

FORTBILDUNG

Früherkennung, Behandlung und Nachsorge

Update Ovarialkarzinom

Da das Ovarialkarzinom keinerlei Frühsymptome wie Blutungen oder Schmerzen verursacht, wird es – von Zufallsbefunden abgesehen – zumeist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

✚ **Le cancer de l'ovaire ne présentant pas de symptômes précoces comme des saignements ou des douleurs, – en dehors de découvertes fortuites – est généralement diagnostiqué seulement à un stade avancé.**

Die Erfahrungen in der Behandlung von Ovarialkarzinom Patientinnen sind für viele Gynäkologen und Gynäkologinnen prägend. Etwa 75% der Patientinnen melden sich in einem bereits fortgeschrittenen Stadium mit vom Aszites geblähtem Abdomen, mit Mühe beim Atmen und Appetitlosigkeit. Häufig berichten sie, dass sie bis vor wenigen Monaten absolut keine Symptome hatten und sind nun entsprechend schockiert mit der Diagnose einer bereits fortgeschrittenen Tumorerkrankung konfrontiert zu werden. 90% der Ovarialkarzinome sind epithelialen Ursprungs, nicht epitheliale wie Keimstrang und Stromatumore, Keimzelltumore, Stromatumore, Sarkome und kleinzellige sind viel seltener.

Können wir die Erkrankung nicht früher erkennen? Wie sieht die optimale Behandlung heute aus und wie begleiten wir die Patientinnen nach der Therapie, auf diese Fragen wird im Folgenden eingegangen.

Nicht alle Ovarialkarzinome sind gleich aggressiv

Aufgrund von klinikopathologischen und molekulargenetischen Studien wurde in den letzten Jahren die Einteilung der Ovarialkarzinome in zwei Typen vorgeschlagen (1) (Tab. 1)



Dr. med.
Stephanie von Orelli
Zürich

Dabei weisen die Zellen der Ovarialkarzinome teilweise charakteristischen Gendefekt auf, welcher eine spezifische Signalleitung in den Zellen dereguliert. In der Gruppe der Typ II Karzinome sind sich die high-grade serösen und die endometrioiden in ihrem Genprofil sehr ähnlich. So besteht die Hoffnung, in Zukunft durch Medikamente, welche genau auf diese gestörte Signalleitung zielen, die Heilungsrate zu verbessern. Im Gegensatz zu den aggressiven Typ II Karzinomen, bei welchen wir nicht viel über die Vorstufen wissen, entwickeln sich die Typ I Karzinome stufenweise aus Vorläuferläsionen. Typischerweise sind dies Borderline Tumore respektive Endometriosen. Von den high-grade serösen Karzinomen wird angenommen, dass sie sich direkt aus Inklusionszysten der Ovarialoberfläche, dem Peritoneum oder dem Fimbrien-trichter entwickeln. Deshalb ist zur Prävention bei Mutationsträgerinnen, die alleinige Ovarektomie ungenügend.

Früherkennung und Screening

Je früher das Stadium ist, in dem die Diagnose Ovarialkarzinom gestellt werden kann, desto besser ist die Prognose für die Patientin. Das 5 Jahre – Überleben beträgt für eine Patientin mit einem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I, d.h. limitiert auf die Eierstöcke, bei 90% (2). Bei regionaler Ausdehnung in der Peritonealhöhle bei 75–80% und beim Vorliegen von Fernmetastasen also FIGO Stadium IV bei 25%. Deshalb wäre die Früherkennung wich-

tig. Die Daten aus den Screeningstudien sind leider ernüchternd. Wahrscheinlich entwickeln sich die Ovarialkarzinome nicht aus einem Fokus sondern entstehen an verschiedenen Stellen gleichzeitig und treten so auch nach dem Entfernen von gesunden Ovarien auf (3). Dies macht die Früherkennung umso schwieriger.

