

# Therapie des Ovarialkarzinoms – State of the Art

Unter dem Begriff „Ovarialkarzinom“ wird eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren zusammengefasst, die sich in Ätiologie, Pathogenese, Prognose, Pathologie und Molekularpathologie unterscheiden – mit Konsequenzen auch für die Therapie. Der aktuelle DFP-Artikel stellt die FIGO-Klassifikation von 2014 und aktuelle Therapieprinzipien dar.

Von Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph Grimm

## Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist das achthäufigste Karzinom der Frau und macht ca. 3,5 Prozent der Tumore in der weiblichen Bevölkerung aus. 2012 erkrankten 635 Frauen in Österreich und 511 starben daran. Die altersstandardisierten Raten wiesen rund neun Neuerkrankungen und fünf Sterbefälle je 100.000 Frauen der Bevölkerung aus. Das ergibt für jede Frau ein kumulatives Lebenszeitrisko von etwa einem Prozent, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Am Jahresende 2012 waren 6.409 Frauen mit der Diagnose Eierstockkrebs am Leben. Bei rund der Hälfte aller betroffenen Frauen wurde die Diagnose vor zehn oder mehr Jahren gestellt (3.392 Frauen).

Gegenüber dem Jahr 1990 sind bis 2012 sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität deutlich zurückgegangen (von 14,3 auf 8,5 bzw. von 8,9 auf 5,4 pro 100.000 Frauen). Der Rückgang in der Inzidenz des Ovarialkarzinoms ist durch den breiten Einsatz der Pille zu erklären. Die Pilleneinnahme über mindestens fünf Jahre reduziert das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, um etwa 30 Prozent.

## Risikofaktoren

Das Risiko einer Erkrankung steigt mit dem Alter an. Ernährungsfaktoren (Übergewicht und Bewegungsmangel) sowie Nulliparität erhöhen das Risiko. Für bestimmte histologische Subtypen des Ovarialkarzinoms kann das Erkrankungsrisiko durch das Vorliegen einer Endometriose erhöht werden. Darüber hinaus liegen bei ca. 15 Prozent der Ovarialkarzinome genetische Risikofaktoren vor. Dies sind einerseits BRCA1/2-Mutationen und auf der anderen Seite das HNPCC (hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom) oder Lynch-Syndrom. Frauen mit einer BRCA1-Mutation weisen ein 15- bis 55-prozentiges Lebenszeitrisko für ein Ovarialkarzinom auf. Bei Frauen mit einer BRCA2-Mutation liegt dieses Risiko bei etwa 25 Prozent. Liegt bei einer Frau das HNPCC- bzw. Lynch-Syndrom vor, liegt das Lebenszeitrisko für ein Ovarialkarzinom bei ca. 3 bis 15 Prozent.

**Aufgrund des hohen Prozentsatzes an BRCA-assoziierten Ovarialkarzinomen wurde ein rezentes Statement der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) veröffentlicht, in der die genetische Beratung mit BRCA-Testung für al-**

**le Frauen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom empfohlen wird.** Dies basiert auf der Tatsache, dass das Vorliegen einer BRCA-Mutation eine Implikation für die Familie hat als auch für die weitere Therapie der Patientin selbst haben kann.

### Risikofaktoren

- Lebensalter
- hereditäre Faktoren (BRCA1/2-Mutation, Lynch-Syndrom)
- Infertilität/Nulliparität
- frühe Menarche/späte Menopause
- Endometriose

### Protektive Faktoren

- Multiparität/Stillen
- Einnahme von oralen Kontrazeptiva
- Tubenligatur/Tubektomie

## Früherkennung

Für das Ovarialkarzinom gibt es auch heute noch kein etabliertes Früherkennungsprogramm und keine wissenschaftlich evaluierte Methode zur Früherkennung, die mit einer Reduktion der Mortalität verbunden wäre. Vaginosonographie, klinische Untersuchung und Bestimmung des CA-125-Serumwertes sind die Methoden, die in klinischen Studien derzeit untersucht werden. Zum heutigen Tag gibt es jedoch noch keinen ausreichend sicheren Hinweis, dass damit die Sterblichkeit beim Ovarialkarzinom tatsächlich reduziert werden kann. Der Anteil falsch positiver Befunde einerseits und die fehlende Sensitivität andererseits sind die zentralen Probleme.

**Es muss zum heutigen Zeitpunkt ausdrücklich davor gewarnt werden, den Tumormarker CA-125 bei asymptomatischen Frauen zum Zweck der Früherkennung bestimmen zu lassen** (siehe auch unten). Ein falsch positiver Befund, wie er bei Menstruation, Uterus myomatosus, Entzündungen, Lebererkrankungen, Endometriose oder Schwangerschaft vorkommen kann, führt zu großer Verunsicherung und oft auch zu unnötigen invasiven Eingriffen bis hin zur Entfernung gesunder Organe.



## Symptome

Das Ovarialkarzinom wird auch heute noch in 70 Prozent der Fälle im fortgeschrittenen Stadium III oder IV diagnostiziert. Mehr als 90 Prozent der bösartigen Ovarialtumore entfallen auf das epitheliale Ovarialkarzinom. Es breitet sich vorwiegend im Bauchraum aus und befällt vor allem das Peritoneum sowie die retroperitonealen Lymphknoten. In selteneren Fällen können auch Leber- oder Lungenmetastasen, in sehr seltenen Fällen Hirnmetastasen vorkommen. Eine Carcinosis pleurae mit Pleuraerguss und auch eine Carcinosis peritonei mit Aszitesbildung kommen relativ häufig vor. Die typischen Spätsymptome des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind abdominelle Schmerzen, Bauchumfangzunahme, Völlegefühl, Blähungen, die Zunahme der Miktionsfrequenz oder Dyspnoe. **Frauen über 50 Jahre sollten bei Auftreten dieser uncharakteristischen Symptome, insbesondere wenn diese kombiniert auftreten, weitergehend untersucht werden.** Eine gynäkologische Untersuchung und die transvaginale Sonographie als erste abklärende Maßnahmen sind in diesen Fällen angezeigt. Die intraoperative Zufallsdiagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms kommt sehr selten vor. Bei unklaren Befunden eignet

