

Seltene maligne Ovarialtumore

Stephan Polterauer, Christoph Grimm, Heinz Kölbl, Alexander Reinthaller

Übersicht

| | |
|---------------|-----|
| Einleitung | 191 |
| Epidemiologie | 191 |
| Diagnose | 193 |
| Therapie | 195 |

Einleitung

Die Gruppe der seltenen malignen Ovarialtumoren umfasst:

- maligne Keimzelltumore
- Keimstrang-Stroma-Tumore
- seltene epitheliale Tumore
- metastatische Ovarialtumore

Gemeinsam stellen sie ca. 10% aller malignen Ovarialtumore dar. Obwohl das Staging in Analogie zu den epithelialen Ovarialtumoren erfolgt, unterscheidet sich insbesondere die Therapie der Keimzell- und Keimstrangtumore beträchtlich vom epithelialen Ovarialkarzinom (EOC). Aufgrund ihrer niedrigen Prävalenz und ihrer Heterogenität ist die Datenlage bezüglich der Therapie seltener Ovarialtumore sehr dünn.

Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, eine kompakte Darstellung der Epidemiologie, klinischen Präsentation, operativen und medikamentösen Therapie und Nachsorge dieser seltenen Tumore des Ovars zu geben.

Epidemiologie

Keimzelltumore

Maligne Keimzelltumore des Ovars sind für ca. 3–5% aller bösartigen Ovarialtumore verantwortlich [1]. Sie treten typischerweise zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr auf. Die wichtigsten Vertreter sind:

WHO-Klassifikation der seltenen Ovarialtumore

Keimzelltumore

- Dysgerminom
- Teratom
 - unreif
 - reif (solid, zystisch, fetiform)
 - monodermal spezialisiert (Struma ovarii, Karzinoid, neuroektodermaler Tumor)
- Dottersacktumor (= endodermaler Sinustumor)
- embryonales Karzinom
- Polyembryom
- Chorionkarzinom
- gemischte Keimzelltumore

Keimstrang-Stroma-Tumore

- Granulosa-Stromazell-Tumor
 - Granulosazelltumor
 - adulter Typ
 - juveniler Typ
 - Theko-Fibrom-Tumore
 - Thekom
 - Fibrom
 - Fibrosarkom
- Sertoli-Stromazell-Tumor
 - Sertoli-Zelltumor
 - Leydig-Zelltumor
 - Sertoli-Leydig-Zell-Tumor
- Gynandroblastom

- Dysgerminome
- Dottersacktumore
- unreife Teratome

Zusammen machen sie ca. 95% der malignen Keimzelltumore aus.

Dysgerminome. Das Dysgerminom ist zusammen mit dem immaturren Teratom der häufigste maligne Keimzelltumor und tritt in 75% der Fälle vor dem 30. Lebensjahr auf [1,2].

Dysgerminome sind typischerweise endokrin nicht aktiv.

Charakteristisch sind eine deutliche LDH-Erhöhung und manchmal auch mäßig erhöhte Werte für humanes Choriongonadotropin (hCG). Liegen Mischformen vor, so richtet sich die Tumormarkerpräsenz nach den anderen vorhandenen Gewebstypen (Anteile eines Dottersacktumors: Produktion von α -Fetoprotein [AFP]; Anteile eines Chorionkarzinoms: Produktion von hCG). Dysgerminome treten in ca. 20% bilateral auf. Die Metastasierung dieser Tumore erfolgt vorwiegend lymphogen.

Teratome. Teratome stellen den überwiegenden Anteil an Keimzelltumoren dar und sind in etwa 1% bösartig. Sie treten typischerweise unilateral auf (bilaterales Auftreten < 5%).

Dottersacktumore. Dottersacktumore bzw. endometriale Sinustumore entstehen meistens vor dem 40. Lebensjahr und sind fast immer unilateral (bilaterales

Auftreten < 5%). Dottersacktumore produzieren üblicherweise AFP [3].

Chorionkarzinome. Diese sind selten, weisen jedoch eine sehr aggressive Tumorbilologie und damit auch einen entsprechend rasch fortschreitenden klinischen Verlauf auf. Chorionkarzinome produzieren üblicherweise hCG und bestimmen in gemischten Keimzelltumoren die Prognose. Sie neigen zu einer frühen hämatogenen Metastasierung in Lunge, Leber, Gehirn und Knochen [4].

Keimstrang-Stroma-Tumore

Keimstrang-Stroma-Tumore sind für 1,2% aller malignen Ovarialtumore verantwortlich [1]. Sie entstehen aus den Zellen des Ovars, welche die Oozyten umgeben (Abb. 1). Ein wichtiger Unterschied zu den Keimzelltumoren ist die Tatsache, dass Keimstrang-Stroma-Tumore keine besondere Altersabhängigkeit aufweisen. Dennoch liegt das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt mit 50 Jahren unter dem beim EOC (ca. 60.–65. Lebensjahr). Darüber hinaus sind sie wesentlich häufiger endokrinologisch aktiv (in ca. 66% der Fälle). Aufgrund ihres seltenen Auftretens sind keine eindeutigen Risikofaktoren bekannt.

Granulosazelltumore. Der häufigste Vertreter der Keimstrang-Stroma-Tumore ist der Granulosazelltumor, der ca. 1,0% aller malignen Ovarialtumore ausmacht [1].

Granulosazelltumore finden sich typischerweise unilateral (bilaterales Auftreten < 5%).

Granulosazelltumore sind oft endokrin aktiv und führen zu einer erhöhten Östrogenproduktion.

Die erhöhte Östrogenproduktion kann bei jungen Frauen zu dem Erscheinungsbild einer Pseudopubertas praecox führen. Bei älteren Frauen kann diese Östrogenproduktion zu einer hyperplastischen oder malignen Transformation des Endometriums führen. Es gibt 2 Formen von Granulosazelltumoren:

- juveniler Typ
- adulter Typ [5]

Adulter Typ. Der adulte Typ tritt in einem mittleren Alter von 50–55 Jahren auf und macht 95% aller Granulosazelltumore aus. Der adulte Typ ist durch ein langsames Fortschreiten der Erkrankung und durch das Auftreten von Spätrezidiven charakterisiert.

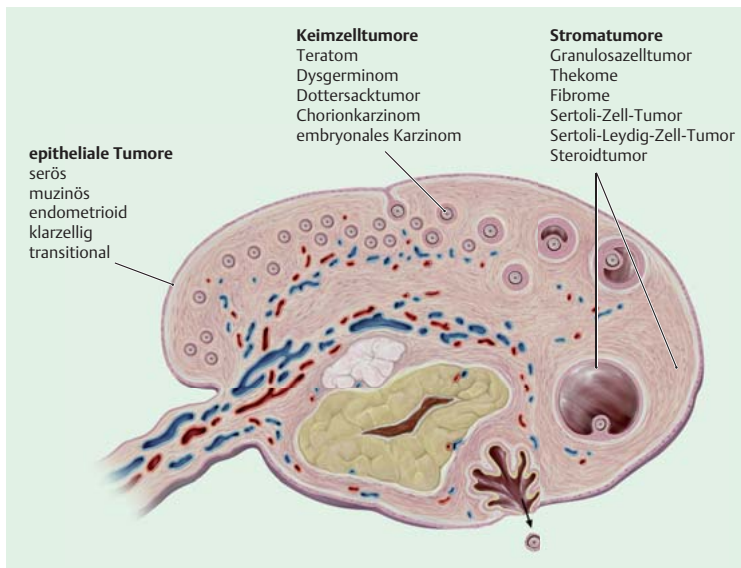


Abb. 1 Ursprung der Tumore des Ovars (Quelle: verändert nach [25]).

Juveniler Typ. Demgegenüber macht der juvenile Typ nur ca. 5% aller Granulosazelltumore aus und findet sich typischerweise vor der Pubertät. Die seltenen Rezidive beim juvenilen Typ treten früh – zumeist innerhalb von 3 Jahren nach der Primärdiagnose – auf.

