Psycho-Onkologen und Palliativmediziner sein. ▲

Prof. Dr. med. Viola Heinzlmann-Schwarz
MD FMH FRANZCOG CORT(GO)
Universitätsfrauenklinik
4031 Basel
E-Mail: vheinzlmann@uhbs.ch

Quellen:

1. Heinzlmann-Schwarz VA, Gardiner-Garden M, Henshall SM, et al.: A distinct molecular profile associated with mucinous epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(6): 904–13.

2. Burke W, Daly M, et al.: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA* 1997; 277(12): 997–1003.
3. Auersperg N, Wong AS, et al.: Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev.* 2001; 22(2): 255–88.
4. Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, et al.: Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol.* 2008; 27(1): 1–9.
5. 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(21): 2654–63.
6. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ.: Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 1998; 69(2): 103–8.
7. Bristow RE, Gossett DR, et al.: Micropapillary serous ovarian carcinoma: surgical management and clinical outcome. *Gynecol Oncol.* 2002; 86(2): 163–70.
8. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, et al. (Gynecologic Cancer Intergroup; et al.; 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 2004. *Ann Oncol.* 2005; 16 Suppl 8: viii7–viii12.
9. Stuart GC, Kitchener H, et al. (participants of 4th Ovarian Cancer Consensus Conference; Gynecologic Cancer Intergroup): 2010 Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(4): 750–5.
10. Barlin JN, Long KC, et al.: Optimal (≤ 1 cm) but visible residual disease: is extensive debulking warranted? *Gynecol Oncol.* 2013; 130(2): 284–88.
11. Du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom et al.): Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1733–39.
12. Schilder JM, Thompson AM, et al.: Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol.* 2002; 87(1): 1–7.
13. Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25(4): 581–611.
14. Jacob F, Goldstein DR, Fink D, Heinzlmann-Schwarz V.: Proteogenomic studies in epithelial ovarian cancer: established knowledge and future needs. *Biomark Med.* 2009; 3(6): 743–56.
15. Belotti D, Paganoni P, Manenti L, et al.: Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res.* 2003; 63(17): 5224–29.
16. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al.: (Gynecologic Oncology Group): Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–83.
17. Perren TJ, Swart AM, et al.: ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484–96.
18. Aghajanian C, Blank SV, 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(17): 2039–45.
19. Pujade-Lauraine E et al.: AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA5002).

Merkpunkte

- ▲ **Das Ovarialkarzinom** ist eine heterogene Gruppe von Karzinomen, die eine unterschiedliche Ätiologie und Genetik aufweisen.
- ▲ **Die Standardtherapie bleibt** die maximale zytoreduktive Therapie unter Abwägung der Morbidität und der zeitnahen Fortführbarkeit der zweiten Therapie-säule, der Chemotherapie.
- ▲ **Die adjuvante Chemotherapie bleibt** Carboplatin und Paclitaxel (q3w oder q1w); in der R1-Situation die zusätzliche Gabe von Bevacizumab während der Therapie und fortgeführt als Maintencetherapie.
- ▲ **Die Individualisierung der Therapie** ist essenziell, unter Hinzuziehen von interprofessionellen und interdisziplinären Experten.