sich die weitere Abklärung mittels CT Thorax/Abdomen und ggf. die zytologische Diagnose mittels Punktion eines Aszites oder Pleuraergusses. In bestimmten Fällen kann auch eine diagnostische Laparoskopie zur histologischen Sicherung notwendig sein. Hierbei sollte auf jeden Fall auch gleich die Tumorverteilung und die Möglichkeit für eine Kompletresektion eingeschätzt und beschrieben werden. Dafür ist eine exakte Inspektion des Bauchraumes und vor allem des Oberbauchs mit den Diaphragmakuppen und dem Peritoneum parietale notwendig. In weiterer Folge sollte die Patientin an ein gynäkologisches Zentrum zur primären operativen Therapie überwiesen werden.

## Neue Klassifikation

Unter dem Begriff „Ovarialkarzinom“ wird eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren zusammengefasst, die sich in Ätiologie, Pathogenese, Prognose, Pathologie und Molekularpathologie unterscheiden. Entsprechend wurde die FIGO-Klassifikation überarbeitet und 2014 veröffentlicht.

Etwa 90 Prozent aller malignen Tumore der Ovarien, Tuben und des Peritoneums sind epitheliale Tumore (Karzinome). Seröse

## FIGO-Stadien (2014)

### Stadium I: Tumor begrenzt auf Ovarien oder Eileiter

- IA ein Ovar oder Eileiter
- IB beide Ovarien oder Eileiter, ohne Kapselruptur
- IC ein oder beide Ovarien oder Eileiter mit
  - IC1 intraoperativer Kapselruptur
  - IC2 präoperativer Kapselruptur oder Tumorgewebe auf der Oberfläche von Ovar oder Eileiter
  - IC3 maligne Zellen in Spülung/Aszites

### Stadium II: Ausbreitung im Becken oder primär peritoneales Karzinom

- IIA Ausbreitung und/oder Implantation auf Uterus, Tube(n) oder Ovar(ien)
- IIB Ausbreitung auf andere Beckengewebe

### Stadium III: Tumor in einem oder beiden Ovarien oder Tube(n) oder primär peritoneales Karzinom mit Metastasen außerhalb des Beckens und/oder retroperitonealen Lymphknotenmetastasen

- IIIA1 nur retroperitoneale Lymphknoten betroffen
  - IIIA1(i) Metastasen  $\leq 10$ mm
  - IIIA1(ii) Metastasen  $> 10$ mm
- IIIA2 mikroskopische extrapelvine peritoneale Metastasen mit oder ohne positive retroperitoneale Lymphknoten
- IIIB makroskopisch sichtbare peritoneale Metastasen im Becken bis zu 2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (inklusive Leber- und Milzkapsel, aber exklusive Parenchymmetastasen)
- IIIC makroskopisch sichtbare peritoneale Metastasen im Becken über 2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (inklusive Leber- und Milzkapsel, aber exklusive Parenchymmetastasen)

### Stadium IV Fernmetastasen (mehr als peritoneale Metastasen)

- IVA Pleuraerguss mit positiver Zytologie
- IVB Parenchymmetastasen und Metastasen in extra-abdominellen Organen (inklusive inguinale und extra-abdominelle Lymphknoten)

Karzinome sind die häufigsten Tumore und werden in zwei pathologisch und prognostisch unterschiedliche Gruppen eingeteilt: in High-Grade- und Low-Grade-Karzinome. Low-Grade-seröse Karzinome entwickeln sich aus benignen Zystadenomen über seröse Borderlinetumore. Die Entstehung der High-Grade-Karzinome wird derzeit intensiv beforscht, und es gibt Hinweise, dass sich diese Karzinome aus Vorläuferläsionen der Tube entwickeln dürften. Diese Vorläuferläsionen der Tube werden STICs (Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas) genannt. Während Low-Grade-Karzinome mit Mutationen von KRAS, BRAF, PIK3CA, CTNNB1 und PP2R1A assoziiert sind, sind für High-Grade-Karzinome TP53-Mutationen und BRCA-Mutationen oder -Methylierungen typisch.

Weiters gibt es endometrioides und klarzellige Karzinome (je ca. 10%), die zu einem gewissen Teil aus einer Endometriose entstehen

## Histologische Tumortypen

### Epitheliales Ovarialkarzinom

Seröses Ovarialkarzinom (SC)	75%
High Grade (HGSC)	70%
Low Grade (LGSC)	5%
Endometrioides Ovarialkarzinom (EC)	10%
Klarzelliges Ovarialkarzinom (CCC)	10%
Muzinöses Ovarialkarzinom (MC)	3%
Seromuzinöses Ovarialkarzinom	
Maligne Brenner-Tumore	
Undifferenzierte Karzinome	

### Borderlinetumore

Seröser Borderlinetumor (SBOT)	55%
Gewöhnlicher SBOT	50%
Mikropapillärer SBOT	5%
Muzinöser Borderlinetumor (MBOT)	40–45%
Endometrioider Borderlinetumor (EBOT)	selten
Zystischer Borderlinetumor (CBOT)	selten

dürften. Selten kommen muzinöse Karzinome vor (ca. 3%), die typische Charakteristika des gastrointestinalen Traktes aufweisen und zeitweise sehr schwierig von Tumoren eben diesen Ursprungs zu differenzieren sind.