Ein Risikofaktor für Granulosazelltumore dürfte Adipositas sein, wohingegen die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Multiparität das Risiko reduzieren.

Fibrom-Thekom-Gruppe. Fibrome sind die häufigsten Keimstrang-Stroma-Tumore. Sie sind üblicherweise benigne und treten unilateral bei postmenopausalen Frauen auf. Fibrome sind hormonell nicht aktiv [3].

Thekome treten sehr selten auf und sind zumeist benigne. Sie treten üblicherweise unilateral auf (bilaterales Auftreten ca. 2%) und kommen zumeist bei postmenopausalen Frauen vor. Thekome können sowohl Östrogen als auch Androgene produzieren und dementsprechend endokrine Symptome verursachen.

Androblastome. Diese treten ebenfalls sehr selten auf und sind üblicherweise unilateral. Sie treten im Gegensatz zu den anderen Keimstrang-Stroma-Tumoren eher bei jungen Frauen auf. In 66% der Fälle findet sich eine erhöhte Androgenproduktion. Diese Tumore können jedoch auch häufig Östrogene produzieren.

Brenner-Tumore (Transitionalzelltumore)

Brenner-Tumore können als benigne, Borderline- oder maligne Tumore auftreten. Es handelt sich um epitheliale Tumore, die von Transitionalzellen ausgehen. Brenner-Tumore finden sich bevorzugt bei Frauen jenseits des 50. Lebensjahrs und können teilweise auch Östrogene produzieren. Maligne Brenner-Tumore (Transitionalzellkarzinome) machen weniger als 2% der epithelialen Ovarialkarzinome aus.

Metastatische Ovarialtumore (Krukenberg-Tumore)

Etwa 10–15% der Malignome des Ovars sind Metastasen. Typischerweise metastasieren einige extragenitale Malignome in die Ovarien. Dazu gehören v. a. intestinale Karzinome (Magen, Kolon, Appendix), Mammakarzinome, seltener Pankreaskarzinome, Bronchialkarzinome und maligne Melanome (Abb. 2). Diese sog. Krukenberg-Tumore treten häufig bilateral auf und sind normalerweise auf die Ovarien beschränkt.

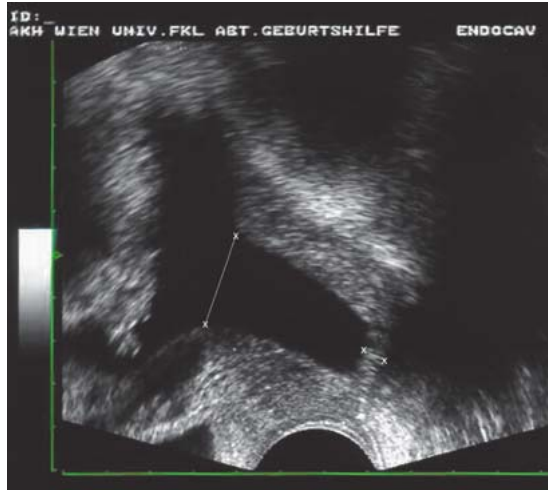


Abb. 2 Ovarielle Metastase eines malignen Melanoms.

Fazit für die Praxis

Maligne Keimzelltumore treten typischerweise bei jungen Frauen auf. Dysgerminome haben das höchste Risiko für ein bilaterales Auftreten. Keimstrang-Stroma-Tumore weisen keine besondere Altersabhängigkeit auf. Granulosazelltumore sind oft endokrin aktiv und führen zu einer erhöhten Östrogenproduktion.

Diagnose

Keimzelltumore

Das zentrale Problem von Keimzelltumoren stellt ihr rasches Wachstum dar. Daher fallen Keimzelltumore typischerweise erst bei fortgeschrittenem Tumorumfang durch ihre Größe und dadurch bedingte Symptome auf – unspezifische abdominelle Beschwerden, Stuhlunregelmäßigkeiten, bis hin zu einem akuten Abdomen [3]. Im Gegensatz zum EOC findet sich jedoch in den seltensten Fällen ein ausgedehnter Aszites.

Durch ihr rasches Wachstum werden Keimzelltumore oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Chorionkarzinome können durch ihre hCG-Produktion zu endokrinologischen Symptomen führen, wie z. B. unregelmäßigen uterinen Blutungen, sekundärer Amenorrhö und schwangerschaftsassozierten Symptomen mit positivem Schwangerschaftstest.

Tabelle 1**Serologische Marker in Abhängigkeit des histologischen Befundes.**

| Histologie | AFP | hCG | LDH | Östradiol | Inhibin | Testosteron | Androstendion | DHEA |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----------|---------|-------------|---------------|------|
| Keimzelltumore | | | | | | | | |
| Dysgerminom | - | ± | + | ± | - | - | - | - |
| unreifes Teratom | ± | - | ± | ± | - | - | - | ± |
| Dottersacktumor | + | - | + | - | - | - | - | - |
| Chorionkarzinom | - | + | ± | - | - | - | - | - |
| embryonales Karzinom | ± | + | ± | ± | - | - | - | - |
| Polyembryom | ± | + | ± | - | - | - | - | - |
| Keimstrang-Stroma-Tumore | | | | | | | | |
| Granulosazelltumor | - | - | - | ± | + | ± | - | - |
| Theko-Fibrom | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Sertoli-Leydig | ± | - | - | ± | ± | ± | ± | ± |

AFP = α -Fetoprotein, hCG = humanes Choriongonadotropin, LDH = Laktatdehydrogenase, DHEA = Dehydroepiandrosteron

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Keimzelltumors sollten die angeführten Tumormarker bestimmt werden (Tab. 1) [3, 6].

Keimstrang-Stroma-Tumore

Ähnlich wie Keimzelltumore können auch die Keimstrang-Stroma-Tumore ein eher rasches Wachstum aufweisen [3]. Daher finden sich auch hier üblicherweise größere Tumore manchmal bereits mit entsprechenden abdominellen Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose. Im Gegensatz zu den EOC werden Stromatumore allerdings typischerweise in einem frühen Stadium diagnostiziert. In einer Analyse der SEER-Datenbank wurden 57% der Keimstrang-Stroma-Tumore im FIGO-Stadium I diagnostiziert (Tab. 2) [1].

Keimstrang-Stroma-Tumore werden meist in einem frühen Stadium diagnostiziert.

Keimstrang-Stroma-Tumore metastasieren sehr selten lymphogen. Aufgrund der oft vorhandenen hormonellen Aktivität zeigen sich zusätzlich häufig endokrino-

logische Symptome. Bei Granulosazelltumoren findet sich aufgrund der häufigen Östrogenproduktion in > 33% eine Endometriumhyperplasie bzw. in 10% ein Endometriumkarzinom. Klinisch äußert sich der Hyperöstrogenismus meist in Blutungsanomalien. Bei Kindern ist häufig eine Pseudopubertas praecox zu beobachten. Eine Hyperandrogenämie findet sich häufig bei Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren, Gynandroblastomen und manchmal auch bei Granulosazelltumoren und kann zu sekundärer Amenorrhö und Virilisierungszeichen führen.

Die präoperative Abklärung für beide Tumorentitäten umfasst folgende Schritte:

- klinisch-gynäkologische Untersuchung
- vaginale Sonografie
- CT von Thorax/Abdomen
- ggf. eine MRT
- Bestimmung der typischen Tumormarker um die serologischen Marker Östradiol, LDH, hCG, AFP, Androstendion, Testosteron, Inhibin (s. Tab. 1)

Tabelle 2

Ovarialkarzinom-Staging-System der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

| FIGO-Stadium | Definition |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | Tumor auf das/die Ovar(ien) beschränkt |
| IA | Tumor auf das Ovar beschränkt, Kapsel intakt |
| IB | Tumor auf beide Ovarien beschränkt, Kapsel intakt |
| IC | Tumor auf das/die Ovar(ien) beschränkt mit folgenden Zusatzkriterien: Kapselruptur, Tumor an der Oberfläche des Ovars, Aszites oder maligne Zellen in der Spülzytologie |
| II | Tumor involviert das/die Ovar(ien) und das kleine Becken |
| IIA | Ausdehnung oder Implants an Uterus/Tube |
| IIB | Ausdehnung oder Implants an anderen Beckenorganen |
| IIC | Ausdehnung oder Implants im Becken und Aszites oder maligne Zellen in der Spülzytologie |
| III | Tumor involviert das/die Ovar(ien) mit peritonealer Metastasierung außerhalb des Beckens |
| IIIA | mikroskopische Metastasen außerhalb des Beckens; keine makroskopischen Metastasen |
| IIIB | makroskopische Metastasen außerhalb des Beckens ≤ 2 cm |
| IIIC | makroskopische Metastasen außerhalb des Beckens > 2 cm |
| IV | Fernmetastasen (inkl. Leberparenchymmetastasen oder zytologisch verifiziertem malignem Pleuraerguss; exkl. Leberkapselmetastasen) |

Tipp für die Praxis

Bei Keimstrang-Stroma-Tumoren ist aufgrund der häufig bestehenden Hyperöstrogenämie insbesondere an die Evaluierung des Endometriums zu denken.

Das Staging der nicht epithelialen Malignome des Ovars erfolgt in Analogie zum EOC entsprechend der Leitlinien der FIGO [3,6].

Fazit für die Praxis

Bei großen ovariellen Raumforderungen mit anamnestisch raschem Wachstum bei jungen Frauen sollte auch an maligne Keimzelltumore gedacht werden. Selten finden sich bei jungen Frauen auch maligne Stromatumore (v. a. Granulosazellumore vom juvenilen Typ), die mit Zeichen des Hyperöstrogenismus einhergehen können. Wesentlich häufiger treten Keimstrang-Stroma-Tumore in der Perimenopause auf, wobei endokrinologische Symptome je nach Tumortyp auftreten können. Tumormarkerbestimmungen können insbesondere bei Keimzelltumoren für die Differenzialdiagnose hilfreich sein. Bei Vorliegen eines Granulosazelltumors ist immer auch eine entsprechende Abklärung des Endometriums notwendig.

Therapie

Maligne Keimzelltumore

Die Therapie maligner Keimzelltumore besteht zunächst in einem operativen Management. Die Operation hat zum Ziel, einerseits das exakte Tumorstadium zu definieren (Staging-Operation) und andererseits den Tumor komplett zu entfernen (Zytoreduktion). In den meisten Fällen ist eine adjuvante Kombinationschemotherapie indiziert [6–8]. Die Operation kann in den meisten Fällen als fertilitätserhaltende Operation durchgeführt werden [9].

Maligne Keimzelltumore des Ovars sind hochsensibel auf platinbasierte Chemotherapien [10, 11]. Patientinnen mit der Diagnose eines malignen Keimzelltumors des Ovars zeigten vor Einführung adjuvanter platinbasierter Kombinationschemotherapien eine infauste Prognose. Nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid, und Cisplatin (BEP-Schema, Tab. 3) zeigten sich ausgezeichnete Heilungsraten mit 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 100% bei Dysgerminomen und bis zu 85% bei Keimzelltumoren anderer Histologie [11, 12].

Die Therapie der Keimzelltumore kombiniert das operative Management mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Tabelle 3

BEP-Chemotherapieschema.

| Schema und Chemotherapeutika | Dosis und Dauer der Verabreichung |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| BEP | 3–4 Zyklen |
| Bleomycin | 30 000 IU wöchentlich 12 Wochen |
| Etoposid | 100 mg/m ² /Tag für 5 Tage alle 3 Wochen |
| Cisplatin | 20 mg/m ² /Tag für 5 Tage alle 3 Wochen |

■ Operative Therapie – chirurgisches Staging

Die chirurgische Behandlung ist der zentrale Bestandteil in Diagnostik und Therapie der Keimzelltumore [12, 13]. Es empfiehlt sich, die Therapie in einem Zentrum für gynäkologische Onkologie durchzuführen. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Keimzelltumors sollte die Operation unbedingt unter Berücksichtigung aller gynäkologischen Kriterien geplant und durchgeführt werden.

Die Diagnose wird i. d. R. bei jungen Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung gestellt. Prinzipiell orientieren sich die Empfehlungen für die operative Therapie von Keimzelltumoren des Ovars an den Richtlinien für das EOC anhand der Empfehlungen der „FIGO“ und des „American College of Obstetricians and Gynecologists“ [3, 6]. Ein adäquates Staging bei Patientinnen mit Keimzelltumoren im Stadium I und II hat einen zentralen Stellenwert, und in den meisten Fällen ist eine fertilitätserhaltende Therapie möglich [12, 13].

Die Planung der operativen Therapie richtet sich nach Ergebnissen aus präoperativen Untersuchungen; zusätzlich fließen Faktoren des Operationssitus individuell ein.

Tipp für die Praxis

Bei abgeschlossener Familienplanung wird die Durchführung einer Totalexstirpation empfohlen, bei Patientinnen mit Kinderwunsch eine unilaterale Adnexextirpation der betroffenen Adnexe unter Erhalt des kontralateralen Ovars und des Uterus.

Das chirurgische Staging umfasst folgende Maßnahmen:

- Um eine adäquate Darstellung zu gewährleisten, wird eine mediane Explorativ-Laparotomie durchgeführt. Auf die Durchführung einer Pfannenstiel-laparotomie sollte verzichtet werden, da es sich häufig um große Tumore handelt und bei metastatischen Absiedlungen im Oberbauch mit diesem Zugang keine ausreichende Exposition erreicht werden kann. Alternativ kann primär eine Laparoskopie durchgeführt werden. Die Einhaltung onkologischer Sicherheitsaspekte ist von enormer Bedeutung, um eine Tumorzellverschleppung und ein dadurch bedingtes „Upstaging“ zu vermeiden.
- Beim Vorhandensein von Aszites wird dieser abgesaugt und zur zytologischen Begutachtung versandt, alternativ wird eine peritoneale Spülzytologie durchgeführt.
- Die gesamte Peritonealhöhle wird genau inspiziert und palpirt und es werden alle suspekten Anteile des Peritoneums und Adhäsionen biopsiert. Dies sollte systematisch erfolgen und es empfiehlt sich, den Rundumblick im Bereich der Oberbauchorgane zu beginnen. Ist die Ausbreitung der Erkrankung auf das kleine Becken limitiert, werden peritoneale Biopsien von folgenden Arealen entnommen:
 - parakolische Gruben beidseits
 - Douglas-Raum
 - laterale Beckenwand
 - Blasenumschlagfalte
 - subdiaphragmal rechts
 Überdies wird eine infrakolische Omentektomie durchgeführt.
- Der primäre Ovarialtumor und das kleine Becken werden genau inspiziert und Parameter wie Tumorgöße, Organüberschreitung, Kapselruptur oder Adhärenz zu umgebenden Strukturen erfasst und dokumentiert. Bei unilateralem Befall sollte das kontralaterale Ovar exakt inspiziert werden. Bei unauffälliger Erscheinung sollte von einer Biopsie des kontralateralen Ovars Abstand genommen werden [2]. Bei abgeschlossener Familienplanung wird die Durchführung einer Hysterektomie und einer bilateralen Adnexextirpation empfohlen.
- Die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten-(LKN-) Stationen sollten inspiziert und palpirt werden. Das Vorhandensein von LKN-Metastasen gilt als negativer prognostischer Parameter [14]. Suspekte vergrößerte LKN sollten reseziert werden, der Stellenwert der Lymphadenektomie wird jedoch kontrovers diskutiert [14, 15]. Es konnte bisher kein therapeutischer Nutzen einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie in der Therapie von Keimzell- und Keimstrangtumoren gezeigt

werden [15]. Allerdings fehlen dazu auch entsprechende randomisierte und kontrollierte Studien.

- Bei Dysgerminomen kann im Stadium I bei klinisch unauffälligen LKN aufgrund der hohen Chemosensitivität auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Wir empfehlen bei anderen Histologien eine systematische periaortale und pelvine Lymphadenektomie, da in diesen Fällen auch der zytoreduktive Effekt der Chirurgie eine Rolle zu spielen scheint.
- Beim Vorhandensein peritonealer Absiedlungen und makroskopischer Lymphknotenmetastasen ist in Analogie zum EOC eine komplette Zytoreduktion anzustreben.
- Der therapeutische Nutzen ausgedehnter zytoreduktiver Eingriffe mit kompletter Tumorresektion wurde allerdings bisher nicht in prospektiven Studien nachgewiesen [2, 9]. Es bestehen jedoch Hinweise, dass nach kompletter Tumorresektion insbesondere bei den Nichtdysgerminomen höhere Raten an Komplettremission nach Chemotherapie und bessere Langzeitüberlebensraten bestehen [9, 16]. Andererseits sollte bei der Operation bedacht werden, dass Keimzelltumore und hier v. a. das reine Dysgerminom hochsensitiv auf Chemotherapie ansprechen und selbst bei inkompletter Tumorresektion hohe Heilungsraten erreicht werden. Beim reinen Dysgerminom kann sogar bei Vorliegen metastatischer Absiedlungen der Erhalt eines unauffälligen kontralateralen Ovars und des Uterus bei bestehendem Kinderwunsch im Sinne einer fertilitätserhaltenden Operation erwogen werden.

■ Fertilitätserhaltende Therapie

Fertilitätserhaltende Operationen gelten als onkologisch sicher und haben keinen Nachteil für die Prognose der Patientinnen, sofern postoperativ kein Tumorrest vorhanden ist [17]. Die reproduktiven Ergebnisse nach fertilitätserhaltender Therapie werden kaum negativ beeinflusst [13, 17]. Etwa 80% aller Patientinnen haben nach Abschluss der Therapie einen regulären Menstruationszyklus, und Schwangerschaftsraten nach der Therapie sind hoch, wobei die Rate an Schwangerschaftskomplikationen nicht erhöht zu sein scheint [10].

Nach vollständiger Tumorentfernung stellt sich meist ein regulärer Zyklus ein, und die posttherapeutischen Schwangerschaftsraten sind hoch.

■ Inkomplettes Staging

Wird die Diagnose eines malignen Keimzelltumors zufällig während einer Operation diagnostiziert, fehlen häufig notwendige Informationen aufgrund eines inadäquaten Stagings. In dieser Situation sind postoperativ bildgebende Verfahren (CT des Abdomens, PET-CT) und die Tumormarkerbestimmung im Serum empfohlen. Um die unnötige Gabe einer Chemotherapie aufgrund fehlender klinischer und histopathologischer Informationen zu vermeiden, ist fallweise eine neuerliche chirurgische Exploration im Anschluss an die Primäroperation notwendig. Diese kann in der Regel laparoskopisch durchgeführt werden.

Tipp für die Praxis

Die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie sollte zeitgerecht ohne unnötige Verzögerung erfolgen – idealerweise innerhalb von 7–10 Tagen nach der Operation [2, 7, 8, 18].

Sind die Tumormarker nach Abschluss der adjuvanten Therapie weiterhin erhöht, sollte in der Regel dennoch von einer Second-Look-Operation abgesehen werden. Nur im Fall von posttherapeutisch persistierenden immaturen Teratomen könnte eine Second-Look-Operation einen potenziellen Nutzen für die Patientin darstellen [18].

Fazit für die Praxis

Eine fertilitätserhaltende Therapie ist bei den meisten Patientinnen mit Keimzelltumoren möglich – unter der Voraussetzung, dass ein adäquates chirurgisches Staging durchgeführt wurde. Eine komplette Tumorentfernung ist in jedem Fall anzustreben. Die Langzeitergebnisse nach fertilitätserhaltender operativer Therapie und Kombinationstherapie sind hoch.

■ Adjuvante Kombinationschemotherapie

Maligne Keimzelltumore des Ovars sind hochsensitiv auf cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien. Seit der Verwendung platinhaltiger Kombinationschemotherapien bei malignen Keimzelltumoren konnte die Prognose entscheidend verbessert werden. Die Therapie der ersten Wahl stellt die Kombinationschemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP-Schema, Tab. 3) dar. Prinzipiell wird für alle Patientinnen mit malignen Keimzelltumoren des Ovars eine adjuvante Chemotherapie empfohlen [7, 8]. Eine Ausnahme stellen Dysgerminome im Stadium IA und

Tabelle 4

Adjuvante Chemotherapie in der Behandlung maligner Keimzelltumore und Keimstrang-Stroma-Tumore des Ovars.

| Tumortyp | adjuvante Chemotherapie | keine adjuvante Chemotherapie |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| maligne Keimzelltumore | | |
| Dysgerminom | Stadium IB–C: 3 Zyklen BEP-Schema oder Observation Stadium II–IV: 4 Zyklen BEP-Schema | Stadium IA bzw. IA–IC, reines Dysgerminom |
| unreifes Teratom | Stadium IC G1–3 oder Stadium IA-B, G2–3: 3 Zyklen BEP Schema Stadium II–III, kein Tumorrest: 4 Zyklen BEP-Schema Stadium IV, makroskopischer Tumorrest: 6 Zyklen BEP-Schema | Stadium IA–B, G1, evtl. auch G2 reines unreifes Teratom |
| embryonales Karzinom | Stadium I: 3 Zyklen BEP-Schema | – |
| Chorionkarzinom | Stadium II–III, kein Tumorrest: 4 Zyklen BEP-Schema | |
| gemischte Keimzelltumore Dottersacktumore | Stadium IV, makroskopischer Tumorrest: 6 Zyklen BEP-Schema | |
| maligne Keimstrang-Stroma-Tumore | | |
| Sertoli-Leydig-Zell-Tumore | evtl. Stadium I hohes Risiko ¹ , Stadium II–IV: 3–4 Zyklen BEP-Schema oder Carboplatin/Taxol | Stadium I, evtl. nur niedriges Risiko |
| Granulosazelltumor | evtl. Stadium I hohes Risiko ² , Stadium II–IV ≥ 3 Zyklen BEP-Schema | Stadium I, evtl. nur niedriges Risiko |

¹ niedriger Differenzierungsgrad oder mesenchymale heterogene Anteile
² großer Tumor (10–15 cm), Kapselruptur (Stadium IC), hoher mitotischer Index

hochdifferenzierte unreife Teratome im Stadium IA dar (Tab. 4).

Therapie der ersten Wahl (mit Ausnahme von Stadium-IA-Dysgerminomen und -Teratomen) ist die Polychemotherapie nach dem BEP-Schema.

Auch bei mäßig differenzierten immaturren Teratomen ist eine adjuvante Therapie diskutabel. In der größten Studie, in der die Wirksamkeit einer Chemotherapie anhand des BEP-Schemas bei Stadium I–III malignen Keimzelltumoren (exklusive Dysgerminome) untersucht wurde, hatten 91/93 Patientinnen am Ende der Beobachtungsdauer kein Rezidiv [10]. Die häufigsten Nebenwirkungen dieser Polychemotherapie sind Alopezie, transiente Myelosuppression, Thrombozytopenie, Mukositis und eine mit Bleomycin assoziierte pulmonale Toxizität. Als Langzeitkomplikation der Chemotherapie ist eine erhöhte Rate an Hämoblastosen erwähnenswert, wobei das Risiko dosisabhängig ist und nach mehr als 4 Zyklen BEP bis zu 5% beträgt.

Aktuelle Studien untersuchten die Anwendung von Carboplatin statt Cisplatin, um die Nephrotoxizität, Ototoxizität und Neurotoxizität zu reduzieren [4]. Eine mögliche Anwendung dürfte das Dysgerminom darstellen.

Die adjuvante Strahlentherapie beim Dysgerminom wurde aufgrund der therapieassoziierten Langzeitmorbidity verlassen, obwohl es sich bei Dysgerminomen um hoch strahlensensible Tumoren handelt.

Fazit für die Praxis

Maligne Keimzelltumore des Ovars sind hochsensitiv auf cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien (BEP-Schema). Der unverzügliche Anschluss einer adjuvanten Kombinationschemotherapie an die Primäroperation resultiert in hohen Heilungsraten und guten Überlebensraten. Die meisten Patientinnen bleiben nach Abschluss der Therapie fertil, wodurch ein gutes reproduktives Ergebnis ermöglicht wird.

■ *Prognose, Nachsorge*

Die adäquate Therapie maligner Keimzelltumore führt zu hohen Heilungsraten und einer insgesamt exzellenten Prognose. Nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie zeigen sich ausgezeichnete Heilungsraten mit 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 100% bei Dysgerminomen und 85% bei Keimzelltumoren anderer Histologie [11, 19].

Trotz des invasiven Wachstums sind Keimzelltumoren in allen Tumorstadien als potenziell kurabel anzusehen.

Im Gegensatz zum EOC zeigen Keimzelltumoren ein rasches Wachstum und führen bereits in frühen Stadien zu einer entsprechenden klinischen Symptomatik, wodurch die Diagnose meistens bereits im klinischen Stadium I gestellt wird. Im Stadium I werden Langzeitüberlebensraten über 90% beobachtet, bei fortgeschrittenen Stadien 75–80% [4, 11].

Neben dem Tumorstadium stellen die Werte für die folgenden serologischen Marker einen prognostischen Faktor dar [20]:

- präoperatives α -Fetoprotein
- LDH
- hCG

Patientinnen, bei denen nach Abschluss der Therapie eine komplette klinische Remission beobachtet wurde, werden klinische Nachsorgeuntersuchungen mit Bestimmung der Tumormarker im Serum (AFP, LDH, β -hCG) alle 2–4 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen.

Die meisten Rezidive werden innerhalb von 2 Jahren nach abgeschlossener Therapie beobachtet.

Bei chemotherapienaiven Rezidiven werden etwa 90% Langzeitüberleben beobachtet. Die Prognose verschlechtert sich bei Auftreten eines platinrefraktären Rezidivs nach vorangegangener Chemotherapie deutlich, und es werden Heilungsraten von nur etwa 10% beobachtet [20].

■ *Therapie des Rezidivs*

Die Rezidivtherapie von Keimzelltumoren sollte interdisziplinär an einem gynäkologisch-onkologischen Zentrum erfolgen und individuell auf die Patientin zugeschnitten sein. Bei chemotherapienaiven Patientin-

nen (Dysgerminom im Stadium IA, unreifes Teratom im Stadium IB, Differenzierungsgrad I–II, beides ohne α -Fetoprotein-Erhöhung) gilt das BEP-Schema in der Rezidivsituation als Therapie der ersten Wahl.

Bei adjuvant vorbehandelten Patientinnen mit Dysgerminom gilt das erste Rezidiv noch als ausgezeichnet behandelbar. Insbesondere beim Dysgerminom sollte jedoch aufgrund der Strahlensensibilität dieser Tumore als Therapieoption bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen die Durchführung einer Strahlentherapie erwogen werden.

Auch bei allen anderen Keimzelltumoren können Patientinnen, bei denen einige Monate nach dem Abschluss der Primärtherapie ein Rezidiv auftritt, neuerlich mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt werden. Bei diesen Patientinnen – im Gegensatz zu Patientinnen mit einem Rezidiv eines Dysgerminoms – verschlechtert sich die Prognose durch das Auftreten eines Rezidivs jedoch dramatisch.

Keimstrang-Stroma-Tumore des Ovars

Die Therapieplanung der Keimstrang-Stroma-Tumore des Ovars ist von mehreren Faktoren abhängig:

- Tumorstadium
- histologischer Subtyp
- Alter der Patientin
- Wunsch nach Fertilitätserhalt

In vielen Situationen ist die chirurgische Therapie alleine ausreichend, sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivtherapie. Zytotoxische Therapien haben v. a. in fortgeschrittenen Stadien, bei niedrig-differenzierten Sertoli-Leydig-Tumoren und in der Rezidivsituation einen – wenn auch nur bedingten – Stellenwert [7, 8, 21].

■ *Operative Therapie – chirurgisches Staging*

Die Primäroperation hat den größten Stellenwert in der Therapie der malignen Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars. Da diese Tumore häufig endokrine Symptome verursachen, werden mehr als 70–90% im Stadium I diagnostiziert [22]. Bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung umfasst die Standardtherapie eine Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie und einem kompletten Staging in Analogie zum epithelialen Ovarialkarzinom (s. Abschnitt „Operative Therapie – chirurgisches Staging“ der Keimzelltumore).

Wir empfehlen die Durchführung einer medianen Explorativ-Laparotomie mit maximaler Zytoreduktion im Sinne einer Debulking-Operation bei fortgeschrittenen Stadien [21]. Die Empfehlungen bezüglich der Durchführung einer pelvinen/paraaortalen Lymphadenektomie sind kontrovers [7, 8, 21].

Tipp für die Praxis

Da Keimzelltumore als semimaligne Tumore gelten mit Tendenz zum Lokal- bzw. intraperitonealen Rezidiv, aber sehr selten mit lymphogener oder gar hämatogener Metastasierung, empfehlen wir eine Inspektion der regionären Lymphknoten und Entfernung bei Auffälligkeiten, aber keine systematische Lymphadenektomie.

■ Fertilitätserhaltende Therapie

Mehrere Studien zeigten, dass ein Großteil aller Keimstrang-Stroma-Tumore unilateral auftritt und auf das Ovar begrenzt ist (Stadium I). In dieser Situation kann bei bestehendem Kinderwunsch und unauffälligem kontralateralen Ovar eine fertilitätserhaltende Therapie mittels unilateraler Adnexektomie und chirurgischem Staging durchgeführt werden. Im Zuge dessen sollte eine Curettage durchgeführt werden, um eine synchrone Pathologie des Uterus auszuschließen, die durch die tumorbedingte Hormonsekretion (Granulosazelltumor) verursacht werden kann [21]. In einer Analyse der „Surveillance, Epidemiology, and End Results“-Datenbank (SEER) konnte gezeigt werden, dass nach fertilitätserhaltender Therapie im Stadium I–II vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten beobachtet werden (95%) wie nach radikaler Operation [22]. Aktuelle Leitlinien empfehlen nach abgeschlossener Familienplanung die Durchführung einer Hysterektomie mit Entfernung der kontralateralen Adnexe [7].

Fazit für die Praxis

Die operative Therapie und das chirurgische Staging nehmen einen zentralen Stellenwert in der Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars ein. Die Standardtherapie umfasst die Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie und ein adäquates Staging. Die Wertigkeit einer systematischen Lymphadenektomie scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein. Fertilitätserhaltende Operationen sind im Stadium I–II bei bestehendem Kinderwunsch eine akzeptable und onkologisch vertretbare Alternative.

■ Adjuvante Kombinationschemotherapie

Der Großteil aller Keimstrang-Stroma-Tumore des Ovars wird im Stadium I diagnostiziert und benötigt keine adjuvante Chemotherapie. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung liegen keine Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien über den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars vor. Die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie wird für fortgeschrittene Tumorstadien empfohlen [7, 21]. Außerdem wird eine adjuvante Therapie eventuell für Patientinnen im Stadium I bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren empfohlen (Tab. 4). Bei der eher moderaten Effektivität der Chemotherapie sind im Stadium I auch generell klinische postoperative Kontrollen ohne adjuvante Therapie möglich.

Empfohlen wird die adjuvante Chemotherapie nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien oder im Stadium I bei bestimmten Risikofaktoren.

Üblicherweise werden mindestens 3 Zyklen Chemotherapie nach dem BEP-Schema verabreicht. Die „Gynecologic Oncology Group“ (GOG) führt derzeit eine Phase-II-Studie durch, welche die Verabreichung einer Chemotherapie nach dem BEP-Schema gegen eine Kombinationschemotherapie Carboplatin/Taxol vergleicht [23].

Fazit für die Praxis

Der Großteil aller Keimstrang-Stroma-Tumore des Ovars wird im Stadium I diagnostiziert und benötigt keine adjuvante Chemotherapie. Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der Behandlung dieser Tumore wurde bisher nicht durch randomisiert-kontrollierte Studien nachgewiesen. Eine adjuvante Chemotherapie wird für fortgeschrittene Stadien oder eventuell im Stadium I bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren empfohlen.

■ Prognose, Nachsorge

Eine Analyse der SEER-Datenbank untersuchte Prognoseparameter von 376 Frauen mit malignen Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars [22]. Fünf-Jahres-Überlebensraten waren abhängig vom Tumorstadium und betragen 95% für die Stadien I und II, verglichen mit 59% für die Stadien III–IV. Das Rezidivrisiko im Stadium IA beträgt etwa 9% [5].

Kasuistik zum fallorientierten Lernen

Eine 49-jährige perimenopausale Patientin wurde an unsere Klinik mit der Diagnose „Tumor des rechten Ovars, Endometriumhyperplasie“ zur Begutachtung zugewiesen.

Klinik

Die Patientin berichtete über neu aufgetretene, unspezifische Unterbauchbeschwerden und über Zunahme des Bauchumfangs. Außerdem gab sie unregelmäßige, verstärkte Menstruationsblutungen an. Anamnestisch war die Patientin Nullipara und es waren keine klinischen Besonderheiten zu erheben. Die Patientin war normalgewichtig und hatte keine C-Morbiditäten. Die Familienanamnese im Hinblick auf Krebserkrankungen war negativ.

Diagnostik

In der klinischen Untersuchung zeigte sich palpatorisch im rechten Unterbauch eine relativ gut bewegliche etwa 8 cm im

Durchmesser haltende Raumforderung; die Spiegeluntersuchung war bis auf eine vaginale Blutung in Regelstärke unauffällig. In der vaginalen Sonografie zeigte sich rechts ein suspekter, komplexer Ovarialtumor mit zentraler Vaskularisation. (Abb. K1, freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Samir Helmy, Wien). Die kontralaterale Adnexe war unauffällig, der Uterus avfl, von normaler Form und Größe, das Endometrium hoch aufgebaut (32 mm) und inhomogen.

Im abgenommenen Hormonstatus zeigte sich eine ausgeprägte Hyperöstrogenämie. Daraufhin wurden neben den konventionellen Tumormarkern (CA-125, CEA, CA-19-9) zusätzlich fetale Tumormarker bestimmt (AFP, β -HCG, LDH, Inhibin B); Inhibin B war im Serum mit 1409 U/l deutlich erhöht.

Präoperativ wurde eine Computertomografie des Thorax und Abdomens durchgeführt. Hier zeigte sich der Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor rechts, kein Hinweis auf Fernmetastasierung.

Differenzialdiagnostisch wurde aufgrund der präoperativen Abklärung der Verdacht auf einen Granulosazelltumor des rechten Ovars geäußert.

Therapie

Es wurde die Indikation zur operativen Abklärung gestellt und eine Laparoskopie durchgeführt. Es fand sich ein rechtseitiger, ca. 8 cm großer, größtenteils solider Ovarialtumor. Im Anschluss erfolgte eine In-toto-Entfernung der rechten Adnexe und Bergung über einen Bergebeutel nach medianer Schnitterweiterung. Die Schnellschnittuntersuchung ergab einen adulten Granulosazelltumor des rechten Ovars. Es wurde daraufhin eine mediane Explorativlaparotomie inklusive adäquatem Staging durchgeführt: Hysterektomie, kontralaterale Adnexextirpation, peritoneale Spülzytologie, entsprechende Peritonealbiopsien, infrakolische Omentektomie und Inspektion der pelvinen und periaortalen Lymphknoten nach Eröffnung des Retroperitonealraumes. Sämtliche Lymphknoten erschienen unauffällig. Auf die Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie wurde verzichtet. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Das Ergebnis der endgültigen Histologie zeigte: adulter Granulosazelltumor des rechten Ovars pT1a, R0, Nx, in toto reseziert, komplexe Endometriumhyperplasie mit Atypien. Es wurde keine adjuvante Therapie verabreicht.

Nachsorge

In den ersten 2 Jahren erfolgten alle 3 Monate klinische Kontrollen mit Bestimmung des Inhibin B im Serum. Nach 2 Jahren wurden die Untersuchungsintervalle auf Kontrollen alle 6 Monate erweitert und 5 Jahre nach Therapie auf jährliche Kontrollen. Die Patientin ist seit 8 Jahren rezidivfrei. Weitere jährliche Nachsorgekontrollen mit Inhibin-B-Bestimmung wurden der Patientin empfohlen.

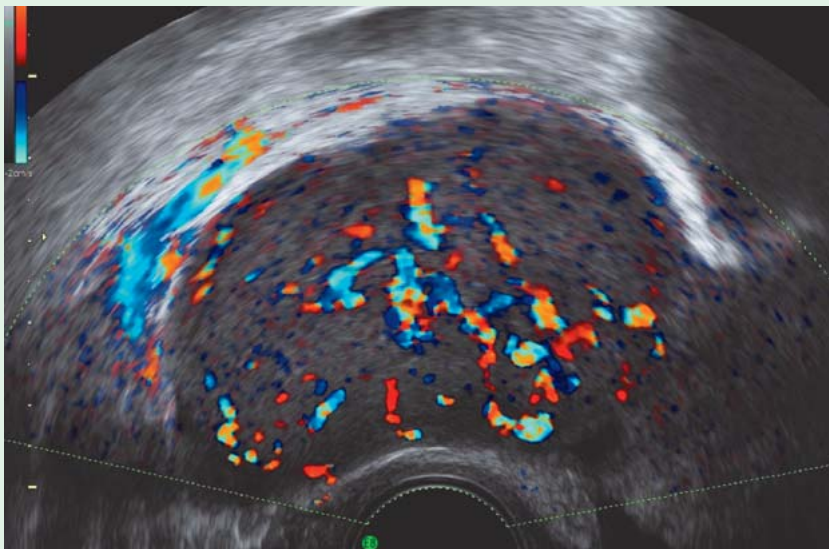


Abb. K1 Vaginalsonografische Abbildung eines Granulosazelltumors. Sonografisch lässt sich eine Ovarialzyste mit solidem Anteil, zentraler Vaskularisation und echoarmem Inhalt darstellen.

Die Mehrheit der Rezidive tritt innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose auf. Die häufigsten Rezidive sind typischerweise innerhalb der Peritonealhöhle lokalisiert: 55–70% im Oberbauch und 30–45% im kleinen Becken [21]. Andererseits beobachtet man bei Granulosazelltumoren – insbesondere vom adulten Typ – Spätrezidive bis zu 35 Jahre nach Therapie mit einem medianen Auftreten von 4–6 Jahren nach Primärtherapie. Deshalb erscheint ein langes Follow-up für Patientinnen mit Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars sinnvoll.

Wegen der Gefahr von Spätrezidiven ist ein langes Follow-up sinnvoll.

Das „National Comprehensive Cancer Network“ empfiehlt die Durchführung von Langzeitnachsorgeuntersuchungen mit Bestimmung des Tumormarkers Inhibin und Vaginalsonografie insbesondere nach fertilitätserhaltender Therapie [7]. Inhibin-Werte sollten postmenopausal niedrig sein und eignen sich daher für die Nachsorge von Granulosazelltumoren; alternativ kann das Anti-Müller-Hormon als Tumormarker herangezogen werden [7,21].

Therapie des Rezidivs

Bei den Granulosazelltumoren nimmt die Chirurgie – wie in der Primärtherapie – auch in der Rezidivtherapie den zentralen Stellenwert ein: sekundäres Debulking mit dem Ziel einer kompletten Tumorsektion.

Kernaussagen

Etwa 10% aller Ovarialtumore werden den seltenen malignen Ovarialtumoren zugerechnet. Sie teilen sich in die beiden Gruppen der Keimzelltumore (mit einem typischen Erkrankungszeitraum im jungen Erwachsenenalter) und der Keimstrang-Stroma-Tumore (ohne besondere Altersabhängigkeit). Keimzelltumore sind überwiegend endokrin inaktiv, wohingegen einige Keimstrang-Stroma-Tumoren auch hormonell aktiv sind und zu erhöhten Östrogenwerten führen. Obwohl das Staging in Analogie zu den epithelialen Ovarialtumoren erfolgt, unterscheidet sich insbesondere die Therapie der Keimzell- und Keimstrangtumore beträchtlich vom epithelialen Ovarialkarzinom. So besteht die Therapie maligner Keimzelltumore zunächst in einer operativen kompletten Zytoreduktion (i. d. R. fertilitätserhaltend). In den meisten Fällen ist eine adjuvante Kombinationschemotherapie nach dem BEP-Schema indiziert. Bei Keimstrang-Stroma-Tumoren ist in vielen Situationen die chirurgische Therapie alleine ausreichend – auch in der Rezidivtherapie. Eine postoperativ anschließende Chemotherapie wird nur bei fortgeschrittenen Stadien empfohlen und ist hinsichtlich der Effektivität bisher nicht in Studien untersucht worden.

Im Anschluss an die Operation kann die Durchführung einer Kombinationschemotherapie in bestimmten Situationen (inkomplette Tumorsektion, metastatische Absiedlungen) sinnvoll sein. Internationale Fachgesellschaften empfehlen jedoch grundsätzlich die Verabreichung einer Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Rezidiv [7,8]. Diese sollte in Abhängigkeit der bisherigen Therapien individuell geplant werden – eine Teilnahme an einer klinischen Studie an einem Zentrum für gynäkologische Onkologie ist empfehlenswert. Rezente Studien beschreiben eine Wirksamkeit von antiangiogenetischen Substanzen, wie z. B. Bevacizumab. Die GOG evaluiert diese Therapieoption derzeit in einer Phase-II-Studie mit Bevacizumab in der Rezidivtherapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars.

Bei Patientinnen mit Rezidiv wird international postoperativ grundsätzlich eine Chemotherapie empfohlen.

Bei persistierender, therapierefraktärer Erkrankung besteht die Möglichkeit einer Hormontherapie, die mit Wirksamkeitsraten bis zu 40% im Sinne eines Teilansprechens und gutem Nebenwirkungsprofil in der Literatur beschrieben ist [24]. Bisher konnte kein Nutzen einer Behandlung mittels Strahlentherapie im Rahmen der Rezidivtherapie bei Keimstrang-Stroma-Tumoren nachgewiesen werden.

In der Rezidivtherapie von Sertoli-Leydig-Tumoren spielt die Gabe einer platinhaltigen Chemotherapie eine zentrale Rolle. Carboplatin/Taxol oder Chemotherapien nach dem BEP-Schema werden bei Auftreten eines Rezidivs dieser Tumorentität empfohlen [7,8,21].

Brenner-Tumore

Brenner-Tumore werden je nach Dignität in Analogie zu den Leitlinien für die Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars bzw. epithelialen Ovarialkarzinomen behandelt und nachgesorgt [6,7].

Krukenberg-Tumore

In der Regel werden Krukenberg-Tumore durch bilaterale einfache Adnexektomie chirurgisch behandelt. Die weitere systemische Therapie richtet sich nach der Histologie des Primärtumors.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Über die Autoren

Stephan Polterauer



Ass.-Prof. PD Dr. med. Jahrgang 1981. 1999–2005 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien, Rotation an das New Orleans Charity Hospital, Louisiana State University Health Science Center, New Orleans, USA. 2006–2012 Ausbildung zum Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien. 2010–2011 Gynecologic Oncology Fellowship an der Abteilung für Solid Tumor Oncology des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA. Seit 2012 Facharzt an der Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien. 2011 Verleihung der Venia Docendi an der Medizinischen Universität Wien, Habilitation im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe (Habilitationsschrift „Inflammation and Cancer – Prognostic Models in Gynecologic Oncology“). Verleihung der Diplome „Klinischer Prüfarzt“ und „Genetik“ der Österreichischen Ärztekammer. 2010–2011 Gründung und Leitung des Surgical Skills Trainings Centers an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien.

Christoph Grimm



Ass.-Prof. PD Dr. med. Jahrgang 1980. 1999–2005 Studium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien. 2005–2011 Ausbildung zum Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien. Seit 2011 Facharzt an der Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien. Seit 2011 Subspezialisierung im Bereich „Gynäkologische Onkologie“ im Rahmen des ESGO-Fellowship-Programms. 2011 Verleihung der Venia Docendi an der Medizinischen Universität Wien, Habilitation im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe (Habilitationsschrift „Medical

treatment options for cervical intraepithelial neoplasia“). Verleihung der Diplome „Klinischer Prüfarzt“ und „Genetik“ der Österreichischen Ärztekammer. 2010–2011 Gründung und Leitung des Surgical Skills Trainings Centers an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien.

Heinz Kölbl



Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. 1983–1989 Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der II. Universitätsfrauenklinik in Wien. 1989 Oberarzt an der II. Universitätsfrauenklinik. 1990 Erteilung der Venia Docendi für Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Ab 1994 stellvertretender Vorstand der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der neu strukturierten Universitätsfrauenklinik Wien, dort 1995–1996 kommissarischer Direktor. Gastprofessuren an der University of Arizona, Tuscon, USA, sowie auch an der University of California Irvine in Los Angeles, USA. 1999–2003 Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg. 2003–2012 Direktor der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Seit 2012 Leiter der Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien. Seit 2002 Gastprofessor an der Universität von Perugia. Forschungsschwerpunkte seit vielen Jahren im Bereich der Urogynäkologie, der gynäkologischen Onkologie und der operativen Gynäkologie.

Alexander Reinthaller



Univ.-Prof. Dr. med. Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der II. Universitätsfrauenklinik in Wien. 2010–2012 Leiter, seit 2012 stellvertretender Leiter der Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie und Leiter der gynäkologischen Onkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde. Seit 2011 Gründung und Leitung der Gynecologic Cancer Unit des Comprehensive Cancer Centers der Medizinischen Universität Wien. 2008–2010 Präsident der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO). Programmdirektor des Ausbildungsprogramms der European Society of Gynecologic Oncology an der UFK. Operative Schwerpunkte: Onkologie, minimal-invasive und fertilitätserhaltende Chirurgie.

Korrespondenzadresse

Ass.-Prof. PD Dr. med. Stephan Polterauer
 Abteilung für allgemeine Gynäkologie und
 gynäkologische Onkologie
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Gynecologic Cancer Unit – Comprehensive Cancer Center
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 A-1090 Wien, Österreich
 E-Mail: stephan.polterauer@meduniwien.ac.at

Literatur

- 1 Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 519–523
- 2 Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S62–S72
- 3 American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. ACOG Committee Opinion No. 280 American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1413–1416
- 4 Mann JR, Raafat F, Robinson K et al.; The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3809–3818
- 5 Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian jr. GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 231–238
- 6 Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 209–262
- 7 NCCN Clinical Practice Guidelines Ovarian Cancer, Version 1.2013. Im Internet: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf; Stand: 2013
- 8 Colombo N, Peiretti M, Garbi A et al.; ESMO Guidelines Working Group. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii20–vii26
- 9 Bafna UD, Umadevi K, Kumaran C et al. Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 300–304
- 10 Gershenson DM, Miller AM, Champion VL et al.; Gynecologic Oncology Group. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2792–2797
- 11 Gershenson DM, Morris M, Cangir A et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990; 8: 715–720
- 12 Palenzuela G, Martin E, Meunier A et al. Comprehensive staging allows for excellent outcome in patients with localized malignant germ cell tumor of the ovary. *Ann Surg* 2008; 248: 836–841
- 13 Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; 89: 391–398
- 14 Mahdi H, Swensen RE, Hanna R et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011; 105: 493–497
- 15 Kumar S, Shah JP, Bryant CS et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 125–132
- 16 Williams SD, Blessing JA, Moore DH et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989; 111: 22–27
- 17 Zanetta G, Bonazzi C, Cantù M et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1015–1020
- 18 Culine S, Lhomme C, Michel G et al. Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institut Gustave Roussy. *J Surg Oncol* 1996; 62: 40–45
- 19 Loehrer PJ, Johnson D, Elson P et al. Importance of bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 470–476
- 20 Murugaesu N, Schmid P, Dancy G et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4862–4866
- 21 Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944–2951
- 22 Zhang M, Cheung MK, Shin JY et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 296–400
- 23 Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT et al. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3517–3523
- 24 Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996; 41: 393–396
- 25 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus LernAtlas der Anatomie: Hals und Innere Organe. Stuttgart: Thieme; 2005

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

CME-Fragen

1 Welche Aussage über die Epidemiologie von malignen Keimzelltumoren trifft zu?

- A Das Chorionkarzinom ist der häufigste maligne Keimzelltumor.
- B Das Dysgerminom hat von allen malignen Keimzelltumoren die beste Prognose.
- C Maligne Keimzelltumore treten meist nach dem 40. Lebensjahr auf.
- D Immature Teratome treten häufig bilateral auf.
- E Der Dottersacktumor ist der häufigste maligne Keimzelltumor.

2 Welche Aussage über die Klinik nicht epithelialer Ovarialtumore trifft zu?

- A Keimstrang-Stroma-Tumore treten typischerweise vor dem 30. Lebensjahr auf.
- B Dysgerminome sind die Keimzelltumore, die am häufigsten unilateral auftreten.
- C Teratome sind meistens maligne.
- D Fibrome produzieren typischerweise Östradiol.
- E Bei gemischten Keimzelltumoren bestimmen Chorionkarzinome die Prognose.

3 Welche Aussage über die Klinik nicht epithelialer Ovarialtumore trifft zu?

- A Keimzelltumore wachsen langsam.
- B Granulosazelltumore vom adulten Typ rezidivieren spätestens innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnose.
- C Keimstrang-Stroma-Tumore werden zu 95% im FIGO-Stadium I diagnostiziert.
- D Keimstrang-Stroma-Tumore metastasieren häufig lymphogen.
- E Chorionkarzinome neigen zur frühen hämatogenen Metastasierung.

4 Welche Aussage über das Verhalten von Granulosazelltumoren trifft zu?

- A Der juvenile Typ macht 95% aller Granulosazelltumore aus.
- B Granulosazelltumore werden typischerweise in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.
- C Bei Granulosazelltumoren liegt in bis zu 10% zeitgleich eine Hyperplasie des Endometriums vor.
- D Granulosazelltumore metastasieren vorwiegend lymphogen und Lymphknoten sind in bis zu 65% befallen.
- E Granulosazelltumore treten typischerweise unilateral auf.

5 Welche Aussage über die Bestimmung von Tumormarkern im Serum bei nicht epithelialen Tumoren des Ovars trifft zu?

- A α -Fetoprotein kann beim Dysgerminom als Tumormarker herangezogen werden.
- B Inhibin kann beim Granulosazelltumor als Tumormarker herangezogen werden.
- C Humanes Choriongonadotropin kann beim Sertoli-Leydig-Tumor als Tumormarker herangezogen werden.
- D Dehydroepiandrosteron kann beim Chorionkarzinom-Tumor als Tumormarker herangezogen werden.
- E CA-125 kann beim Dottersacktumor als Tumormarker herangezogen werden.

6 Welche Aussage über die Therapie von Keimzelltumoren trifft zu?

- A Eine transvaginale Zystenpunktion sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines Keimzelltumors zur Diagnose durchgeführt werden.
- B Die kombinierte Strahlen-Chemotherapie stellt die Primärtherapie der Wahl dar.
- C Eine fertilitätserhaltende Therapie ist bei den meisten Patientinnen möglich.
- D Keimzelltumore weisen nur geringe Sensitivität gegenüber einer Chemotherapie auf.
- E Die Rate an Amenorrhö und Infertilität nach Therapie liegt bei etwa 55%.

7 Welche Aussage über die adjuvante Chemotherapie in der Therapie der Keimzelltumore trifft zu?

- A Im Stadium II ist bei Dysgerminomen generell keine Chemotherapie notwendig.
- B Aufgrund des invasiven Wachstums gelten Keimzelltumore in fortgeschrittenen Tumorstadien als nicht kurabel.
- C Die Indikation zur Chemotherapie sollte bei Keimzelltumoren anderer Histologie als Dysgerminome zurückhaltend gestellt werden.
- D Patientinnen mit Dysgerminom im Stadium I profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie.
- E Die Therapie resultiert in frühen Stadien in 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 100% bei Dysgerminomen und 85% bei Keimzelltumoren anderer Histologie.

8 Welche Aussage über die Chemotherapie anhand des BEP-Schemas trifft zu?

- A Etwa 80% aller Patientinnen mit Keimzelltumoren haben nach Abschluss einer fertilitätserhaltenden Operation und Chemotherapie einen regulären Menstruationszyklus.
- B Seltene Nebenwirkungen dieser Polychemotherapie sind Alopezie, transiente Myelosuppression, Thrombozytopenie und mukokutane Toxizitäten.
- C Die Rate an sekundären Malignomen wird durch diese Chemotherapie im Wesentlichen nicht beeinflusst.
- D Die Dauer zwischen Primäroperation und Beginn der Chemotherapie hat keinen Einfluss auf die Heilungsrate.
- E Bei Entwicklung einer Platinresistenz gibt es exzellente Therapiealternativen.

9 Welche Aussage über die operative Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars trifft zu?

- A Bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung umfasst die Standardtherapie eine Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie und einem kompletten Staging.
- B Die Durchführung einer systematischen pelvinal/paraaortalen Lymphadenektomie ist obligat und beeinflusst die Prognose.
- C Bei fertilitätserhaltender Operation sollte aufgrund des erhöhten Perforationsrisikos keine Curettage durchgeführt werden.
- D Fertilitätserhaltende Operationen bei Frühstadien führen zu einem schlechteren onkologischen Outcome.
- E Nach fertilitätserhaltender Therapie im Stadium I–II werden 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 55% beobachtet.

10 Welche Aussage über die adjuvante Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars trifft zu?

- A Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie wurde in zahlreichen randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen.
- B Der Großteil aller Keimstrang-Stroma-Tumore des Ovars wird im Stadium I diagnostiziert und benötigt keine adjuvante Chemotherapie.
- C Eine adjuvante Therapie für Patientinnen im Stadium I wird unabhängig vom Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren empfohlen.
- D Die adjuvante Chemo-Irradiation hat einen wichtigen Stellenwert in der adjuvanten Therapie.
- E Bei fortgeschrittenen Tumorstadien handelt es sich um eine palliative Situation und eine Chemotherapie bringt keinen Nutzen.