Viel Hoffnung wurde in die wenig invasive Methode der Messung des Tumormarkers CA 125 gesteckt. Dieser Tumormarker ist bei 50% der Patientinnen im frühen und bei 80% im fortgeschrittenen Stadium erhöht (4). Die Spezifität dieses Markers ist allerdings limitiert. So fluktuiert er bei 1% der Patientinnen anlässlich des Menstruationszyklus (5). Tabelle 2 zeigt weitere Gründe für eine CA 125 Erhöhung.

Drei grosse Screeningstudien aus Schweden und England zeigten, dass eine einmalige Messung des CA 125 bei postmenopausalen Frauen einen positiven prädiktiven Wert von 3% hat, das heisst von denen die positiv getestet wurden, hatten lediglich 3% wirklich einen abklärungswürdigen Tumor. (6, 7,8) Auch die Kombination von Ultraschall und CA 125 Messung bringt nicht den gewünschten Erfolg. Daten aus der grossen PLCO Studie (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) in welcher 39 115 Frauen über 4 Jahre jährlich einen Ovarialultraschall und 6 Jahre jährlich eine CA 125 Messung hatten, zeigten keinen Vorteil der so gescreenten Frauen im Bezug auf Ovarialkarzinom assoziiertes respektive Gesamtüberleben (9).

Dem gegenüber stehen die psychische und physische Belastung durch eine solche Verdachtsdiagnose mit folgenden unnötigen weiteren Abklärungen bis zur Operativen Evaluation mit potentiellen Komplikationen und Kosten.

Screening bei Hochrisiko-Patientinnen

Gemäss den Leitlinien der Kommission Ovar der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) sind bis zu 10% der Ovarialkarzinome genetisch bedingt. Diese gehen meist mit einer Mutation der BRCA 1 oder 2 Gene einher und so mit einem zusätzlich erhöhten Risiko für eine Brustkrebskrankung. Seltener liegt ein so genanntes Lynch-Syndrom (=Hereditary non-polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) vor, bei welchem die Patientinnen auch gehäuft an Darm und Gebärmutterkrebs leiden.

Der Nutzen von Screeninguntersuchungen ist auch hier nicht belegt. Trotzdem empfehlen verschiedene nordamerikanische Expertengruppen, darunter die ACOG, die SGO und die NCCN das Screening beginnend zwischen 30–35 Jahren mit CA 125 und Vaginalultraschall periodisch bis zu 6 monatlich. Die Experten der AGO Leitlinie Deutschland halten fest, dass das Screening auch in der Hochrisikogruppe die Mortalität nicht reduzieren kann und empfehlen die bilaterale Adnexektomie nach abgeschlossener Familienplanung als effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität.

Früherkennung der Symptome

In einer Metaanalyse von vornehmlich retrospektiven Studien, wurden die Symptome der Patientinnen, welche an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, untersucht (11). Patientinnen geben deutlich häufiger Symptome an, wenn sie gezielt danach gefragt wurden. Etwa die Hälfte der Patientinnen berichtete über Schmerzen im Abdomen und Unwohlsein sowie eine Schwellung und Aufblähung des Abdomens. Auch eine neu auftretende Urininkontinenz kann mit einer Ovarialkarzinomerkrankung einher gehen. All die-

TAB. 1 Übliche Vorstufen und molekulargenetische Eigenschaften der Typ I und Typ II Ovarialkarzinome		
Type I	Vorstufen	Häufigste Mutationen
Low-grade seröse CA*	Seröse Borderline Tumore	KRAS, BRAF
Low-grade endometroide CA	Endometriose	CTNNB1, PTEN
Most clear cell CA**	Endometriose	PIK3CA
Mucinous CA	Mucinöse Borderline Tumore	KRAS
Type II		
High-grade seröse CA	unklar***	TP53
High-grade endometroide CA	unklar	TP53
Selten Klarzellige CA**	unklar	?
undifferenzierte CA	unklar	?
Karzinom	unklar	TP53