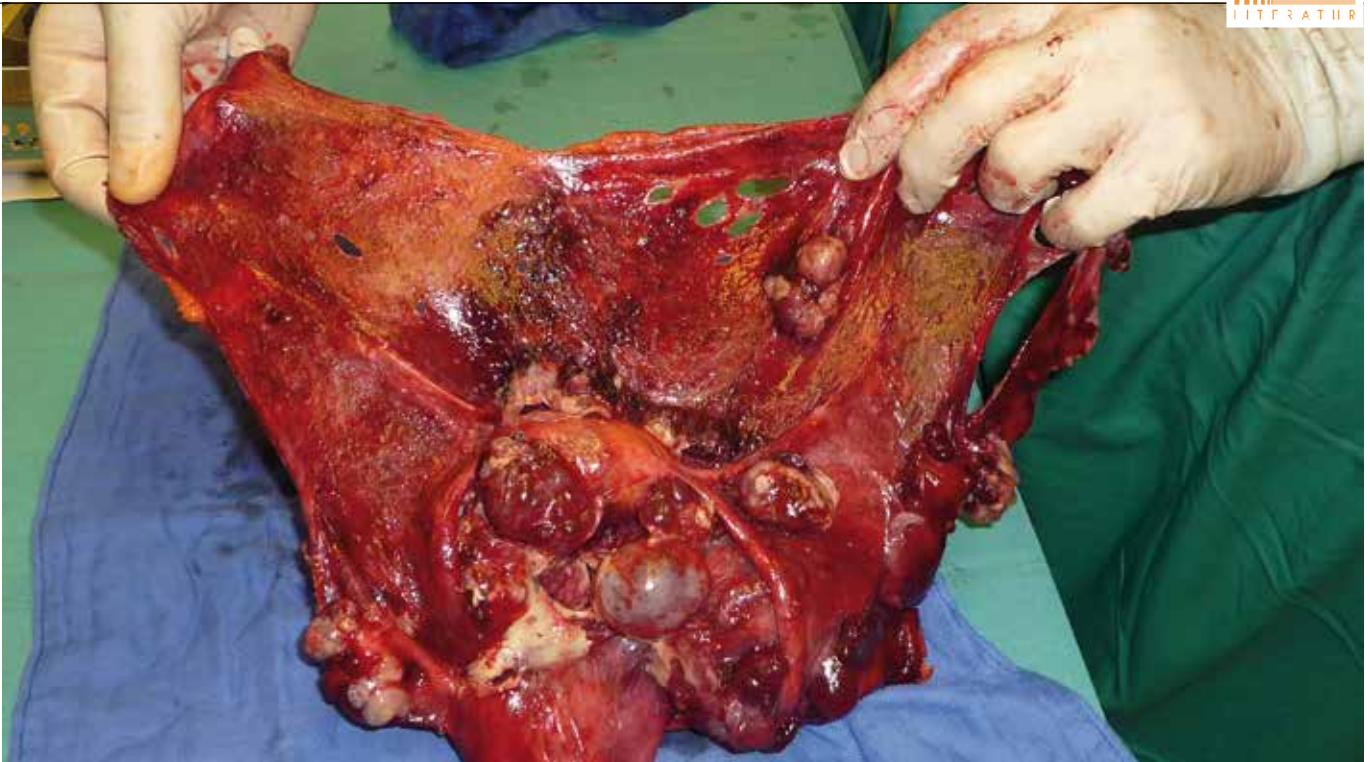
Bedeutsam ist neben dem histologischen Subtyp (HGSC, LGSC, EC, CC, MC oder „anderes“ bzw. „unklassifizierbar“) auch den Ursprung des Primärtumors festzustellen bzw. im Befund festzuhalten (OV für Ovarien, FT für die Eileiter, P für Peritoneum bzw. X, wenn der Ursprung nicht festgestellt werden kann).

## Primärtherapie

**Wie bei kaum einer anderen bösartigen Erkrankung ist beim Ovarialkarzinom der weitere Krankheitsverlauf von der Radikalität der primär operativen Therapie abhängig.** Diese primär operative Therapie erfordert ein interdisziplinäres und spezialisiertes Team mit gynäkologisch erfahrenen Operateuren, Chirurgen und Urologen, die auch eine entsprechende intensivmedizinische Infrastruktur verfügbar haben müssen. Es ist daher bei klinischem Verdacht eine zentrale Forderung, betroffene Frauen an ein gynäkologisches Zentrum zu überweisen. Die jährliche Statistik eines seit dem Jahr 1999 durchgeführten Qualitätssicherungsprogramms der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zeigt, dass die geforderte Überweisung an gynäkologische Zentren bis heute noch nicht ausreichend erfolgt. So wurden im Jahr 2006 mehr als die Hälfte aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Abteilungen operiert, die weniger als einen Fall pro Monat operieren.

**Präoperative Abklärung.** Entscheidend bei einer radikalen Operation wegen eines Ovarialkarzinoms ist die komplette Resektion des Tumors. Daher sollte einerseits die Operabilität der Patientin (Ernährungszustand, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, ...), andererseits das Tumorausmaß (Symptomatik, CT Thorax/Abdomen, Pleuraerguss, Aszitesmenge, Hinweise für Fernmetastasen,





...) bestmöglich präoperativ abgeklärt werden. Gegebenenfalls kann hierfür eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt werden. Hierbei sollte standardisiert das gesamte Abdomen inspiziert und mittels eines Scoring-Systems die Tumorverteilung beschrieben werden, um eine möglichst präzise Wahrscheinlichkeit für eine Komplettresektion angeben zu können.

