

Allgemeine Gynäkologie

Onkologie

Geburtshilfe

Perinatalmedizin

Endokrinologie

Reproduktionsmedizin

Spezialgebiete

HandsOn

- ▶ Primäres Ovarialkarzinom
 - Hintergrundwissen
- ▶ Operative Therapie
- ▶ Neoadjuvante Therapie
- ▶ Systemtherapie
- ▶ Intraoperative Chemotherapie
- ▶ Nachsorge
- ▶ Der Fall:
 - Ovarialkarzinom bei sonografisch nachweisbarem Aszites

**Eierstockkrebs**

Therapie des primären Ovarialkarzinoms

Tanja Fehm, Regina Fugunt, Cornelia Bachmann, Alexander Marmé, Kostantinos Gardanis, Erich Solomayer, Eva-Maria Grischke

Hintergrundwissen

In Deutschland erkranken etwa 10 000 Frauen jährlich an einem Ovarialkarzinom. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 50–60 Jahren. Das lebenslange Erkrankungsrisiko einer Frau, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei 1,6%. Zahlreiche Faktoren haben sich als protektiv bzw. risikobehaftet für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms erwiesen (▶ **Tab. 1**).

Mit einer Mortalität von 14,5/100 000 Fälle nimmt das Ovarialkarzinom in der relativen Mortalitätsstatistik der gynäkologischen Malignome den ersten Platz ein. Mehr als 90% der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf. Wichtig für die Prognose des Ovarialkarzinoms ist v. a. das Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Tab. 1 Risiko- und Schutzfaktoren des Ovarialkarzinoms.

Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Lebensalter ▶ Infertilität ▶ Sterilitätstherapie in der Anamnese ▶ Nulliparität ▶ frühe Menarche/späte Menopause ▶ hereditäre Faktoren ▶ Intrauterinpeppare ▶ Hormonersatztherapie mit Östrogenen ▶ Endometriose
protektive Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Multiparität ▶ Ovulationshemmer ▶ Tubenligatur ▶ Stillen ▶ Progesteron

Unabhängige Prognosefaktoren

- ▶ Tumorstadium
- ▶ postoperativer Tumorrest
- ▶ Alter
- ▶ Allgemeinzustand
- ▶ histologischer Tumortyp (klarzellig, muzinös vs. serös-papillär)
- ▶ Tumorigradung

Fast drei Viertel der Fälle werden erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert, da keine charakteristischen Frühsymptome auftreten und bisher kein effektives Screening für Eierstockkrebs etabliert ist.

Klassische Spätsymptome sind:

- ▶ Zunahme des Leibesumfangs durch Aszites/Tumor
- ▶ Völlegefühl, Übelkeit
- ▶ Gewichtszunahme (Aszites), -verlust (Kachexie)
- ▶ Unterbauchbeschwerden
- ▶ Dyspnoe (bei Pleuraergüssen)
- ▶ Subileusbeschwerden, Diarrhö

Merke

Für das Ovarialkarzinom existieren bis dato keine etablierten Früherkennungsverfahren.

Der transvaginale Ultraschall hat für die Diagnostik den größten Stellenwert. Bei Vorliegen entsprechender sonografisch auffälliger Befunde kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ein maligner Ovarialbefund diagnostiziert werden.

Sonografische Malignitätskriterien von Ovarialtumoren:

- ▶ Tumorgroße (> 3–5 cm postmenopausal)
- ▶ papilläre oder solide Anteile in zystischen Raumforderungen

- ▶ irreguläre und dicke Zystenwand
- ▶ multiple Septierung
- ▶ heterogene Binnenechos
- ▶ Aszites

Die Vaginalsonografie kann durch eine Doppler-Sonografie ergänzt werden. Maligne Ovarialtumoren weisen meist aufgrund der Neoangiogenese eine gesteigerte Perfusion in soliden Arealen sowie ein charakteristisches Doppler-Muster auf.

Tipp für die Praxis

Auf keinen Fall dürfen transvaginale oder abdominale Punktionen zystischer Ovarialbefunde durchgeführt werden, da Tumorzellen intraperitoneal ausgesät werden könnten.

Die aktuelle Therapie des primären Ovarialkarzinoms besteht aus 2 Säulen:

- ▶ Operation und
- ▶ nachfolgende platinhaltige Chemotherapie.