* CA: Karzinom
 ** Kriterien zur Einteilung der hellzelligen Karzinome in Typ I und Typ II sind unklar, die meisten werden dem Typ I zugerechnet, trotzdem werden gelegentlich high-grade Karzinome gesehen.
 *** Einige high-grade seröse CAs sind assoziiert mit intraepithelialen serösen Tubenkarzinomen

Nach: 1. Cho KR: Ovarian Cancer Annu Rev Pathol. 2009; 4: 287–313

se Symptome sind recht unspezifisch, sie kommen auch bei anderen Erkrankungen respektive bei Patientinnen ohne erkennbare Grunderkrankung vor. Trotzdem scheinen bei den Ovarialkarzinompatientinnen diese Symptome stärker in der Intensität und in höherer Frequenz vorzukommen. Barbara Goff aus der University of Washington School of Medicine in Seattle hat mit Kollegen einen Symptomenindex vorgeschlagen, der jedoch in weiteren Studien nicht zu prüfen ist (12).

Dabei gilt der Test als positiv wenn eines der folgenden Symptome im letzten Jahr neu aufgetreten ist und mehr als 12 mal / Monat auftritt.

Die Symptome sind:

- ▶ Schmerzen im Bereich des Beckens oder des Abdomens,
- ▶ Abdomenumfangzunahme oder Blähung,
- ▶ Schwierigkeiten mit essen oder schnell eintretendes Völlegefühl.

Liegen diese Symptome vor, besteht die weitere Abklärung im Erfragen von Risikofaktoren, einer Gynäkologischen Untersuchung, einem Ultraschall und einer CA 125 Bestimmung. Auch dieser Symptomen Index hat eine limitierte Spezifität und weist v.a. darauf hin, dass in einer sorgfältig erhobenen Anamnese gewisse Symptome bereits frühzeitig erkannt werden, auch wenn sie für die Patientin keinen Leidensdruck bedeuten und sie deshalb diese gar nicht erwähnen würde.

Operative Therapie des Ovarialkarzinoms

In den letzten Jahren wurde viel über die Notwendigkeit der möglichst radikalen Operation bei Ovarialkarzinom Patientinnen diskutiert. Diese radikalen, viele Stunden dauernden Operationen sind mit einer nicht zu vernachlässigenden Morbidität

TAB. 2 Gründe für eine CA 125 Erhöhung

- ▶ Endometriose
- ▶ Adnexitis (PID)
- ▶ Myome
- ▶ Leberzirrhose
- ▶ Andere Tumore der: Mamma, Pankreas, Lungen und des Endometriumkarzinoms

und Mortalität verbunden. Der von der GOG (Gynecologic Oncology Group) geforderte minimale zurückbleibende Tumorrest von 1 cm wurde durch neue Studien nochmals herausgefordert (13,14,15). So kann bei einer Tumorreduktion auf <1 mm respektive nicht mehr makroskopisch feststellbare Tumorreste ein statistisch signifikant verbessertes Überleben gezeigt werden.

Ziele der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms

Ovarialkarzinome metastasieren selten hämatogen. Die Krankheit liegt, wenn auch mit grosser Tumormasse, lange lokoregional in der Bauchhöhle vor. Im Frühstadium operieren wir deshalb in einer kurativen Absicht. Dies gilt auch im Spätstadium in Verbindung mit einer Chemotherapie. Dabei verbessert die Tumorreduktion leider nicht linear die Prognose, das Ziel sollte die Tumorfreiheit oder falls nicht möglich mindestens Tumorreste <1 cm nach Operation sein. Damit erreichen wir eine Reduktion der primär und möglicherweise sekundär Chemotherapie resistenten Zellen (16). Zudem wird der Anteil schlecht durchbluteter Zellen gesenkt und autokrine und parakrine Wachstumsfaktoren wie VEGF, EGF und PDGF reduziert.

Neben der Reduktion der Tumorlast ist die Operation auch für die exakte Tumorstadium-Einteilung notwendig.