Danach sollte die Einteilung in primäre Operation bzw. neoadjuvante Chemotherapie erfolgen. Die Rate an neoadjuvanter Chemotherapie liegt in großen Zentren zwischen 5 bis 30 Prozent. Wird eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, sollte die Patientin nach drei Zyklen reevaluiert werden, ob nun eine Intervalloperation durchgeführt werden kann. Dies richtet sich nach dem Ansprechen des Tumors und der Operabilität der Patientin.

**Operative Therapie.** Im Frühstadium, wenn das Ovarialkarzinom auf die Ovarien oder das kleine Becken beschränkt ist, wird die vollständige Entfernung des inneren Genitales, des Omentums, der retroperitonealen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, eine (Spül-)Zytologie, Resektion aller makroskopischen Auffälligkeiten, sorgfältige Inspektion des Oberbauchs und die Entnahme von Peritonealbiopsien gefordert. Die korrekte Klassifikation eines FIGO Stadium I kann für die Patientin zur Folge haben, dass keine adjuvante Chemotherapie erforderlich ist. Umso verhängnisvoller ist eine irrtümliche FIGO-I-Klassifikation durch eine mangelhafte Primäroperation. **In seltenen Fällen kann bei hoch differenziertem unilateralem Karzinom im Stadium Ia (Tumor auf das Ovar beschränkt) und Kinderwunsch auch ein organerhaltendes Vorgehen bezogen auf den Uterus und das andere Ovar gewählt werden.** Dies stellen jedoch sehr seltene Ausnahmefälle dar, die eine exakte Aufklärung der Patientin und eine entsprechend sorgfältige Operation erfordern (siehe Therapiealgorithmus).

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist das Ziel der Primäroperation die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorabsiedelungen (optimales Tumordebulking). Da sich das

## Therapiealgorithmus der Primärtherapie

Stadium	Operativer Eingriff
FIGO IA–IC	Bilaterale Adnexextirpation und totale Hysterektomie und komplette Stagingoperation oder <b>bei Wunsch nach Fertilitätserhalt:</b> Explorativlaparotomie, Laparoskopie und unilaterale Adnexextirpation (Stadium IA oder IC) und komplette Stagingoperation
FIGO II–IV	Explorativlaparotomie und zytoreduktive Operation (Ziel R0-Resektion) oder <b>bei nicht resektablem Tumor oder hohem Operationsrisiko:</b> i.v. neoadjuvante Chemotherapie Taxan/Carboplatin und Interventionsdebulking
Postop. Staging	Adjuvante Therapie
FIGO IA, G1	Observanz <sup>1</sup>
FIGO IA, G2	Observanz <sup>1</sup> oder
FIGO IB, G1–2	Taxan/Carboplatin i.v. 3–6 Zyklen
FIGO IA–IB, G3	Taxan/Carboplatin i.v. 6 Zyklen
FIGO IC	Klarzellige Histologie
FIGO II–IV	Taxan/Carboplatin i.v. 6 Zyklen oder
Ab FIGO IIIB	Taxan/Carboplatin i.v. 6 Zyklen und Bevacizumab 18 Zyklen <sup>2</sup> oder Intraperitoneale Chemotherapie plus Taxan/Carboplatin i.v. 6 Zyklen <sup>2</sup> und/oder Teilnahme an einer klinischen Studie

<sup>1</sup> Voraussetzung: komplettes Staging und kein Tumorrest, <sup>2</sup> Stadium III optimales Debulking mit Tumorrest <1cm

Ovarialkarzinom im gesamten Bauchraum ausbreitet, erfordert dies oft eine vollständige Entfernung des inneren Genitales inklusive des Peritoneums aus dem kleinen Becken, Entfernung des Peritonealüberzuges des Diaphragmas, die Netzresektion am Magen, mitunter eine Milzresektion, eine Resektion einzelner Lebermetastasen, öfter auch eine tiefe Rektumresektion und auch eine Resektion befallener Darmanteile sowie die Entfernung pelviner und paraaortaler Lymphknoten – wenn es gelingt, alle übrigen makroskopischen Tumorabsiedelungen zu entfernen. Die Größe dieser Eingriffe erfordert vor allem eine hohe interdisziplinäre operative Expertise und zumeist eine intensive interdisziplinäre Nachbetreuung.

**Borderline-Tumore** stellen eine Sonderform bzw. Vorstufe des Ovarialkarzinoms mit einem sehr geringen Risiko einer systemischen Metastasierung dar. Bei Borderlinetumoren stellt die Komplettresektion den zentralen Punkt der Therapie dar. Auch bei Borderlinetumoren soll eine Hysterektomie, beidseitige Adnexektomie, (Spül-)Zytologie, Omentektomie, Entnahme von Peritonealbiopsien, Appendektomie, Inspektion des Oberbauchs und Resektion aller makroskopischen Auffälligkeiten erfolgen. Bei ausgeprägtem Kinderwunsch kann eine fertilitätserhaltende Operation durchgeführt werden. Der Patientin ist laut Leitlinien eine Komplettierungsoperation nach abgeschlossener Familienplanung zu empfehlen.

Patientinnen mit einem Borderlinetumor erhalten keine weitere adjuvante Chemotherapie. **Der histologische Befund eines Borderlinetumors sollte allerdings großzügig von einem Referenzpathologen begutachtet werden**, da sich in der bislang größten Studie zu dieser Frage eine Fünf-Prozent-Rate zeigte, in der ein Ovarialkarzinom fälschlicherweise als Borderlinetumor klassifiziert wurde.