Nur bei Stadium FIGO IA G1 kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

Ziel der operativen Therapie ist die möglichst vollständige Entfernung des Tumors (R0-Resektion), da der postoperative Tumorrest einer der wesentlichsten Prognosefaktoren darstellt. Dies gilt sowohl für frühe (I–IIA) als auch für fortgeschrittene Stadien (IIB–IV).

Die Standardchemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist die Kombination aus Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m² alle 3 Wochen.

Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte nur in Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Merke

Die vollständige Entfernung von möglichst allen makroskopisch sichtbaren Tumorgeweben schafft die Voraussetzung für eine bestmögliche Wirkung der Chemotherapie.

Step 1: Operative Therapie

Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I–IIA)

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ist nur bei ca. 30% der Ovarialkarzinom-Patientinnen die Erkrankung auf das kleine Becken begrenzt (Stadium I–IIA). Die Prognose in diesen Stadien ist bei optimaler Primärtherapie gut. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 65 und 90%.

Tipp für die Praxis

Eine Ruptur des Tumors sollte unter allen Umständen vermieden werden, da es zu einer Disseminierung von Tumorzellen kommen kann.

Auch in den frühen Stadien ist die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) bis zur V. renalis notwendig, da auch bei vermeintlichen T1-Tumoren in ca. 20–25% der Fälle ein Befall der Lymphknoten vorliegt (▶ **Abb. 1**).



Abb. 1 Situs nach kompletter paraaortaler Lymphonodektomie.

Merke

Ein inkomplettes Staging kann nicht durch die nachfolgende adjuvante Chemotherapie ausgeglichen werden.

Tipp für die Praxis

Falls ein Stadium FIGO IA, G1 vorliegt, ist bei bestehendem Kinderwunsch gegebenenfalls ein Fertilitätserhalt möglich unter der Voraussetzung eines optimalen chirurgischen Stagings.

Operationsschritte beim frühen Ovarialkarzinom

- ▶ Längsschnittlaparotomie
- ▶ multiple Peritonealbiopsien (Harnblase, Douglas, Peritoneum, parakolische Rinne, Zwerchfell)
- ▶ multiple Biopsien aus auffälligen Regionen
- ▶ Peritonealzytologie
- ▶ ausführliche Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- ▶ hohe Adnexektomie beidseits (Cave: Kapselruptur)
- ▶ Hysterektomie
- ▶ Omentektomie infrakolisch
- ▶ Appendektomie (falls muzinöser oder unklarer Tumortyp)
- ▶ pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zur V. renalis bei R0-Resektion

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV)

Im Rahmen der Operation sollte auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom möglichst eine R0-Resektion erreicht werden.

Tipp für die Praxis

Bei bis zu 30–50% aller Fälle sind auch Darmresektionen sowie weitere Oberbaucheingriffe (z. B. Splenektomie, Cholezystektomie, Pankreasteilresektion) notwendig, um eine Tumorfreiheit zu erreichen.

Es sollte im Fall einer peritonealen Tumorausssaat eine adäquate Deperitonealisierung durchgeführt werden und so eine makroskopische R0-Resektion bzw. eine maximale Tumorreduktion erreicht werden. Falls keine In-sano-Resektion erzielt werden kann, sollte dennoch die maximale Reduktion der Tumorlast angestrebt werden, da auch Patientinnen mit Tumorresten < 1 cm noch einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit Resttumor > 1 cm haben.

Merke

Die Größe des postoperativen Tumorrests gilt als wichtigster Prognosemarker und ist direkt proportional zum Gesamtüberleben.

Im Sinne des optimalen Tumordebulkings sollten auch vergrößerte pelvine und paraaortale Lymphknoten entfernt werden. In welcher Situation eine systemische komplette Lymphonodektomie durchgeführt werden soll, ist noch nicht abschließend geklärt. Die einzige bisherige prospektiv randomisierte Studie zur Lymphonodektomie konnte nur einen Benefit zugunsten des progressionsfreien Überlebens, aber nicht des Gesamtüberlebens aufzeigen.

Merke

Die aktuellen AGO-Leitlinien empfehlen derzeit eine systematische Lymphonodektomie bei kompletter Tumorresektion.

Step 2: Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie beim Ovarialkarzinom wurde im Rahmen von verschiedenen klinischen Studien evaluiert. Eine Metaanalyse aus 26 retrospektiven Studien konnte jedoch keinen klinischen Benefit zeigen bzw. ergab tendenziell eine Verschlechterung der Prognose. Aus diesem Grund ist die präoperative Chemotherapie nur bei solchen Patientinnen zu diskutieren, bei denen aufgrund folgender Kriterien keine optimale Tumorreduktion möglich ist (Abb. 2):

- ▶ ausgeprägte Peritonealkarzinose,
- ▶ Infiltration der Mesenterialwurzel oder
- ▶ ausgedehnter Befall des Dünndarms.

