

FORTBILDUNG

Operative Therapie bleibt der Grundstein

Das Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom wird in der Schweiz jährlich bei ca. 600 Frauen diagnostiziert und ist die häufigste Todesursache bei gynäkologischen Karzinomen, da die Erkrankung infolge fehlender Frühsymptome bei der Mehrzahl der Patientinnen erst in fortgeschrittenen Stadien (meist FIGO III) diagnostiziert wird. Das 5-Jahres-Überleben beträgt 20–30% für Stadium III- und 5–10% für Stadium-IV-Erkrankung.



Dr. med. Sara Imboden
Bern



PD Dr. med. Dr. phil.
Martin Zweifel
Bern



En Suisse, chaque année environ 600 femmes sont diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire. Ce cancer est la cause principale de mortalité parmi les cancers gynécologiques, car la maladie n'est diagnostiquée qu'en stades avancés (FIGO III en général) en raison de l'absence de symptômes précoces dans la majorité des patients. La survie à 5 ans s'élève à 20–30% pour les stades III et à 5–10% pour les stades IV.

Neues FIGO-Stadium 2014

Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms (inkl. Tuben- und primäres Peritonealkarzinom) wird seit 1.1.2014 nach FIGO 2014 durchgeführt (Tab. 1). Angepasst wurde die Stadieneinteilung, um neue Kenntnisse über Pathogenese, Ursprung und Prognose zu berücksichtigen. Neu ist insbesondere die Differenzierung von perioperativer Tumorruptur und Kapselruptur vor der Operation mit oder ohne maligne Zellen in der Spülflüssigkeit (Stadium IC1,2,3). Auch die Unterscheidung, ob die retroperitonealen Lymphknoten alleine befallen sind oder mit peritonealer Aussaat, wird neu berücksichtigt (IIIA1,2). Weiterhin handelt es sich um ein chirurgisches Staging (1).

Diagnostik

Zur Diagnostik eines Adnexbefundes gilt der vaginale Ultraschall als Goldstandard. Der Tumormarker CA-125 kann zur Differenzierung der Dignität (d.h. maligne oder benigne) hilfreich sein. Die Sensitivität und Spezifität ist jedoch in der Primärdiagnostik

insgesamt unzureichend, denn ein erhöhter CA-125 Wert liegt in nur 50% aller Ovarialkarzinome im Frühstadium und 75–90% im Spätstadium vor. Ein über 3 Monate persistierender Adnexbefund (vor allem bei der postmenopausalen Patientin) sollte histologisch abgeklärt werden.

Präoperativ wird häufig eine Computertomographie von Abdomen und ggf. Thorax durchgeführt, um die Ausdehnung zu erfassen und eine optimale operative Planung zu ermöglichen. Leider ist die Erfassung der Ausdehnung der Peritonealkarzinose nicht zufriedenstellend mit einer schlechten Detektionsrate von Herden <1cm. Auch der Lymphknotenbefall kann weder mit dem MRI noch mit dem CT mit einer genügenden Sicherheit diagnostiziert werden. Hier liegen eine Sensitivität von 40% und Spezifität von 90% vor.

Das PET-CT hat Vorteile in der Diagnose von Fernmetastasen und hat eine doch verbesserte Sensitivität gegenüber dem CT von 94%, es konnte jedoch keine Verbesserung zur Evaluation der lokalen Ausbreitung (z.B. Darm- und Blasenbefall) gesehen wer-

den. Die Übereinstimmung mit dem chirurgischen Staging erfolgt in 78% der Patientinnen (2).

Deshalb braucht es immer ein chirurgisches Staging, um den loko-regionären Lymphknotenbefall und die lokale Ausdehnung zu evaluieren.