## Primäre (Adjuvante) Chemotherapie

Das epitheliale Ovarialkarzinom wird heute **in nahezu allen Fällen chemotherapeutisch nachbehandelt (siehe Therapiealgorithmus)** – ausgenommen ist nur das hoch differenzierte Ovarialkarzinom (Grading 1) in FIGO Stadium IA und Differenzierungsgrad 1/2. Diese Patientinnen haben auch ohne Nachbehandlung eine sehr gute Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von weit mehr als 90 Prozent. Voraussetzung ist ein adäquates operatives Staging. Alle anderen Frauen sollten einer chemotherapeutischen Nachbehandlung unterzogen werden.

**Seit fünfzehn Jahren besteht die Standardtherapie aus einer Kombination von Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> i.v. mit Carboplatin AUC 5 oder 6 i.v. alle drei Wochen.** Die Therapie wird für insgesamt sechs Zyklen gegeben.

Die Hauptnebenwirkungen dieser Therapiekombination sind die Neurotoxizität durch Paclitaxel, die in mehr als 40 Prozent auftritt und mitunter auch eine bleibende Schädigung der Sensibilität verursachen kann, Haarverlust und die typischen Blutbildveränderungen einer Chemotherapie, die sich jedoch nach

## Bevacizumab-Addition in der Erstlinientherapie

	GOG-0218	ICON7	ROSiA
Phase	III	III	IV
Anzahl	1.873	1.528	1.021
Bev-Erhaltung, n	623	470	1.021
FIGO-Stadium, Grad und Histologie-Kriterien	III/IV	I/IIA u. Klarzellkarzinom oder Grad-3-Tumor; IIB-IV	IIBIV; I/IIA und Grad-3-Tumor; Karzinosarkom, Klarzellkarzinom
Studienarme	3-armig	2-armig	1-armig
Carboplatin/Paclitaxel-Zyklen	6	1–6	4–8
Bev-Therapie, Zyklen/Mo	Bis zur Progression oder		
	21/15	18/12	36/24
Bev-Dosis, mg/kg	15	7,5	15 oder 7,5
PFS, Monate	18,2	19,3	25,5
HR (95% CI) vs. Chemotherapie	0,62 (0,52–0,75)	0,86 (0,75–0,98)	–

Bev=Bevacizumab; FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics;

Quellen: Burger RA et al.; *Gynecol Oncol* 2013; 131(1): 21–6; Perren TJ et al.; *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96; Colombo N et al.; *ESGO* 2015; Oral Presentation OB02

Abschluss der Behandlung wieder zurückbilden. Alternativ zu Paclitaxel kann Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>) eingesetzt werden, das eine ähnliche Wirksamkeit, aber eine andere Gewichtung der Nebenwirkungen aufweist (reduzierte Neurotoxizität jedoch höhere Hämatoxizität).

**Angiogenesehemmung.** Eine Neuentwicklung zeigte sich in der Kombination dieser platinhaltigen Kombinationschemotherapie mit einem Angiogenese-Inhibitor (Bevacizumab). Die diesbezüglich erste Studie GOG-0218 wurde 2010 beim Jahresmeeting der American Society of Clinical Oncology in Chicago präsentiert. In dieser prospektiv plazebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Standardtherapie mit Paclitaxel/Carboplatin (Arm A) einer Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin plus Bevacizumab (Arm B) sowie einer Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin plus Bevacizumab und anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab alle drei Wochen für weitere 18 Zyklen (Arm C) gegenüber gestellt. Dabei zeigte sich für Arm C ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit 14,1 Monaten gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Paclitaxel/Carboplatin mit 10,3 Monaten (siehe Tabelle). In einer weiteren Studie (ICON7) wurden ähnliche Ergebnisse bei einer niedrigeren Dosierung von Bevacizumab (7,5mg/kg KG q21d) gefunden. In exploratorischen Post-hoc-Analysen zeigte sich ein Benefit der Bevacizumab-Therapie insbesondere bei Patientinnen mit Risikofaktoren wie FIGO Stadium IV und/oder postoperativem Tumorrest.

Die Nebenwirkungen infolge der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab waren gering. Durch die Zugabe von Bevacizumab kam es signifikant öfter zu Hypertonie, die jedoch zumeist medikamentös gut einstellbar war. Des Weiteren zeigten sich mit niedrigerer Prä-

## Nachsorgeintervalle

Untersuchung	1.–3. Jahr	4.–5. Jahr	6.–10. Jahr
<b>Anamnese:</b> Schmerzen, GI-Trakt, Miktion, ECOG-Performance Status, ...	3-monatlich	6-monatlich	jährlich
<b>Genetische Beratung</b>	bei jeder Kontrolle anbieten		
<b>Klinische Untersuchung:</b> • Abdomen • Inguinale und zervikale Lymphknoten • Spiegeluntersuchung • Bimanuelle vaginale und rektale Palpation	3-monatlich	6-monatlich	jährlich
<b>Zytologie:</b> Scheidenblindsack	jährlich	jährlich	jährlich
<b>Tumormarker:</b> CA 125, CEA, CA 19-9	nur wenn prätherapeutisch erhöht und nach Aufklärung und Rücksprache mit der Patientin		
<b>Vaginal-Ultraschall</b>	bei jeder klinischen Untersuchung		
<b>CT Thorax/Abdomen</b>	bei klinischem Verdacht/erhöhtem Tumormarker, bzw. einmal jährlich		
<b>Mammographie</b>	Basismammographie, dann entsprechend dem österreichischen Brustkrebsfrüherkennungsprogramm		
<b>Sonstige Bildgebung:</b> PET/CT, MRT	bei klinischem Verdacht/erhöhtem Tumormarker		

valenz thromboembolische Komplikationen, Proteinurie und Darmperforationen. **Die Gabe von Bevacizumab (15mg/kg KG q21d) ist für Frauen mit epithelalem Ovarialkarzinom FIGO Stadium IIIB–IV in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel für einen maximalen Behandlungszeitraum von 15 Monaten zugelassen.**

**Intraperitoneale Chemotherapie.** Seit einigen Jahren wird auch die intraperitoneale Chemotherapie diskutiert und klinisch eingesetzt. Die Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien weisen auf einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die intraperitoneale Chemotherapie gegenüber der systemischen

Chemotherapie hin. In der rezentesten Studie, in der auch Bevacizumab verabreicht wurde, konnte jedoch kein Vorteil der intraperitonealen Chemotherapie gezeigt werden (GOG-252).