Bis dato wurden keine Auswahlkriterien prospektiv definiert, welche Patientinnen von einer neoadjuvanten Therapie gegenüber dem Standardvorgehen profitieren.

Step 3: Systemtherapie

Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I–IIA)

Alle Patientinnen mit dem FIGO-Stadium I–IIA außer Patientinnen mit FIGO-Stadium IA G1 sollten eine platinhaltige Chemotherapie erhalten. Basierend auf den aktuellen Leitlinien S2k der Kommission Ovar der AGO sollte eine platinhaltige Chemotherapie mit insgesamt 6 Zyklen erfolgen.

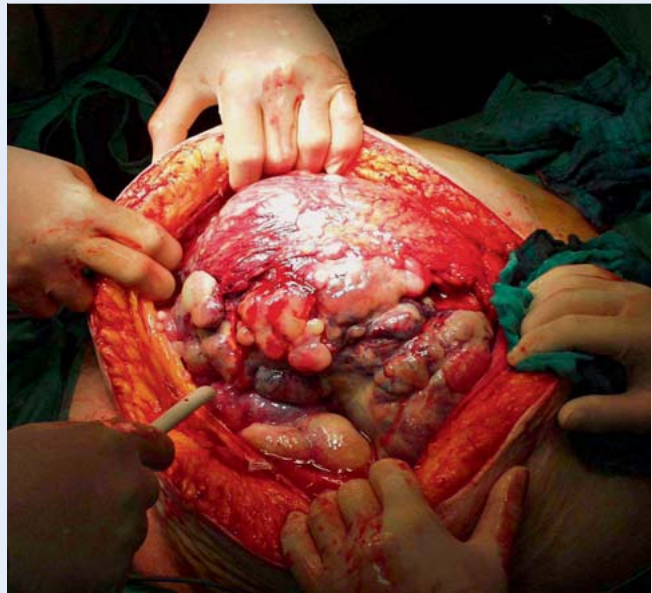


Abb. 2 Situs einer inoperablen Ovarialkarzinompatientin. Der Dick- und Dünndarm sind komplett mit dem Tumor verbacken.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV)

Weiterhin ist die Standardtherapie bei Patientinnen mit FIGO IIB–IV eine Therapie mit 6 Zyklen Carboplatin AUC5 und Taxol 175 mg/m² mit einem 3-wöchigen Intervall.

Zahlreiche Studien wurden bereits mit dem Ziel der Therapieoptimierung durchgeführt. Ansätze in Form einer Therapieverlängerung (> 6 Zyklen) oder einer Dosisescalation haben keinen therapeutischen Benefit gezeigt, führten allerdings zu einer Zunahme der Toxizitäten. Dies trifft auch für die Addition einer weiteren Substanz (3. Substanz) zur Standardtherapie (Carboplatin/Taxol) zu. Überprüft wurden hier therapeutische Ansätze wie die zusätzliche Gabe von Topotecan (AGO Ovar 7), Epirubicin im Rahmen der AGO-Ovar-5-Studie und auch Gemcitabin im Rahmen der AGO Ovar 9.

Erst der Einsatz antiangiogenetischer Substanzen (in Form des Antikörpers Bevacizumab), der im Rahmen von Studien beim primären Ovarialkarzinom eingesetzt wurde, hatte zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) geführt. Dies konnte im Rahmen von 2 prospektiv randomisierten Phase-III-Studien (GOG218/AGO Ovar 11/ICON 7) bestätigt werden.

Bei FIGO IIIB–IV ist somit der zusätzliche Einsatz von Bevacizumab in der Primärtherapie zu erwägen.

Zugelassen ist Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und als Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate in der Dosierung 15 mg/kg bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. Aktuell wird die Dauer der Bevacizumabtherapie (15 vs. 30 Monate) noch überprüft. Zu präferieren ist eine Therapie im Rahmen der Studie AGO Ovar 17. Das Studiendesign kann unter www.ago-ovar.de eingesehen werden.

Tab. 2 Nachsorgeintervalle beim Ovarialkarzinom.

Jahre nach Primärtherapie	Anamnese	klinische Untersuchung/ rektovaginale Palpation	Bildgebung Transvaginalsonografie	Mammografie
1–3	alle 3–4 Monate	alle 3–4 Monate	alle 3–4 Monate	jährlich
4–6	halbjährlich	halbjährlich	halbjährlich	jährlich
> 6	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich

Step 4: Intraoperative Chemotherapie

Der routinemäßige Einsatz der intraperitonealen Chemotherapie (IP) in der Primärsituation wird derzeit noch kritisch diskutiert. Daten aus Phase-II-Studien zeigen ein mögliches Absenken der Rezidivraten nach IP-Therapie um 10–20% gegenüber nicht behandelten Kontrollgruppen. Das Hauptproblem der IP liegt jedoch in ihrer ausgeprägten Toxizität sowie in katheterassoziierten Komplikationen. Bisher ist die IP nicht mit dem Standard Carboplatin/Taxol verglichen worden. Daher ist die IP derzeit auch nicht als Standard in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms anerkannt.

Step 5: Nachsorge

Nach Abschluss der Primärtherapie wird die Patientin in die Nachsorge überführt. Ziele der Nachsorge insbesondere beim Ovarialkarzinom sind:

- ▶ (Früh-)Erkennung des Rezidivs und Initiierung weiterführender Therapiemaßnahmen
- ▶ Erkennung und Behandlung therapiessoziierten Nebenwirkungen
- ▶ Lebensstilberatung und psychosoziale Beratung
- ▶ Rehabilitationsmaßnahmen

Nachsorgeuntersuchungen

Nach Abschluss der Primärtherapie sehen die Leitlinien der AGO-Organkommission Ovar bzw. die gynäkologischen Leitlinien im Rahmen der Nachsorge bei symptomfreien Patientinnen folgende Untersuchungen vor:

- ▶ regelmäßige sorgfältige Anamneseerhebung
- ▶ körperliche Untersuchung inkl. gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung
- ▶ rektale Untersuchung
- ▶ Vaginalsonografie

Die zeitlichen Intervalle sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Merke

Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern ist bei Beschwerdefreiheit nicht empfohlen.

Bei klinischer Symptomatik wird zusätzliche apparative und laborchemische Diagnostik empfohlen – je nach Beschwerden z. B.:

- ▶ Röntgenthorax
- ▶ Abdominalsonografie
- ▶ ggf. Durchführung einer Computertomografie
- ▶ Kernspinuntersuchung
- ▶ Tumormarkerkontrolle (CA 125, CEA, CA 19-9)

Tipp für die Praxis

Aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Mammakarzinomen bei Ovarialkarzinom-Patientinnen wird eine jährliche Mammadiagnostik (klinische Untersuchung, Mammografie und Mammasonografie) empfohlen.

98% der Patientinnen mit einer Rezidivkrankung können in der Nachsorge allein anhand einer ausführlichen Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Bestimmung des CA 125 identifiziert werden.

Überwiegend stellt sich eine Rezidivmanifestation als diffuse Peritonealkarzinose oder als zystische Formation im kleinen Becken dar. Fernmetastasen in einer Rezidivsituation sind v. a. in der Leber und der Lunge und etwas weniger häufig in Gehirn und Pleura zu finden.

Bei Patientinnen mit Rezidiv im kleinen Becken hat die vaginale Untersuchung im Vergleich zu Vaginalsonografie und Computertomografie die höchste Sensitivität. Zusätzliche bildgebende Verfahren erbringen keine weiteren klinisch relevanten Informationen und sollten daher nur vor etwaigen geplanten chirurgischen oder sonstigen therapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden.

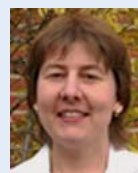
Merke

Das rezidivfreie Intervall nach abgeschlossener Primärtherapie ist entscheidend für das Vorgehen in der Rezidivsituation.

Ist das rezidivfreie Intervall länger als 6 Monate, gelten die Patientinnen als platinresistent. Eine Re-Induktion mit einer platinhaltigen Chemotherapie ist möglich. Bei lokalisiertem Rezidiv sollte eine operative Sanierung durchgeführt werden.

Bei platinrefraktären Patientinnen (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten) ist die Prognose in der Regel ungünstig. Mögliche Therapieoptionen sind eine Systemtherapie mit Topotecan, pegylierem Doxorubicin oder einem Taxan (falls noch nicht verabreicht).

Literatur bei den Autoren.



Korrespondenz

Prof. Dr. Tanja Natascha Fehm
Frauenklinik Universitätsklinikum Düsseldorf
tanja.fehm@med.uni-duesseldorf.de