Gemäss den S2k-Leitlinien der deutschen AGO beinhaltet die Operation beim Frühen Ovarialkarzinom FIGO I-IIA folgende Schritte:

- ▶ Längslaparotomie,
- ▶ Entnahme von Spülzytologie,
- ▶ Inspektion und Palpation der Abdominalhöhle,
- ▶ Hysterektomie mit Adnexektomie bds,
- ▶ Biopsien und Entfernung aller auffälligen Stellen und Verwachsungen,
- ▶ Omentektomie mindestens infrakolisch,
- ▶ pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis Höhe Vv. renalis,
- ▶ Peritonealbiopsien aus auch unauffälligen Regionen

Eine Ausnahme bildet das gesicherte Stadium IA G1 in dem fertilitäserhaltend operiert werden kann. Die Appendektomie ist beim mucinösen Typ oder bei intraoperativ unklarem Typ notwendig. Beim fortgeschrittenen Karzinom FIGO IIB – IV sind in bis zu 30% auch Darmeingriffe notwendig. Kann eine Tumorfreiheit oder eine Tumorreduktion bis auf <1 cm erreicht werden, profitieren die Patientinnen auch hier im Hinblick auf das Progressionsfreie Überleben von der systematischen pelvinen und paraortalen Lymphonodektomie. Sonst sollen vergrösserte Lymphknoten entfernt werden.

Eine radikale Operation ist nicht möglich bei Infiltration des Mesenteriums mit Infiltration und Retraktion der Mesenterialwurzel und bei ausgedehntem Dünndarbefall.

Ist die präoperative Chemotherapie eine valable Option?

Grosses Echo hat die 2010 von Ignace Vergote im NEJM veröffentlichte, randomisierte Multizenterstudie über die präoperative Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom gefunden (17). Die Idee ist, die Tumorlast vor der Operation mit drei Zyklen Chemotherapie zu verringern. Im Anschluss werden nochmals 3 Zyklen verabreicht. Überraschenderweise ist das Überleben in dieser Studie bei den initial operierten und den initial mit Chemotherapie behandelten Patientinnen gleich. Im Anhang an die Publikation wurde eine differenziertere Analyse des Studienkollektives gezeigt. So war das Überleben lediglich für die Patientinnen, welche nach der Operation einen Tumorrest von über 1 cm hatten, gleich. Die Patientinnen hingegen, welche nach initialer Operation tumorfrei waren, hatten gegenüber denen, welche erst nach der Chemotherapie tumorfrei waren, einen Überlebensvorteil von 6.8 Monaten. Falls ein Tumorrest von bis zu 1cm zurück blieb, betrug der Überlebensvorteil immerhin noch 5,3 Monate. Die Patientinnen mit mehr als 1 cm Resttumor machten aber über 50% des Studienkollektivs aus. Zudem waren die Zentren enorm heterogen. Die Kompletresektionsrate schwankte von 3.9% in der Niederlande bis zu 62.9% in Belgien. Zusammenfassend scheinen also v.a. diejenigen Patientinnen zu profitieren, welche initial nicht unter eine Resttumormasse von 1 cm kommen. Die Parameter für die präoperative Selektion dieser Patientinnen bleiben unklar. Der Standard bleibt deshalb die Tumorchirurgie als erster therapeutischer Schritt.

Postoperative Chemotherapie: Sind Angiogenehemmer die Zukunft?

Als initiale Therapie gilt seit Jahren 6 Zyklen Carboplatin und Taxol als Standard. Zwei randomisierte Phase III Studien haben nun den Zusatz von Bevacizumab (Avastin®) in der First-line Therapie geprüft. Sie führten in Europa Ende Dezember 2011 zur Zulassung für diese Indikation.

In der Amerikanischen GOG-218 Studie wurde der Standard Carboplatin/Taxol und Placebo versus Bevacizumab für insgesamt 15 Monate geprüft (18). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war für die Patientinnen mit Bevacizumab-Erhaltungstherapie mit 14.1 Monaten statistisch signifikant länger als im Standardarm (10.3 Monate), HR 0.72 (95% CI 0.63–0.82). Der in einem dritten Arm untersuchte Einsatz von Bevacizumab während der Chemotherapie ohne weitergeführte Erhaltungstherapie, brachte mit 11.2 Monaten eine nicht signifikante Verlängerung des PFS.

Als Nebenwirkung traten unter der Erhaltungstherapie signifikant mehr Hypertonien >Grad 2 auf (23% vs. 7%). Die Rate der gastrointestinalen Perforationen zeigte sich nur geringgradig erhöht.

In der zweiten Studie, der AGO-OVAR11 / ICON7 Studie mit 1528 Patientinnen wurde der Zusatz von Bevacizumab entweder über 6 Zyklen oder verlängert über 18 Zyklen untersucht (19). Durch den Zusatz dieses Angiogenehemmers kann die Zeit bis zu einem Krankheitsrückfall um 2,4 Monate verlängert wer-

den. Dies ist ein mässig beeindruckendes Resultat, insbesondere da der Benefit nach Sistieren der Avastintherapie zurückging. Bemerkenswerter ist jedoch das Resultat in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Stadium FIGO II und Tumorrest von >1 cm nach der Operation respektive Stadium FIGO IV. Da konnte der Rückfall um 7.8 Monate verzögert werden. In weiteren Studien wird geprüft werden müssen, wie lange das Bevacizumab eingesetzt werden soll, ob bereits bei der Chemotherapie beginnend oder danach als Erhaltungstherapie, eventuell bis zum Rückfall. Auch die Dosierung war in der Amerikanischen GOG Studie mit 15 mg/kg doppelt so hoch wie bei der ICON 7 Studie und muss diskutiert werden. Zu dem haben wir keine Daten zur Lebensqualität der Patientinnen unter dieser Therapie. Daten zur Verbesserung des Gesamtüberlebens werden erst 2012 respektive 2013 erwartet. Avastin® ist in der Schweiz für diese Indikation noch nicht zugelassen.

Nachbetreuung

Bei symptomfreien Patientinnen werden Nachkontrollen in den ersten 3 Jahren alle 3 Monate, dann alle 6 und ab dem 6. Jahr jährlich empfohlen. Regelmässige Tumormarkermessungen bringen den Patientinnen im Bezug auf eine mögliche Verbesserung des Gesamtüberlebens nichts. In der von Rustin und Kollegen durchgeführten randomisierten Studie wurden Patientinnen mit einer dreimonatlichen Ca 125 Messung im Mittel 5 Monate früher mit einer weiteren Chemotherapie behandelt ohne Überlebensvorteil für die Patientin (20). Fraglich bleibt, ob eventuell Patientinnen, welche primär radikal operiert werden konnten und so eine Chance für eine erneute radikale Operation haben, vom frühen Erkennen des Rezidivs bei einem chemotherapiesensiblen Tumor profitieren könnten.

Bei Patientinnen welche unter Wechseljahrsbeschwerden leiden ist die Hormonsubstitution möglich, wobei vorsichtshalber beim Vorliegen eines endometroiden Typs der Gestagenzusatz trotz St. n. Hysterektomie empfohlen wird. (Leitlinien deutsche AGO)

Erleidet die Patientin ein Rezidiv ist die Indikation für eine Rezidivoperation davon abhängig, ob eine primäre Chemotherapie-Resistenz vermutet wird, d.h. das Auftreten des Rezidivs früher als 6 Monate nach abgeschlossener Chemotherapie oder ob der Tumor Chemotherapie-sensibel scheint. Im zweiten Fall profitiert die Patientin wahrscheinlich von einer erneuten Operation, wobei wir zu dieser Aussage keine prospektiven Studien haben.

Zusammenfassung

Auf Grund von molekulargenetischen und klinischpathologischen Kriterien können die Ovarialkarzinome in zwei Typen eingeteilt werden. Screeninguntersuchungen führen auch bei Hochrisikopatientinnen nicht zu einer Verbesserung des Überlebens. Die Therapie besteht in der möglichst radikalen Tumorentfernung anlässlich der Operation. In vielen Kliniken hat sich die enge Zusammenarbeit von Gynäkologen und Chirurgen bewährt um eine Tumorfreiheit insbesondere auch im Oberbauch zu erreichen.

In Europa wurde Ende Dezember 2011 das Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin/Taxol für die First-line Therapie zugelassen. Nutzen haben vor allem die Patientinnen mit postoperativem Tumorrest von über 1 cm. Gesamtüberlebensdaten zu dieser Therapie liegen noch keine vor.

Dr. med. Stephanie von Orelli

Chefärztin Frauenklinik Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 501, 8063 Zürich
Stephanie.vonorelli@triemli.stzh.ch

Literatur:

1. Cho KR: Annu Rev Pathol. 2009; 4: 287–313.
2. Barnholtz-Sloan JS, et al: Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):1120-7.
3. Tobacman JK, et al: Lancet. 1982 Oct 9;2(8302):795-7.
4. Carlson KJ, et al: Ann Intern Med. 1994;121(2):124
5. Bast RC Jr, et al: N Engl J Med. 1983 Oct 13;309(15):883-7
6. Zurawski VR Jr, et al: Int J Cancer. 1988 Nov 15;42(5):677-80,
7. Einhorn N, et al: Obstet Gynecol. 1992 Jul;80(1):14-8
8. Jacobs I, et al: BMJ. 1993 Apr 17;306(6884):1030-4.
9. Buys SS, et al: JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2295-303.
10. Ann Intern Med 2005; 143:355
11. Bankhead CR, et al: BJOG. 2005 Jul;112(7):857-65.
12. Goff BA, et al: Cancer. 2007 Jan 15;109(2):221-7.
13. Chi DS, et al: Gynecol Oncol. 2006 Nov;103(2):559-64.,
14. Winter WE 3rd, et al: J Clin Oncol. 2008 Jan 1;26(1):83-9.
15. Eisenhauer EL, et al: Gynecol Oncol. 2008 Feb;108(2):276-81.
16. Prof. A. du Bois, Symposium „Qualitätsmanagement und Therapiekonzepte beim Ovarialkarzinom“, 2011, Klinik für Gynäkologie, Universität Zürich
17. Vergote I. et al: N Engl J Med 2010;363:943-953
18. Burger RA, et al: J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 28:LBA1-, 2010
19. Perren T, et al: Int J Gynecol Cancer 20:Abstract # 2010_805, 2010
20. Rustin G, et al: The Lancet 2010 Oct; 376: 1155-1163

Take-Home Message

- ◆ Ovarialkarzinome können aufgrund molekulargenetischer und pathologischer Kriterien in zwei Typen eingeteilt werden
- ◆ Screeninguntersuchungen führen auch bei Hochrisikopatientinnen zu keiner Verbesserung des Überlebens
- ◆ Die Therapie besteht in einer möglichst radikalen operativen Entfernung des Tumors
- ◆ Seit Ende 2011 steht mit Bevacizumab kombiniert mit Carboplatin/ Taxol eine neue First-line Therapie zur Verfügung
- ◆ Gesamtüberlebensdaten liegen noch keine vor

Messages à retenir

- ◆ Le cancer de l'ovaire peut être divisé en deux types, basés sur des critères génétiques et pathologiques
- ◆ Les tests de dépistage entraînent aussi chez les patientes à haut risque pas d'amélioration de la survie
- ◆ Le traitement consiste en l'élimination chirurgicale la plus radicale de la tumeur
- ◆ Depuis la fin de l'année 2011 s'élève avec le bévacizumab associé à Carboplatin / Taxol, un nouveau traitement de première ligne disponible
- ◆ Des données de survie globale n'existent pas encore