## Nachsorge

Die Art der Nachsorge beim Ovarialkarzinom wird durchaus kontrovers diskutiert. Patientinnen sollten regelmäßig nach abgeschlossener Primärtherapie an einer gynäkologischen Nachsorge teilnehmen, um auf ein Rezidiv hinweisende Symptome zu erfassen. Die umstrittenste Untersuchung in der Nachsorge ist die regelmäßige Bestimmung von CA-125 bei asymptomatischen Patientinnen. 2010 zeigte eine Studie, dass der häufig eingesetzte Tumormarker CA-125 bei asymptomatischen Patientinnen keine Verlängerung der Lebenszeit bringt, jedoch die Anzahl der Rezidivtherapien erhöht, da früher mit einer Rezidivtherapie begonnen wird (*Rustin et al., 2010*).

Bei symptomatischen Patientinnen kann eine weiterführende bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Dabei zeigt das PET/

CT eine etwas höhere Sensitivität als das CT und MRT und kann somit insbesondere bei unauffälligem CT oder MRT eingesetzt werden. Es gibt jedoch keinen Hinweis für eine Überlebensverlängerung durch den Einsatz bildgebender Diagnostik. Da die Rezidivsituation beim Ovarialkarzinom typischerweise keine kurative Situation darstellt, in der langfristige therapiefreie Intervalle und eine möglichst hohe Lebensqualität im Vordergrund stehen, ist eine frühzeitige Anbindung an ein palliativmedizinisches Netzwerk sinnvoll.

Die Entscheidung über den Beginn und die Art einer Rezidivtherapie sollte immer interdisziplinär im Rahmen eines Tumorboards und unter Einbeziehung der Wünsche der Patientin erfolgen.

## Informationen für Ihre Patientin

- Informationen, Beratung und Service wie z.B. eine Betroffenen- und eine Ärzte-Hotline bietet die **österreichische Selbsthilfegruppe Ovarialkarzinom „Ovarcome“** ([www.ovarcome.at](http://www.ovarcome.at))



- Informationsmaterial zum Thema Ovarialkarzinom bietet die **Deutsche Krebshilfe im Rahmen ihrer „Die blauen Ratgeber“**. Sie können als PDF heruntergeladen werden oder als Druckexemplar bestellt werden über die Seite „Wir informieren“ unter [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)



- Zum Thema „Eierstockkrebs und BRCA-Mutationen“ informiert eine Broschüre, die auf [www.brustgenberatung.at](http://www.brustgenberatung.at) (unter Informationen) angefordert werden kann.



## Rezidivtherapie

### Operative Therapie

Es gibt bislang einen prospektiv validierten prädiktiven Score der AGO Deutschland zur Identifikation von Patientinnen, die sehr wahrscheinlich erfolgreich komplett tumorfrei operiert werden können (DESKTOP II Studie). Validierungsstudien zeigten, dass dieser Score zwar sehr präzise Patientinnen identifizieren dürfte, die erfolgreich komplett tumorfrei operiert werden können (hoher positiver Vorhersagewert von >80%), jedoch eine beträchtliche falsch negativ Rate aufweist (in Validierungsstudien bis zu 70%). Eine prospektiv randomisiert-kontrollierte Studie zur operativen Rezidivtherapie befindet sich derzeit in der Auswertung (DESKTOP III Studie [NCT01166737]).

**Bedingungen für eine Rezidivoperation stellen ein guter Allgemeinzustand, makroskopische Komplettresektion bei der Primär-OP, Aszites <500mL, platinsensibles Rezidiv und Wunsch der Patientin dar.** Eine Ausnahme stellt die Indikation zur Palliativ-

operation bei ausgeprägter Symptomatik der Patientin dar. Hierbei ist sowohl die Indikation als auch das Ziel der Operation grundlegend anders als bei der Rezidivoperation des platinsensiblen Rezidivs.

### Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach dem Abstand der letzten Therapie, der Art der bislang verabreichten Therapien, dem Allgemeinzustand der Patientin, den Symptomen und dem Behandlungswunsch (siehe Tabellen).

**Im Rahmen eines platinsensiblen Rezidivs** ist darüber hinaus die Information über den BRCA-Mutationsstatus ein wesentliches Kriterium. In einer Phase-II-Studie zeigte sich eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Intervalls bei Frauen mit einem platinsensiblen Rezidiv nach Ansprechen auf eine platinhaltige Kombinationschemotherapie durch die Gabe einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib) nach abgeschlossener Chemotherapie. Der Unterschied war in der Gruppe von Frauen mit einer BRCA-Mutation besonders ausgeprägt.

Daher erfolgte die Zulassung für folgende Patientinnen:

1. nachgewiesene BRCA-Mutation in der Keimbahn und/oder im Tumorgewebe,
2. platinsensibles Rezidiv (>6 Monate),
3. High-Grade-seröses epitheliales Ovarialkarzinom (G2/G3),
4. zumindest partielles Ansprechen auf eine platin-basierte Chemotherapie.

Die Verabreichung von Olaparib erfolgt oral (2x 400mg täglich). Die wichtigsten Nebenwirkungen dieser Therapie sind Nausea, Emesis, Hämatoxizität und in seltenen Fällen eine Pneumonitis. Sollte bei der Patientin keine BRCA-Mutation vorliegen, ist entscheidend, ob die Patientin für eine Bevacizumab-Therapie infrage kommt. Sollte dies möglich sein, gibt es eine Phase-III-Studie, die einen PFS-Vorteil für eine Therapie mit Carboplatin/Gemcitabin in Kombination mit Bevacizumab zeigte (OCEANS-Studie).