Operative Therapie

Ein korrekt durchgeführtes chirurgisches Staging ist entscheidend für den Verlauf der Krankheit beim Ovarialkarzinom. Das klassische Staging umfasst eine Laparotomie mit Spülzytologie, Hysterektomie, die beidseitige Adnexektomie, eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, eine Omentektomie, eine Appendektomie und multiple Peritonealbiopsien aus allen vier Quadranten inkl. der Zwerchfellkuppen. Falls eine peritoneale Metastasierung und/oder eine lokal fortgeschrittene Erkrankung vorliegen, ist eine komplette Resektion erforderlich. Hier ist nicht nur wie früher die <1cm Resttumor anzustreben, sondern ein Überlebensvorteil konnte bei einer kompletten R0 Resektion gesehen werden. Dies beinhaltet häufig Darmresektionen, Peritonektomien (Abbildung 1), Splenektomien und Leberresectionen, was eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert. Es konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Zentren mit mehr als 20 Ovarialkarzinom-Operationen pro Jahr deutlich höher sind.

Minimalinvasive Techniken und neoadjuvante Chemotherapie

Frühe Ovarialkarzinom-Stadien können laparoskopisch operiert werden (Abbildung 2), wodurch mit der allfälligen postoperativen

Chemotherapie schon nach wenigen Tagen begonnen werden kann. Neuere Arbeiten haben auch im fortgeschrittenen Stadium gleichwertige onkologische Sicherheit beschrieben, grössere Studien sind dazu jedoch noch erforderlich.

Eine gute Indikation zur Laparoskopie liegt vor, wenn eine neoadjuvante Chemotherapie eine Option ist. Genaue Kriterien für die Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie müssen noch definiert werden, aber es scheint v.a. indiziert zu sein, falls eine primäre komplette Resektion nicht möglich ist (Stadium IV, ausgedehnter intestinaler/mesenterialer Befall) (3). Mit der Laparoskopie kann der Situs sicher beurteilt werden und eine gute Histologiegewinnung erfolgen bei geringer Morbidität (Abb. 3).

In der Regel wird nach drei Zyklen eine Intervalloperation durchgeführt. Unabhängig vom Zeitpunkt der Operation ist eine komplette Resektion der wichtigste Faktor für das Überleben der Patientin.

Adjuvante Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Das Ziel der Erstlinienbehandlung ist die Heilung. Klinische Studien haben Paclitaxel plus Carboplatin als die erste Wahl zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms etabliert. Die ICON3-Studie zeigt beim Vergleich zwischen Carboplatinmonotherapie und der Kombination von Carboplatin und 3-wöchentlichem Paclitaxel gleichwertige Ergebnisse sowohl betreffend Gesamt- als auch progressionsfreiem Überleben und darüber hinaus ein günstigeres Toxizitätsprofil. Daher sind einige Onkologen der Ansicht, dass die Carboplatinmonotherapie eine vernünftige Erstlinienoption darstellt, vor allem bei Patientinnen mit marginalem Performancestatus (4).

TAB. 1 Stadieneinteilung nach TNM und FIGO 2014		
TNM	FIGO	Befund
T1	I	Tumor auf Ovar/Tube begrenzt
T1a	IA	Auf ein/e Ovar/Tube begrenzt, Kapsel intakt
T1b	IB	Auf beide Ovarien/Tuben begrenzt, Kapseln intakt
T1c T1c1 T1c2 T1c3	IC IC1 IC2 IC3	Auf ein oder beide Ovarien/Tuben begrenzt mit: perioperativer Tumorrupturn Kapselruptur vor Operation oder Tumor an Oberfläche Tumorzellen in Aszites und/oder peritonealer Waschung
T2	II	Tumor in einem oder beiden Ovarien/Tuben mit Ausbreitung ins Becken
T2a	IIA	Ausbreitung auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere intraperitoneale Beckengewebe
T2c	IIC	Ausbreitung ins Becken mit Tumorzellen in Aszites/peritonealer Waschung
T3	III	Tumor in einem oder beiden Ovarien/Tuben mit peritonealen Metastasen ausserhalb des Beckens und/oder regionale Lymphknotenmetastasen
T3a T3a1N1 T3a2N0/1	IIIA IIIA1 IIIA2	nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (LKM) <10mm (i) oder >10mm (ii) Mikroskopische peritoneale Metastasen ausserhalb des Beckens ohne/mit LKM
T3bN0/1	IIIB	Makroskopische peritoneale Metastasen ausserhalb des Beckens <2cm ohne/mit LKM
T3c N0/1	IIIC	Makroskopische peritoneale Metastasen ausserhalb des Beckens >2cm ohne/mit LKM
M1	IV	Fernmetastasen (ohne peritoneale Metastasen)
M1	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie

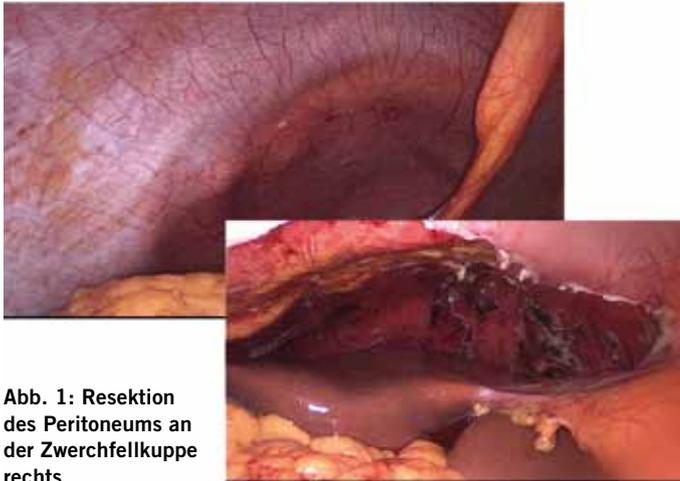


Abb. 1: Resektion des Peritoneums an der Zwerchfellkuppe rechts

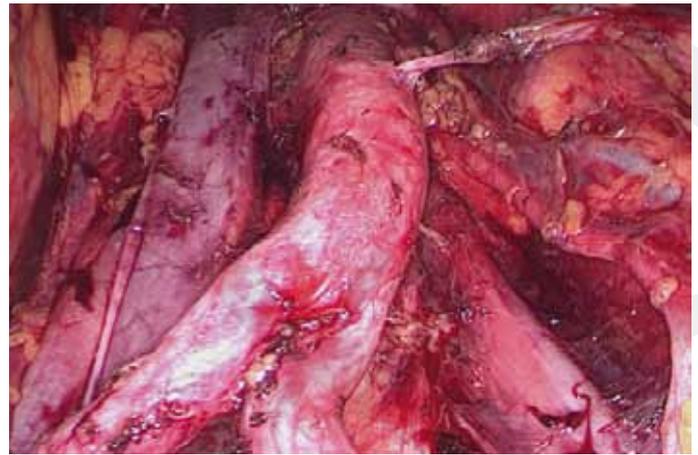


Abb. 2: Laparoskopie eines Ovarialkarzinoms im Frühstadium



Abb. 3: Dank Laparoskopie ist eine gute Beurteilung des Situs und eine gute Histologiegewinnung möglich

In einer kürzlich publizierten randomisierten Phase-III-Studie aus Japan zeigte die wöchentliche („dose-dense“) gegenüber der 3-wöchentlichen Verabreichung von Paclitaxel, beide in Kombination mit 3-wöchentlichem Carboplatin, eine statistisch signifikante Verbesserung von beidem, dem Gesamtüberleben (72% vs. 65% nach 3 Jahren) und dem progressionsfreien Überleben (28 vs. 17 Monate) (5). Allerdings zeigte keine von 13 anderen randomisierten „dose-dense“-Studien einen ähnlich hohen Unterschied wie in der Japanischen Studie; zusätzlich war darin der Anteil des bei uns seltenen klarzelligen Ovarialkarzinoms hoch. Definitiv Aufschluss werden daher wohl erst die Resultate der laufenden ICON8-Studie geben, welche die wöchentliche Verabreichung von Paclitaxel mit der 3-wöchentlichen vergleicht.

Kürzlich wurde gezeigt, dass die zusätzliche Gabe des gegen den „Vascular endothelial growth factor“ gerichteten Antikörpers Bevacizumab zur Erstlinienchemotherapie das progressionsfreie Überleben um 2–4 Monate verbessert. In einer Subgruppe von Patientinnen mit suboptimal operabler Stadium III-Erkrankung und Patientinnen mit Stadium IV-Erkrankung zeigte sich jedoch ein Überlebensvorteil von 8 Monaten. Dies legt nahe, dass die Priorität in der Verwendung von Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung bei denjenigen Patientinnen liegt, welche das Risiko haben, ein kurzes progressionsfreies Intervall zu haben. Bevacizumab kann das Auftreten von Symptomen in dieser Gruppe von Patientinnen mit platinresistenten Tumoren verzögern, welche kaum eine Möglichkeit haben werden, Bevacizumab in Form einer Zweit- oder späteren Linie der Behandlung zu erhalten (6).

Behandlung des rezidierten Ovarialkarzinoms

Wenn ein Ovarialkarzinom nach Erstlinienbehandlung rezidiert, überlebt nur ein kleiner Teil der Patientinnen länger als 5 Jahre. Eine Heilung ist praktisch ausgeschlossen. Das Ziel der Behandlung liegt deshalb darin, Symptome zu reduzieren oder zu eliminieren, die Lebensqualität zu verbessern, und das progressionsfreie Überleben zu erhöhen. Die Entscheidung über die Art der Chemotherapie basiert hauptsächlich darauf, ob die Erkrankung als (partiell) platin sensitiv oder platinresistent eingestuft wird. Dabei ist entscheidend, ob das klinisch symptomatische Rezidiv mehr oder weniger als 6 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie aufgetreten ist.

Die Kombination von Carboplatin und 3-wöchentlich verabreichtem Taxol ist der Platin-Monotherapie überlegen, während dem die Wirksamkeit der Kombination von pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Carboplatin derjenigen von Carboplatin und 3-wöchentlich verabreichtem Taxol nicht unterlegen ist.

Zurzeit sind mindestens 7 konventionelle zytotoxische Substanzen zur Behandlung des Ovarialkarzinoms verfügbar, welche sequenziell verabreicht werden können. Nur eine Minderheit der Tumore wird jedoch auf mehrere Substanzen, inklusive die wiederholte Gabe von Carboplatin, ansprechen. Ovarialkarzinome von Patientinnen mit einer Defizienz der homologen DNA-Reparatur, entweder durch Keimzell- oder somatische Mutation („BRCAness“), sprechen in der Regel besser an auf wiederholte Chemotherapie.

Nur wenige Studien haben die Wirksamkeit einer Drittlinien-Chemotherapie untersucht. In einer retrospektiven Arbeit wurden mehr als 50% der Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom mit einer Drittlinien-Chemotherapie behandelt. Dabei betrug die Ansprechrate 40% bei einem medianen Überleben von 10,4 Monaten.

Die Wertigkeit einer Rezidiv-Operation ist umstritten. In einer Arbeit wurde gezeigt, dass eine vollständige Resektion aller Tumorerde das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben verlängert. Auch bei Dritt- oder Viert-Rezidiven kann in vereinzelt Fällen eine Operation sinnvoll sein (7). Um das Ausmass des Rezidivs sicher zu beurteilen, kann in einzelnen Fällen eine diagnostische Laparoskopie helfen die Indikation zu stellen.

Nachsorge

Mittlerweile wurde gezeigt, dass eine frühe Behandlung des Rezidivs – aufgrund eines Anstiegs des Tumormarkers CA-125 bei gleichzeitiger Symptomfreiheit – nicht mit einem Überlebensvor-

teil verbunden ist (8). Damit kann es dem behandelnden Arzt und der Präferenz der Patientin überlassen werden, ob eine regelmässige Tumormarkerkontrolle, oder ob die Nachsorge aufgrund der klinischen Befunde durchgeführt werden soll. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass unspezifische Symptome wie Müdigkeit oder Appetitverlust bei Rezidiv bereits eine Indikation für eine erneute Chemotherapie darstellen können. Beim Auftreten von – auch nur diskreten, bei ansonsten guten Allgemeinzustand – Stuhlnormregelmässigkeiten sollte wegen der Gefahr eines Darmverschlusses nicht zu lange mit einer Rezidivtherapie zugewartet werden, und die Patientinnen müssen bereits bei Abschluss der Erstlinien-

therapie auf das mögliche Auftreten solcher Symptome hingewiesen werden.

Dr. med. Sara Imboden

Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern, 3010 Bern
sara.imboden@insel.ch

PD Dr. med. Dr. phil. Martin Zweifel

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital Bern, 3010 Bern

+ Literatur

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

Take-Home Message

- ◆ Grundstein der Therapie bleibt primär die operative Therapie mit kompletter Tumoresektion inklusive Staging mit pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie und eine platinbasierte primäre Chemotherapie
- ◆ Die wöchentliche („dose-dense“) gegenüber der 3-wöchentlichen Verabreichung von Paclitaxel könnte eine Verbesserung bezüglich Überleben erzielen, definitive Resultate dazu sind noch ausstehend
- ◆ Priorität in der Verwendung von Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung liegt bei denjenigen Patientinnen, welche das Risiko haben, ein kurzes progressionsfreies Intervall zu haben
- ◆ Rezidivtherapien sind oft Individuell zu gestalten. Entscheidend ist, ob eine Platinresistenz vorliegt
- ◆ Minimalinvasive Therapien kommen im Frühstadium in Frage sowie im Einzelfall zur Diagnosesicherung vor neoadjuvanter Chemotherapie und im Fall eines Rezidivs

Message à retenir

- ◆ Pierre angulaire du traitement reste le traitement principalement chirurgical avec résection complète de la tumeur, y compris le staging avec la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique et une chimiothérapie première à base de platine
- ◆ L'administration de paclitaxel sur une base hebdomadaire («dose-dense») au lieu de trois semaines pourrait améliorer la survie. Les résultats définitifs ce concernant sont attendus
- ◆ L'utilisation du bevacizumab dans le traitement de première ligne est destinée principalement pour les patientes avec un risque d'un intervalle sans progression court
- ◆ Les thérapies de rechute doivent être conçues souvent individuellement. Le facteur décisif est la présence de la résistance au platine
- ◆ Les thérapies minimalement invasives peuvent être appliquées dans un stade précoce de la maladie, dans des cas individuels pour confirmer le diagnostic avant la chimiothérapie néoadjuvante et en cas de récurrence

Literatur:

1. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Arch Gynecol Obstet. 2014 Aug, epub
2. Musto A, Grassetto G, Marzola MC, Rampin L, Chondrogiannis S, Maffione AM, Colletti PM, Perkins AC, Fagioli G, Rubello D. Management of epithelial ovarian cancer from diagnosis to restaging: an overview of the role of imaging techniques with particular regard to the contribution of 18F-FDG PET/CT. Nucl Med Commun. 2014 Jun;35(6):588-97
3. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, Dodge J, Bernardini M, Murphy J, Segev Y, Sun P, Narod SA. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jul 12. S0090-8258(14)01079-8
4. Roux, R., Romero, I., Zweifel, M., Rustin, G., Bast, R., Jr. (2014) Recurrent Ovarian Cancer: When to Treat and How to Assess. In Controversies in the Management of Gynecological Cancers (J. A. Ledermann, C. L. Creutzberg and M. A. Quinn, eds), Springer London 17-27.
5. Katsumata, N., Yasuda, M., Takahashi, F., Isonishi, S., Jobo, T., Aoki, D., Tsuda, H., Sugiyama, T., Kodama, S., Kimura, E., Ochiai, K., Noda, K. (2009) Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 374, 1331-8.
6. Roux, R., Zweifel, M., Rustin, G.J.S. (2012) Biologicals in the Upfront Treatment of Ovarian Cancer: Focus on Bevacizumab and Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors. ASCO Educational Book.
7. Al Rawahi T1, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, Galaal K. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2
8. Rustin, G.J., van der Burg, M.E., Griffin, C.L., Guthrie, D., Lamont, A., Jayson, G.C., Kristensen, G., Mediola, C., Coens, C., Qian, W., Parmar, M.K., Swart, A.M. (2010) Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet 376, 1155-63.