Wenn eine Bevacizumab-Therapie nicht möglich ist, wird typischerweise eine platinhaltige Kombinationschemotherapie (Carboplatin/Gemcitabin, Carboplatin/Paclitaxel oder Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin) verabreicht. In ausgewählten Fällen kann – insbesondere bei Frauen mit einem platinfreien Intervall von sechs bis zwölf Monaten und wenn Kontraindikationen für andere Chemotherapien vorliegen – eine Therapie mit Trabectedin/pegyliertem liposomalem Doxorubicin durchgeführt werden.

**In der Behandlung des platinresistenten bzw. -refraktären Rezidivs** gilt es ebenfalls abzuklären, ob die Patientin für eine Bevacizumab-Therapie infrage kommt. Bei diesem Patientinnenkollektiv muss allerdings immer eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen, da in diesen Situationen der palliative Aspekt der Behandlung und die größtmögliche Lebensqualität zunehmend an Bedeutung gewinnen. Die Kombination mit Bevacizumab zeigte in der AURELIA-Studie einen PFS-Vorteil und führte insbesondere bei Patientinnen mit Aszites oder Pleuraergüssen zu einer raschen Reduktion der Flüssigkeitsmengen.

### Definition des therapiefreien Intervalls

Platinrefraktär	Progression unter oder innerhalb von vier Wochen nach letzter Platintherapie
Platinresistent	Progression bzw. Rezidiv vier Wochen bis sechs Monate nach letztem Zyklus Platintherapie
Platinsensibel	Progression bzw. Rezidiv mehr als 6 Monate nach dem letzten Zyklus Platintherapie

### Informationen zur Therapieentscheidung

- **Operative Vortherapie(n):** Art, Ausmaß, postoperativer Tumorrest
- **Medikamentöse Vortherapie(n):** Art, Anzahl, Dauer und Abstand zwischen den bisherigen medikamentösen Therapien
- **Dauer des letzten therapiefreien Intervalls**
- **Symptomatik:** Nausea, Emesis, Obstipation, Diarrhoe, Pleuraerguss, Aszites, Dyspnoe, Thrombose, ...
- **Nebenwirkungen:** während der bisherigen Therapien, derzeit bestehende Nebenwirkungen
- **Ziel der Therapie:** Lebensverlängerung, Verlängerung des rezidivfreien Intervalls, Lebensqualität, palliative Situation, Symptomkontrolle
- **Histologischer Typ**
- **BRCA-Mutationsstatus** (sowohl in der Keimbahn als auch im Tumorgewebe)
- **Komorbiditäten/Allergien**
- **Allgemeinzustand der Patientin** (ECOG-Performance-Status oder Karnofsky-Index)
- **Möglichkeiten zur Teilnahme an klinischer Studie**

Daher ergeben sich folgende Optionen:

Monotherapie mit

- z.B. pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder
- Topotecan oder
- Paclitaxel wöchentlich, jeweils kombiniert mit Bevacizumab.

Bei Kontraindikationen gegen oder Vortherapie mit Bevacizumab:

Monotherapie mit

- z.B. pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder
- Topotecan oder
- Paclitaxel wöchentlich oder
- Gemcitabin.

Als Alternative ist bei diesen Patientinnen bei signifikanten Komorbiditäten oder reduziertem Allgemeinzustand, die eine Chemotherapie nicht zulassen, bzw. auf Wunsch der Patientin auch „Best Supportive Care“ möglich. Eine endokrine Therapie zeigte sich einer Monochemotherapie in diesem Setting eindeutig unterlegen und sollte nur in ausgewählten Fällen als Therapieoption in Betracht gezogen werden. <

## Zusammenfassung

- Für das Ovarialkarzinom existieren bis dato **keine etablierten Früherkennungsverfahren**.
- Eine **Tumorruptur** sollte bei suspekten Ovarialtumoren bzw. im Frühstadium unter allen Umständen **vermieden werden**.
- Die **vollständige Entfernung des makroskopisch sichtbaren Tumorgewebes** ist das entscheidende Ziel der Primäroperation, da der postoperative Tumorrest ein entscheidender prognostischer Parameter ist.
- Die Bestimmung des **Tumorstadiums, immunhistologische und molekularepathologische (BRCA) Analysen** sind für Prognose und weitere Therapie bedeutsam.
- Bei allen Frauen mit neu diagnostiziertem epithelalem Ovarialkarzinom wird eine **genetische Beratung** mit Testung auf eine BRCA-Keimbahnmutation aus dem Blut empfohlen.
- Bei Patientinnen mit FIGO IB-IV ist eine **adjuvante Chemotherapie** mit Carboplatin/Paclitaxel Standard.
- Bei den Stadien FIGO IIIB-IV ist der **zusätzliche Einsatz von Bevacizumab** für maximal 15 Monate zugelassen.

*Literatur beim Autor*



**Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph Grimm**

Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Comprehensive Cancer Center, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

**Ärztlicher Fortbildungsanbieter**

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

**Lecture Board**

**Prim. Univ.-Doz. Dr. Lukas Hefler, MBA**

Abteilung für Gynäkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern und Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Linz

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelda**

Abteilung für Gynäkologie & Geburtshilfe, Krankenhaus Hietzing, Wien



# DFP-Literaturstudium in der krebs:hilfe!



**So machen Sie mit:** Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für eine positive Beantwortung ist erforderlich, dass Sie fünf der sieben Fragen richtig beantworten. Zwei DFP-Punkte werden bei positiver Beantwortung angerechnet.  
**Gültig bis:** September 2019 (drei Jahre lang)

**Internet:** Diesen Artikel sowie eine Reihe weiterer Fortbildungsartikel finden Sie zudem in der Plattform „DFP-online“ der österreichischen akademie der ärzte unter [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at). Ihre Teilnahmebestätigung ist auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) unter „Meine Statistik“ downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben und den Test online gemacht haben.

**Einsendung per Fax, Post oder E-Mail:** Schicken Sie diese Seite bitte per Fax (01/546 00-50 634) oder Post an: Redaktion krebs:hilfe!, Grünbergstraße 15/Stg. 1, 1120 Wien bzw. per E-Mail an [dfp@medizin-medien.at](mailto:dfp@medizin-medien.at).

**Einsendeschluss:** 18. Oktober 2016 (für Fax, Post, E-Mail)  
**Teilnahmebestätigung:** Wenn Sie per Post, Fax oder E-Mail mitgemacht haben, wird Ihnen die Bestätigung per E-Mail zugeschickt. Für den Bearbeitungszeitraum von zirka acht Wochen ab Einsendeschluss bitten wir um Verständnis, da Ihre Antworten erst in den Computer eingegeben werden müssen. Die richtigen Lösungen werden nach Einsendeschluss auf Wunsch per E-Mail zugesandt. Zusendungen per Post können Sie unter Angabe Ihres Namens, des DFP-Themas und der jeweiligen Ausgabe bei [dfp@medizin-medien.at](mailto:dfp@medizin-medien.at) anfordern.

Ich habe kein DFP-Fortbildungskonto.  
 Ich habe ein DFP-Fortbildungskonto.  
 Dann buchen wir Ihre DFP-Punkte automatisch!  
 Dazu brauchen wir nur Ihre ÖÄK-Arztnummer:  
     -

Ich möchte meine Teilnahmebestätigung per E-Mail erhalten.  
 Ich bestelle den kostenlosen medONLINE-Newsletter.

Meine E-Mail-Adresse \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

PLZ/Ort \_\_\_\_\_ Telefon \_\_\_\_\_

Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin  
 Facharzt/Fachärztin für \_\_\_\_\_  
 Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom  
 Altersgruppe  <30  31-40  41-50  51-60  >60

Beurteilung der Fortbildungsarbeit:	sehr gar nicht				
	1	2	3	4	5
Beinhaltet die Arbeit für Sie neue Erkenntnisse?					
Ist der Inhalt für Ihre Praxisarbeit relevant?					

## Therapie des Ovarialkarzinoms krebs:hilfe! 8-9/16

(Die Anzahl der richtigen Antworten ist in Klammer angegeben!)

- Welche Faktoren reduzieren das Ovarialkarzinomrisiko? (1 Richtige)**
  - a) Eine Hormonersatztherapie .....
  - b) Ein Mammakarzinom in der Familie .....
  - c) Die Einnahme der Antibabypille über fünf Jahre .....
  - d) Eine hormonelle Kinderwunschbehandlung .....
- Was versteht man unter einem optimalen Tumor-Debulking? (1 Richtige)**
  - a) Die Entfernung aller intraabdominalen Tumorabsiedelungen ....
  - b) Die Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorabsiedelungen im Körper .....
  - c) Die Entfernung aller Tumorabsiedelungen im Körper .....
  - d) Ein postoperativ verbleibender Resttumor <1cm messend .....
- Wann wird ein Ovarialkarzinom als platinresistent bezeichnet? (1 Richtige)**
  - a) Wenn es im fortgeschrittenen Stadium III oder IV diagnostiziert wird .....
  - b) Wenn sich nach primärem Ansprechen auf die Therapie nach 14 Monaten ein Rezidiv entwickelt .....
  - c) Wenn der postoperative Resttumor größer als 2cm ist .....
  - d) Wenn ein Tumorrezidiv innerhalb von 6 Monaten nach dem letzten Zyklus der vorangegangenen Chemotherapie auftritt ....
- Wie groß ist die altersstandardisierte Mortalität maligner Ovarialtumore in Österreich? (1 Richtige)**
  - a) 0,5 Frauen von 100.000 .....
  - b) 5,5 Frauen von 100.000 .....
  - c) 55 Frauen von 100.000 .....
  - d) 550 Frauen von 100.000 .....
- In welchen Abständen sollte eine Frau mit einem Ovarialkarzinom zwei Jahre nach Diagnose zur Nachsorge bestellt werden? (1 Richtige)**
  - a) Alle 3 Monate .....
  - b) Einmal jährlich .....
  - c) Monatlich .....
  - d) Keine regelmäßige Nachsorge .....
- Bei welchen Patientinnen mit neu diagnostiziertem epithelalem Ovarialkarzinom sollte eine genetische Beratung erfolgen? (1 Richtige)**
  - a) Ausschließlich bei Patientinnen mit einer positiven Familienanamnese (mind. 2 Mammakarzinome in der Familie) .....
  - b) Ausschließlich bei Patientinnen mit Kindern .....
  - c) Bei allen Patientinnen .....
  - d) Ausschließlich bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO III-IV .....
- Worauf kann bei einer fertilitätsershaltenden Operation nach ausführlicher Aufklärung der Patientin im Rahmen einer Staging-Operation eines epithelialen Ovarialkarzinoms FIGO Stadium IA verzichtet werden? (1 Richtige)**
  - a) Spülzytologie und Peritonealbiopsien .....
  - b) Omentektomie .....
  - c) Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie .....
  - d) Entnahme von Uterus und kontralateralen Adnexen, wenn diese bildgebend und intraoperativ unauffällig erscheinen .....

Anzahl der richtig beantworteten Fragen: