

**Empfehlungen zur  
Diagnostik, Therapie und  
Nachsorge**

# MANUAL

## Maligne Ovarialtumoren

Tumorzentrum München  
an den Medizinischen Fakultäten der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität

10. Auflage 2014



in Zusammenarbeit mit dem  
Roman-Herzog-Krebszentrum  
Comprehensive Cancer Center  
(RHCCC)

und dem

Krebszentrum München  
Comprehensive Cancer Center  
CCC<sup>LMU</sup>



# MANUAL

Tumorzentrum München  
an den Medizinischen Fakultäten  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität

## Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren  
Gastrointestinale Tumoren  
Hirntumoren und spinale Tumoren  
Knochentumoren und Weichteilsarkome  
Kopf-Hals-Malignome  
Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative  
Syndrome  
Maligne Lymphome  
Maligne Melanome  
Malignome des Corpus uteri  
Mammakarzinome  
Multiples Myelom  
Psychoonkologie  
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte  
Therapie in der Hämatologie und Onkologie  
Tumoren der Lunge und des Mediastinums  
Urogenitale Tumoren  
Vulvakarzinom  
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag  
München

# MANUAL

## Maligne Ovarialtumoren

Bandherausgeber:

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt  
Frauenklinik der TUM  
Klinikum rechts der Isar  
Ismaningerstraße 22  
D-81675 München

10. Auflage 2014

Herausgeber:

Tumorzentrum München  
Geschäftsstelle  
Pettenkoferstraße 8a  
D-80336 München  
Telefon (089) 51 60-22 38  
Telefax (089) 51 60-47 87  
E-Mail [TZMuenchen@med.uni-muenchen.de](mailto:TZMuenchen@med.uni-muenchen.de)  
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag  
München

Im Internet sind auf der Seite  
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>  
folgende Manuale abrufbar:

Endokrine Tumoren  
Gastrointestinale Tumoren  
Hirntumoren und spinale Tumoren  
Knochentumoren und Weichteilsarkome  
Kopf-Hals-Malignome  
Leukämien, myelodysplastische und  
myeloproliferative Syndrome  
Maligne Lymphome  
Maligne Melanome  
Maligne Ovarialtumoren  
Malignome des Corpus uteri  
Mammakarzinome  
Multiples Myelom  
Psychoonkologie  
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte  
Therapie in der Hämatologie und Onkologie  
Tumoren der Lunge und des Mediastinums  
Urogenitale Tumoren  
Vulvakarzinom  
Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:  
<http://www.krebsinfo.de>

**Titelbild**

Vordergrund: Endometrioides Adenokarzinom FIGO IA mit ausgeprägter Vaskularisation der soliden Anteile  
(Quelle: Prof. Dr. M. Schelling)

Hintergrund: Serös papilläres Ovarialkarzinom (Quelle: Prof. Dr. D. Mayr)

---

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

---

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten.  
Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2014 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1,  
D-82110 Germering/München.  
Printed in Germany by grafik + druck, München  
ISBN 978-3-86371-111-5

---

## Vorwort

Die vorliegende 10. Auflage des Manuals „Maligne Ovarialtumoren“ ist als klinischer Leitfaden für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Ovarialkarzinom konzipiert. Ärztinnen und Ärzte aus universitären Kliniken, aus Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung, aus Rehabilitationskliniken, aus gynäkologisch- und hämatologisch-onkologischen Praxen, Pathologie, Humangenetik, Hämat-Onkologie, palliativer und rehabilitativer Medizin, Strahlentherapie, Epidemiologie und Labormedizin, darüber hinaus wissenschaftliche Mitarbeiter und Pflegepersonal eines gynäkologischen Krebszentrums haben in gemeinsamer Diskussion die einzelnen Kapitel aktualisiert und anhand neuer Daten überarbeitet. Den Empfehlungen wurde die aktuelle S3-Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft zugrunde gelegt. Zusätzlich wurden für die einzelnen Themenbereiche die wichtigsten Literaturstellen im Anschluss an das jeweilige Kapitel aufgeführt, damit sich der Leser seine eigene Meinung bilden kann und diese auf die individuelle Situation seiner Patientin übertragen kann.

Wie bereits in der vorhergehenden Auflage wurde im Kapitel „Epidemiologie“ speziell auf die Daten der Patientinnen mit Ovarialkarzinom aus dem Einzugsgebiet des Tumorzentrums Münchens eingegangen. Das Kapitel „Hereditäres Ovarialkarzinom“ enthält die aktuellen Beratungsstrategien auf der Ba-

sis der neuen Daten aus dem Konsortium. Die Empfehlungen zur Primärtherapie und Rezidivtherapie wurden anhand der Publikationen und Studienergebnisse der letzten drei Jahre aktualisiert und dabei der Stand der Forschung zu molekularbiologischen Therapieansätzen, die in Phase-III-Studien untersucht werden, dargestellt.

Ein Schwerpunkt wurde auf die Nachsorge, Rehabilitation und palliative Therapie gelegt, die insbesondere beim Ovarialkarzinom einen hohen Stellenwert einnehmen. Das Kapitel „Komplementäre Maßnahmen“ bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde weiter ausgearbeitet. Am Ende des Manuals wurde eine aktuelle Übersicht zu den in der Region angebotenen Therapiestudien aufgenommen.

Ganz herzlich möchte ich allen Mitgliedern der Projektgruppe für die konstruktive Arbeit und Diskussion bei der Erstellung des Manuals danken. Mein Dank gilt dem Vorstand des Tumorzentrums München für die Unterstützung der Projektgruppe in ihrer Arbeit sowie dem Zuckschwerdt Verlag, der die professionelle Drucklegung des Manuals ermöglicht hat.

Wir, die Mitglieder der Projektgruppe, wünschen uns, mit diesem Manual einen Beitrag zu leisten, die Qualität in der Versorgung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom verbessern zu können.

Für die Projektgruppe  
München, im Dezember 2013

*Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt*



## Inhalt

### Epidemiologie

<i>M. Rottmann, J. Dorn, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i> . . . . .	1
Risikofaktoren . . . . .	1
Epidemiologische Kenngrößen: Internationale und nationale Daten . . . . .	1
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf . . . . .	2
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) . . . . .	2
Überlebensanalysen aus dem Tumorregister München . . . . .	7
Überleben im zeitlichen Verlauf . . . . .	7
Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet . . . . .	10

### Früherkennung und Diagnostik

<i>B. Schmalefeldt, D. Beer, A. Burges, C. Anthuber, M. Schelling</i> . . . . .	11
Symptome . . . . .	11
Diagnostische Verfahren . . . . .	11

### Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

<i>D. Mayr, P. Dettmar, J. Dorn, H. Schmalzried, E. Schmoeckel</i> . . . . .	20
Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren nach WHO [1, 2] mit relativen Häufigkeiten [3] . . . . .	20
Stadieneinteilung . . . . .	23
Prognosefaktoren . . . . .	23

### Hereditäres Ovarialkarzinom

<i>M. Kiechle, A. Meindl, C. Anthuber</i> . . . . .	29
Epidemiologie und Klinik . . . . .	29
Beratung . . . . .	29
Genetischer Hintergrund . . . . .	30
Erkrankungsrisiken . . . . .	30
Pathologie . . . . .	31
Überleben . . . . .	31
Therapie . . . . .	31
Molekulargenetische Analyse . . . . .	32
Früherkennung . . . . .	32
Prophylaktisch bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) . . . . .	33

Medikamentöse Prävention mit oralen Kontrazeptiva .....	33
Zentren für Familiäre Brust- und Eierstockkreberkrankungen .....	35
<b>Operative Primärtherapie</b>	
<i>B. Schmalfeldt, C. Anthuber; B. Ataseven, I. Bauerfeind, A. Burges, C. Höß, C. Kern, M. Kolben, M. Pölcher, J. Rehbock, M. Schwoerer</i> .....	37
Allgemeines .....	37
Operationsvorbereitung .....	38
Operatives Vorgehen .....	38
Tumorbulking nach präoperativer (neoadjuvanter) Chemotherapie .....	44
Operative Folgeeingriffe .....	45
Die Rolle der „minimalinvasiven“ Chirurgie .....	45
Organerhaltende Operation .....	46
Operationsbericht .....	47
<b>Systemische Primärtherapie einschließlich molekularbiologischer Therapieansätze</b>	
<i>A. Burges, B. Ataseven, L. Lutz, B. Rack, K. Seck, M. Pölcher, B. Schmalfeldt, K. Späthe</i> .....	52
Indikationen zur Primärtherapie .....	52
Status vor Chemotherapie .....	52
Entwicklung des derzeitigen Standards und aktuelle Studienprotokolle .....	52
Adjuvante Therapie in den Frühstadien FIGO IA–IIA .....	57
Chemotherapie in den Stadien FIGO IIB–IIIC .....	58
Primärtherapie bei ausgedehntem Stadium IV .....	58
Supportive Therapie .....	58
Intraperitoneale Chemotherapie .....	59
Aktuelle Studien .....	59
<b>Operative Rezidivtherapie</b>	
<i>A. Burges, I. Bauerfeind, B. Ataseven, C. Höß, J. Rehbock</i> .....	63
Palliative Operationen .....	64
<b>Systemische Therapie bei Progression oder Rezidiv</b>	
<i>L. Lutz, V. Aivazova-Fuchs, C. Kern, P.E. Petrides, K. Seck, H. Sommer, U. Späthe</i> .....	66
Therapie bei Progress (Platinrefraktärität) oder Remissionszeit von weniger als 6 Monaten (Platinresistenz) .....	67
Therapie beim Rezidiv nach mehr als 6-monatiger Remission (Platinsensitivität) .....	68
Therapie beim Rezidiv nach Second-line-Behandlung .....	69
Vorgehen bei der Rezidivtherapie .....	70
<b>Strahlentherapie</b>	
<i>H. Lindner, P. Schaffer, H. Sommer</i> .....	74
Primäre adjuvante Strahlentherapie .....	74
Strahlentherapie nach Operation und Chemotherapie .....	75
Palliative perkutane Strahlentherapie .....	76
Intraoperative Strahlentherapie .....	77

Intraperitoneale Radionuklidtherapie .....	77
Nichtepitheliale Ovarialtumoren .....	77
<b>Borderlinetumoren</b>	
<i>P. Dettmar, S. Anthuber, S. Avril, C. Höß, D. Mayr, C. Kern, B. Schmalfeldt, E. Schmöckel</i> .....	80
Histologie .....	80
Molekularbiologie .....	81
Klinik .....	81
Prognose .....	81
Operative Therapie .....	82
Schnellschnittdiagnose .....	83
Adjuvante Therapie .....	83
Rezidivtherapie .....	83
<b>Keimstrangstromatumoren, maligne Keimzelltumoren und maligne Müller-Mischtumoren</b>	
<i>C. Anthuber, P. Dettmar, J. Engel, D. Mayr, K. Seck, P. Petrides</i> .....	85
Keimstrangstromatumoren .....	85
Maligne Keimzelltumoren (KZT) .....	89
Maligne Müller-Mischtumoren (MMT, Karzinosarkome) .....	97
Laufende Studien .....	98
<b>Nachsorge und Rehabilitation</b>	
<i>H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs, S. Fürst, L. Hertlein, L. Lutz, K. Seck</i> .....	102
Psychoonkologische Betreuung und psychosoziale Nachsorge .....	102
Lebenserwartung und Lebensqualität .....	103
Nachsorgediagnostik .....	103
Rehabilitationsmaßnahmen .....	105
Rehabilitationsspezifische Diagnostik .....	106
Therapie und Kompensation .....	107
Zugangswege zur onkologischen Rehabilitation .....	108
Anschlussheilbehandlung (AHB) .....	109
Heilverfahren .....	109
Kooperation und Qualitätssicherung .....	110
Begutachtung .....	110
<b>Komplementäre Maßnahmen</b>	
<i>D. Paepke, I. Gröll, P. Holzhauer, H. Sommer, F. Friedl, P. E. Petrides</i> .....	112
Komplementärmedizinische Therapieverfahren .....	113
TCM .....	120
<b>Palliative Therapie</b>	
<i>H. Sommer, V. Aivazova -Fuchs, S. Fürst, L. Lutz</i> .....	125
Palliative Betreuung, Hospizversorgung .....	125
Palliative Maßnahmen .....	126

---

<b>Anhang I: Laufende Studien bei Patientinnen mit malignem Ovarialtumor</b> .....	131
Studien bei Ovarialkarzinom. ....	131
Studien bei Keimzelltumoren .....	135
<b>Anhang II: Operationsprotokoll</b> .....	136
<b>Autoren und Mitglieder der Projektgruppe</b> .....	137
<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	141

## Epidemiologie

*M. Rottmann, J. Dorn, G. Schubert-Fritschle, J. Engel*

### Risikofaktoren

Ovarialkarzinome entstehen durch maligne Transformation des ovariellen Deckepithels. Die Ätiologie ist bisher weitgehend unklar, einige Risikofaktoren für die Entstehung eines sporadischen Ovarialkarzinoms sind jedoch bekannt. Wie bei vielen Malignomen ist das Lebensalter ein Risikofaktor. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Inzidenz des Ovarialkarzinoms an. Ernährungsfaktoren, insbesondere die Adipositas, sind mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko assoziiert. Des Weiteren spielen endokrinologische Faktoren eine Rolle. Infertilität, Nulliparität, dauerhaft ovulatorische Zyklen und das polyzystische Ovarsyndrom werden mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht. Ovulationshemmer haben eine protektive Wirkung. Bei Anwenderinnen von Hormonersatztherapie (HRT) in der Postmenopause wurden signifikant häufiger Ovarialkarzinome festgestellt als bei Frauen ohne HRT. Dieses Risiko sank aber nach Absetzen der Therapie wieder schnell ab [1]. Mehr als 90 % der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, etwa 10 % sind genetisch bedingt (siehe Kapitel „Hereditäres Ovarialkarzinom“) [2–5].

### Epidemiologische Kenngrößen: Internationale und nationale Daten

Nach Schätzungen der WHO erkrankten im Jahre 2008 weltweit ca. 225 000 Frauen an einem malignen Ovarialtumor. Bezüglich der Inzidenz und somit auch der Mortalität bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den „entwickelteren“ und den „weniger entwickelten“ Staaten zugunsten der letzteren [6].

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) – die bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung des National Cancer Institute auf der Basis von 28 % der Bevölkerung der USA – belegen eine altersstandardisierte Inzidenz von 9,4 (Weltstandard) und eine altersstandardisierte Mortalität von 5,3 (Weltstandard) für die Jahre 2006–2010 [7].

Die meisten west- und nordeuropäischen Länder weisen eine ähnliche Inzidenz und Mortalität auf [7–13] (siehe Tab. 1).

In Deutschland steht der maligne Ovarialtumor an sechster Stelle in der Rangfolge der weiblichen tumorspezifischen Inzidenzen (nach Brustkrebs, Darmkrebs, Bronchialkarzinom, Karzinom des Gebärmutterkörpers und malignem Melanom der Haut) und ist somit nach dem Karzinom des Gebärmutterkörpers der zweithäufigste bösartige Genitaltumor der Frau. Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene können nur geschätzt werden, da gegenwärtig in Deutschland noch keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) und das Robert Koch-Institut (RKI) geben 7790 Neuerkrankungsfälle für das Jahr 2008 an, das sind 3,5 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Bezüglich der Mortalität stehen die malignen Ovarialtumoren bei den Frauen in Deutschland an fünfter Stelle (nach Brustkrebs, Darmkrebs, Bronchialkarzinom und Pankreaskarzinom). Für das Jahr 2008 wird von 5529 Sterbefällen aufgrund eines malignen Ovarialtumors berichtet. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität bei den Frauen beträgt somit 5,6 % [13].

Einige der aktuell verfügbaren epidemiologischen Parameter sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Die Ergebnisse und Schätzungen wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen [13, 14].

Tabelle 1. Rohe und altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich.

Land	Kollektiv	Inzidenz (I) C56 (roh)	Inzidenz (I) C56 (ASR)*	Mortalität (M) C56 (roh)	Mortalität (M) C56 (ASR)*
USA <sup>a</sup>	2006–2010	13,3	9,4	8,4	5,3
Australien <sup>b</sup>	2009(I)/2007(M)	10,9	7,6	7,0	4,4
Norwegen <sup>c</sup>	2010	19,9	11,5	13,2	6,5
Dänemark <sup>c</sup>	2011	20,3	10,9	13,5	6,1
Schweden <sup>c</sup>	2010(I)/2011(M)	15,8	8,9	12,3	5,2
Finnland <sup>c</sup>	2011	18,4	9,3	14,2	5,9
Niederlande <sup>d</sup>	2011	14,9	8,1	12,4	5,6
Irland <sup>e</sup>	2010	15,1	10,2		
Österreich <sup>f</sup>	2010		9,1		4,8
Deutschland <sup>g</sup>	2008	18,6	8,8	13,2	5,1

\*ASR steht für „age standardised rate“, hier Weltstandard

Absolute und relative Häufigkeiten von Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungsaufbau der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Die altersspezifischen Raten werden daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet, um Vergleichbarkeit zu erreichen. Diese standardisierten Raten beziehen sich auf 100 000 Personen einer fiktiven, entsprechend der Besetzung der einzelnen Altersklassen standardisierten Bevölkerung (z. B. standardisierte Weltbevölkerung für den sogenannten Weltstandard).

<sup>a</sup>SEER Cancer Statistics Review 1975–2010 ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) [7]

<sup>b</sup>Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books ([www.aihw.gov.au](http://www.aihw.gov.au)) [8]

<sup>c</sup>NORDCAN Database ([www.ancre.nu](http://www.ancre.nu)) [9]

<sup>d</sup>The Netherlands Cancer Registry ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)) [10]

<sup>e</sup>The National Cancer Registry Ireland ([www.ncri.ie](http://www.ncri.ie)) [11]

<sup>f</sup>Statistik Austria ([www.statistik.at](http://www.statistik.at)) [12]

<sup>g</sup>Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008 [13]

## Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Die Erkrankungsdaten (soweit über Schätzungen verfügbar) sind seit den 1980er-Jahren leicht angestiegen und ab Mitte der 1990er-Jahre kontinuierlich gesunken [13, 15]. Dieser Rückgang der Erkrankungsdaten könnte auf die zunehmende Einnahme von Ovulationshemmern seit Mitte der 1960er-Jahre zurückzuführen sein. Die altersstandardisierten Raten der Mortalität sind ebenfalls leicht rückläufig [13]. Dieser Rückgang ist etwas deutlicher in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen zu beobachten. Die Statistik der nordamerikanischen SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology, and End Results) zeigt einen ähnlichen Verlauf der Neuerkrankungs- und Mortalitätsraten [7].

## Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Die Auswertungen des TRM sollen unter anderem aufzeigen, welches Krankheitsbild in der Region

heute gesehen wird, welche Langzeitergebnisse erreicht und welche Verbesserungen im Verlauf der Zeit erzielt wurden. Die Dokumentation bösartiger Ovarialtumoren am Tumorregister München begann 1978 mit damals zwei Kliniken. Etwa 10 Jahre später beteiligten sich – wenn auch nicht ganz vollständig – alle Kliniken der Region. Seit 1988 besteht somit bereits eine hohe Erfassungsrate bezüglich der in der Region behandelten Patientinnen. Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der Patientinnen im Einzugsgebiet erreicht. Da diese Patientinnenkohorte den derzeit besten epidemiologischen Stand darstellt, sind Angaben zu klinischen Charakteristika auf Patientinnen mit einer Neuerkrankung ab 1998 (bis 2011) und Wohnsitz in der Region (München und umliegende Landkreise sowie ab 2002 bzw. 2007 zusätzlich Landkreise des erweiterten Einzugsgebiets) beschränkt.

In Abbildung 1 wird das Erkrankungsrisiko durch die altersspezifischen Inzidenzraten beschrieben (nur invasive Tumoren). Von der altersspezifischen

Tabelle 2. Epidemiologische Basiszahlen.

	Kollektiv	Kennzahlen
<b>Neuerkrankungen (C56)</b>		
Jährliche Neuerkrankungen in Deutschland <sup>a</sup>	absolut	2008 7790
Anteil an allen weiblichen Krebserkrankungen <sup>a</sup>	%	2008 3,5
Rohe Inzidenz (Deutschland) <sup>a</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 18,6
Inzidenz (Deutschland) (ASR* Europastandard) <sup>a</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 12,2
Inzidenz (Deutschland) (ASR* Weltstandard) <sup>a</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 8,8
Rohe Inzidenz (TRM) <sup>b</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 21,1
Inzidenz (TRM) (ASR* Europastandard) <sup>b</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 14,8
Inzidenz (TRM) (ASR* Weltstandard) <sup>b</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 10,6
<b>Alter (C56)</b>		
Mittleres Erkrankungsalter (Deutschland) <sup>a</sup>	Jahre	2008 69
Mittleres Erkrankungsalter (TRM) <sup>b</sup>	Jahre	2008 67
Erkrankungsalter (10%/90 %-Perzentil <sup>**</sup> ) <sup>b</sup>	Jahre	2008 47/85
Mittleres Sterbealter tumorbedingt <sup>b</sup>	Jahre	2008 73
<b>Überleben (C56)</b>		
5-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben/relatives Überleben) <sup>b</sup>	%	ab 1998 38,4/41,7
10-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben/relatives Überleben) <sup>b</sup>	%	ab 1998 28,8/33,8
Medianes progressionsfreies Überleben <sup>b</sup>	Jahre	ab 1998 2,6
<b>Sterbefälle (C56)</b>		
Sterbefälle an Ovarialkrebs in Deutschland <sup>a</sup>	absolut	2008 5529
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland <sup>a</sup>	%	2008 5,6
Rohe Mortalität (Deutschland) <sup>a</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 13,2
Mortalitätsrate (Deutschland) (ASR* Europastandard) <sup>a</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 7,6
Mortalitätsrate (Deutschland) (ASR* Weltstandard) <sup>a</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 5,1
Rohe Mortalität (TRM) <sup>b</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 14,4
Mortalitätsrate (TRM) (ASR* Europastandard) <sup>b</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 8,5
Mortalitätsrate (TRM) (ASR* Weltstandard) <sup>b</sup>	je 100 000 Frauen/Jahr	2008 5,7

\*ASR steht für „age standardised rate“

\*\*Perzentile teilen die Verteilung in %-Segmente auf. 10 % der Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom sind jünger als 47 Jahre, 10 % sind älter als 85 Jahre.

<sup>a</sup>Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008 [13]

<sup>b</sup>Tumorregister München (TRM) [14]

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Frauen auftreten.

Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Inzidenz ist die ebenfalls dargestellte Altersverteilung zu unterscheiden, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt. Sie ergibt sich aus dem Erkrankungsrisiko und der Anzahl der in dem jeweiligen Altersintervall lebenden Frauen.

In Tabelle 3 sind klinische Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium zusammengestellt. Hierbei

nimmt der Altersmedian mit höherem FIGO-Stadium zu. In die Mittelwerte bzw. Mediane des Alters gehen vor allem bei Stadium FIGO I auch die Altersangaben der Borderlinetumoren oder der Keimzelltumoren ein, die im jüngeren Alter auftreten. Für die homogene Gruppe der serösen Karzinome ergeben sich für die vier FIGO-Stadien folgende Alters-

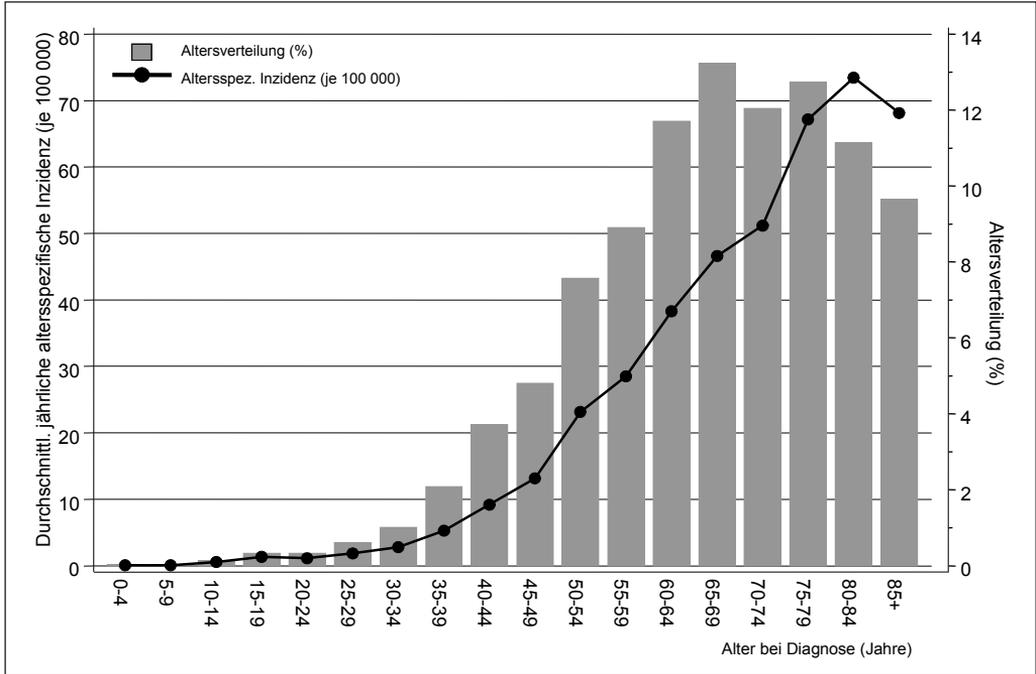


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz maligner Ovarialtumoren (1998–2011, n = 5246).

Tabelle 3. Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.

FIGO-Stadium	Anteil Patientinnen (n = 4721)*	Alter (Median)	Alter (Anteil ≥ 65 J.)	Grading				Ausmaß der OP # (makroskopisch)		Lokalisation bds.
				GB	G1	G2	G3	tumorfrei	Tumorrest ≤ 1 cm	
	%	Jahre	%	%	%	%	%	%	%	%
I	32,1	57,1	32,9	38,5	15,2	29,2	17,2	92,4	6,3	14,6
II	6,4	62,9	45,5	8,2	6,0	35,8	50,0	77,9	15,4	35,6
III	42,6	65,5	53,8	2,1	3,9	28,3	65,7	31,6	28,7	59,1
IV	18,9	68,9	66,1	0	1,5	24,0	74,5	14,3	26,9	59,0
Gesamt	100	63,3	48,9	13,6	7,2	28,3	50,9	46,8	21,8	41,7

\*ohne Sarkome und maligne Müller-Mischtumoren

#Angaben des Operateurs zum makroskopischen Ausmaß des Eingriffs

GB = Grading Borderline; bds. = beidseits

mediane: FIGO I: 62,4, FIGO II: 64,5, FIGO III: 65,8 und FIGO IV: 67,8 Jahre. Die Tumorresektionsraten sind ebenfalls stadienabhängig, mit höhergradigem

FIGO-Stadium ist die vollständige Tumorresektion seltener. Die Zusammenhänge von Histologie, Alter und Tumorstadium sind in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4. Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie.

Histologie	Anteil Patientinnen (n = 5040) %	Alter (Median) (Jahre)	FIGO (n = 4630)			
			FIGO I %	FIGO II %	FIGO III %	FIGO IV %
<b>Karzinome</b>						
Borderline	15,6	53,9	88,2	4,3	7,3	0,2
muzinös	5,4	60,4	52,7	4,6	26,9	15,8
klarzellig	2,3	60,8	63,4	9,8	17,9	8,9
endometrioid	9,9	61,8	44,5	12,6	31,6	11,3
serös	45,0	65,9	11,4	5,9	59,2	23,5
Adeno NOS*	10,2	71,7	6,7	4,4	51,3	37,6
undifferenziert	1,3	65,0	10,2	11,9	57,6	20,3
Keimzelltumoren	1,0	34,6	68,6	2,9	20,0	8,6
Keimstrangstromatumoren	1,3	56,1	75,5	3,8	15,1	5,7
Multiple Angaben (ohne Sarkome)	5,9	61,5	43,6	9,1	35,2	12,2
Maligne Müller-Mischtumoren	0,8	69,3	10,5	10,5	63,2	15,8
Sarkome	1,3	65,1	18,2	7,3	49,1	25,5

\*not otherwise specified

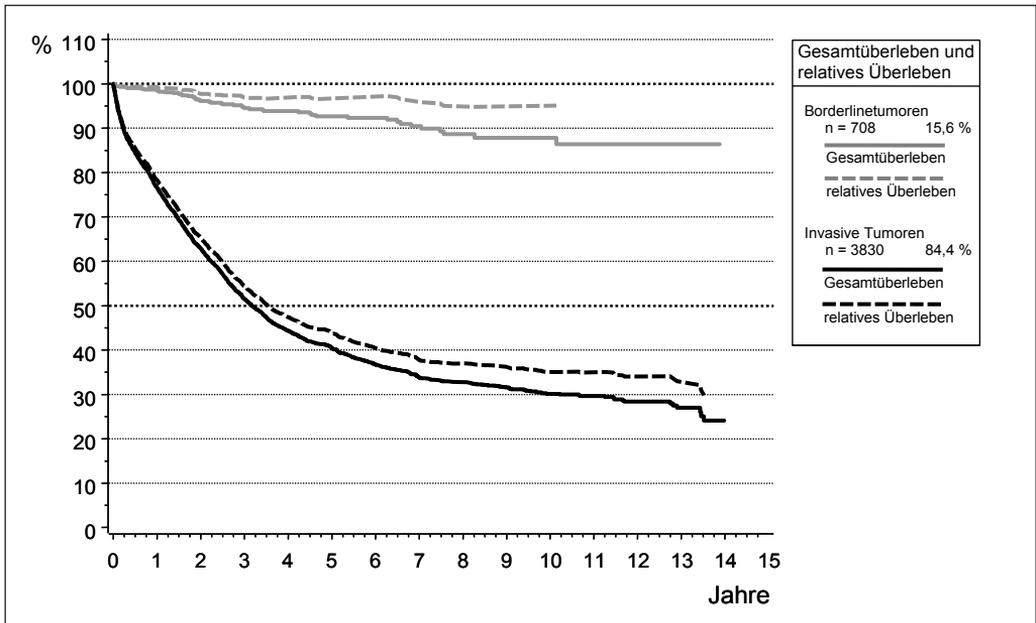


Abbildung 2. Gesamtüberleben und relatives Überleben für invasive und Borderlinetumoren.

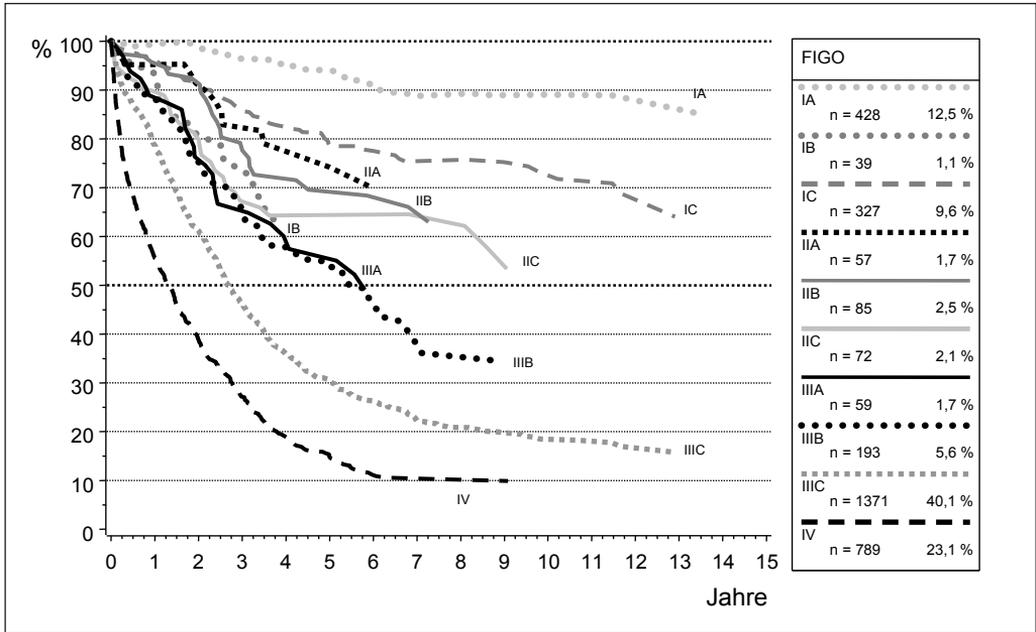


Abbildung 3. Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

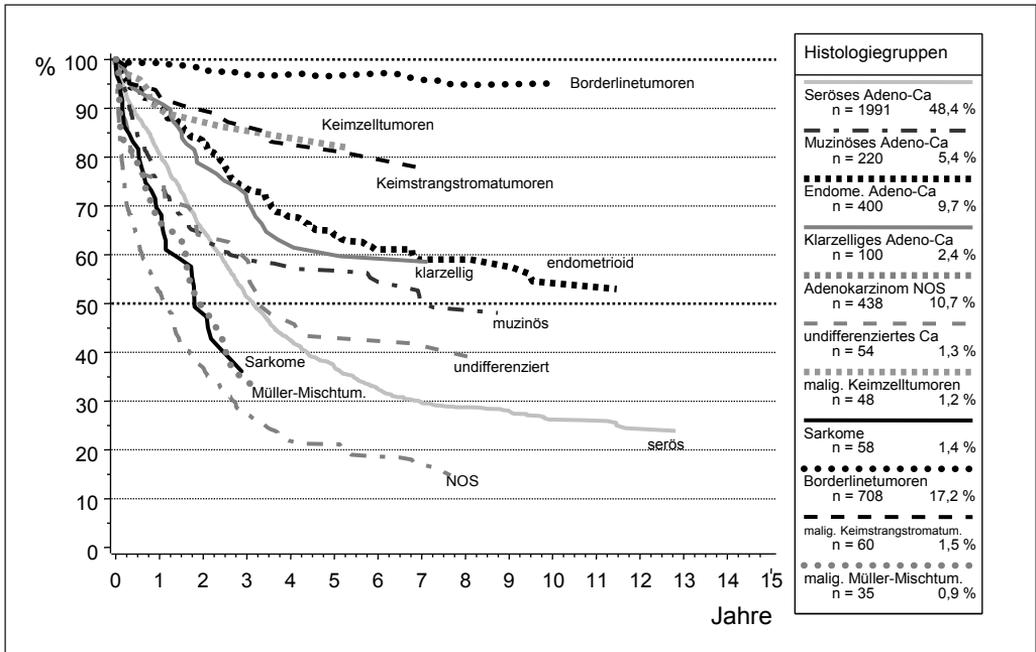


Abbildung 4. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie.

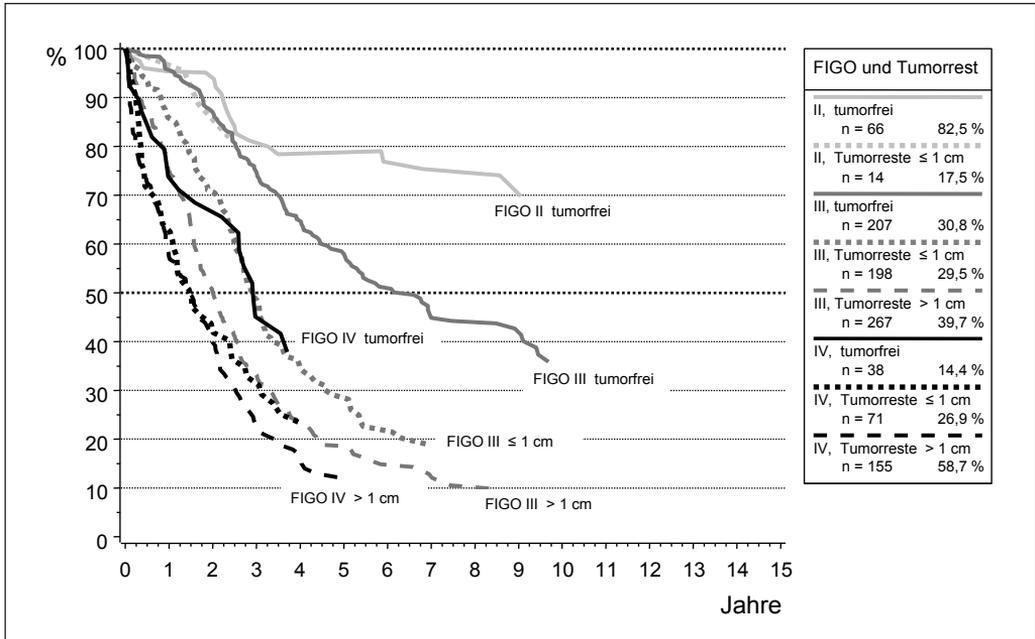


Abbildung 5. Relatives Überleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium (II bis IV) und dem Ausmaß der Operation (makroskopisch).

**Überlebensanalysen aus dem Tumorregister München**

Für folgende Analysen (Abb. 2–5) wurde eine Kohorte von Patientinnen herangezogen, die im Zeitraum von 1998 bis 2011 im Einzugsbereich des TRM erkrankten. Einzelne Überlebenskurven kleinerer Untergruppen enden vorzeitig, wenn weniger als 10 Patientinnen unter Risiko stehen. Wenn nicht explizit anders ausgewiesen (z. B. bei Abbildung 2 und 4), beziehen sich die Überlebenskurven auf Ovarialtumoren als Ersttumor ohne Borderlinetumoren und ohne Sarkome bzw. maligne Müller-Mischtumoren.

Abbildung 2 zeigt das Gesamtüberleben und das relative Überleben für invasive und Borderlinetumoren. Bei der Berechnung des relativen Überlebens wird die Lebenserwartung der Normalbevölkerung berücksichtigt. Somit stellt das relative Überleben einen Schätzer für das tumorabhängige Überleben dar. Bei den invasiven Tumoren betragen die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten für das Gesamtüberleben 40,5 bzw. 29,9 %, für das relative Überleben 43,9 bzw. 34,8%. Bei den Borderlinetumoren ergeben sich für das Gesamtüberleben Überlebensraten von 92,7 bzw. 87,8 %, für das relative Überleben von

96,7 bzw. 95,1 %. Im Folgenden werden nur noch relative Überlebenskurven dargestellt.

Abbildung 3 und 4 zeigen die relativen Überlebenskurven nach FIGO-Stadium und nach Histologie. Hier sollte man sich auch die Wechselwirkungen zwischen Tumorstadium und Histologie vergegenwärtigen (siehe Tab. 4). Die deutliche Abweichung des FIGO-Stadiums IB im Vergleich zu Stadium IA und IC ist auf die kleine Fallzahl (n = 39) zurückzuführen.

Die möglichst vollständige Tumorentfernung hat eine besondere prognostische Relevanz. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 5 deutlich. Hierbei sind die erreichten Überlebensraten und die verbleibende Überlebenszeit entscheidend vom Ausmaß der Operation abhängig. Selbst Patientinnen im Tumorstadium FIGO IV profitieren, falls möglich, von einer makroskopisch vollständigen Tumorresektion.

**Überleben im zeitlichen Verlauf**

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob im zeitlichen Verlauf Therapiefortschritte aufzuzeigen sind

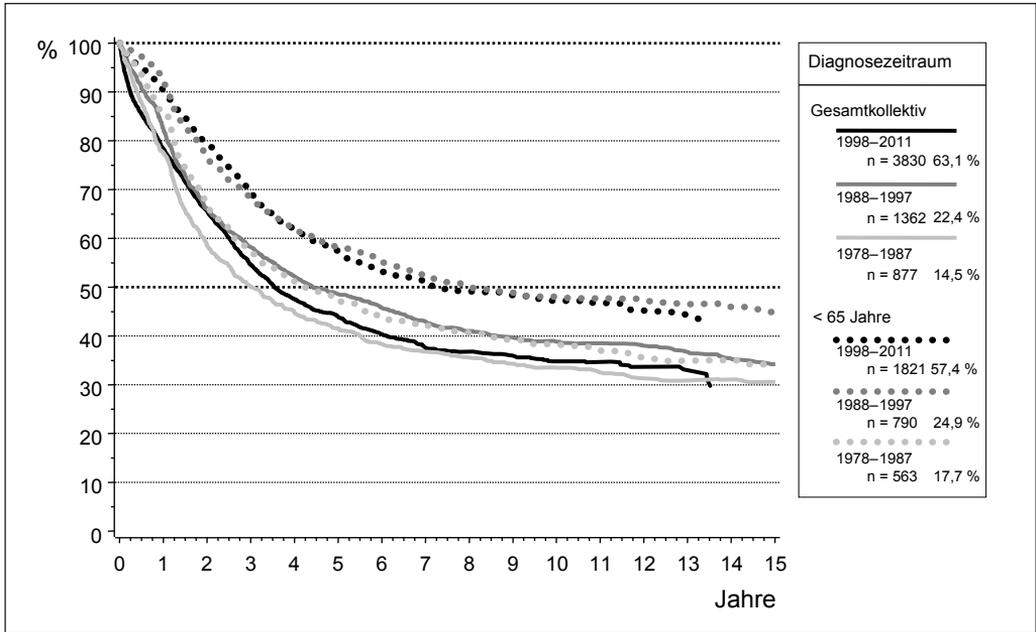


Abbildung 6. Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Zeitraum der Erstdiagnose für das Gesamtkollektiv und die Gruppe der unter 65-Jährigen.

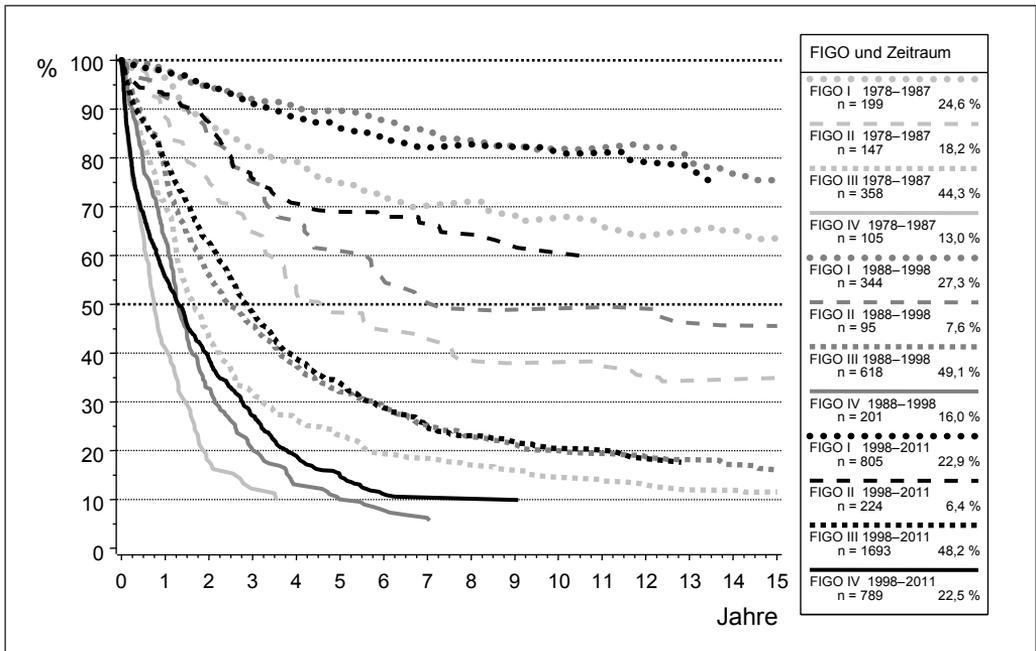


Abbildung 7. Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Zeitraum der Erstdiagnose und dem FIGO-Stadium.

Tabelle 5. Verteilung der FIGO-Stadien im zeitlichen Verlauf.

Stadium	Gesamtkollektiv (n = 5578)			< 65-Jährige (n = 2919)		
	1978–1987 (n = 809) %	1988–1997 (n = 1258) %	1998–2011 (n = 3511) %	1978–1987 (n = 507) %	1988–1997 (n = 726) %	1998–2011 (n = 1686) %
FIGO I	24,6	27,3	22,9	25,6	31,7	30,8
FIGO II	18,2	7,6	6,4	18,3	7,3	6,8
FIGO III	44,3	49,1	48,2	44,4	47,9	46,5
FIGO IV	13,0	16,0	22,5	11,6	13,1	15,9

und ob sich somit die Prognose, also die Überlebensraten, in der Region München verbessert hat. Im folgenden Abschnitt werden daher die Überlebensraten der Erkrankungskohorte von 1978–1987 der von 1988–1997 bzw. 1998–2011 gegenübergestellt.

Im Wesentlichen erfolgten seit Ende der 1970er-Jahre drei Therapieveränderungen: Die Durchführung einer Strahlentherapie wurde nahezu aufgegeben, neue Zytostatika (insbesondere Cis-/Carboplatin) fanden Eingang in die Therapie und die operative Vorgehensweise hatte zunehmend die möglichst vollständige makroskopische Tumorentfernung zum Ziel. Betrachtet man das Überleben in den Behandlungsintervallen für das gesamte Kollektiv der Patientinnen mit Ovarialkarzinom unabhängig vom Stadium (Abb. 6), so zeigt sich im Vergleich der Diagnoseintervalle 1978–1987 vs. 1988–1997 eine Verbesserung der Überlebensraten im gesamten Kurvenverlauf. Diese Verbesserung ist in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen noch deutlicher ausgeprägt. Auch in der Kohorte 1998–2011 zeigt sich ein verbessertes Überleben gegenüber 1978–1987; bei der Betrachtung des gesamten Kollektivs ergibt sich jedoch ein schlechteres Überleben verglichen mit Kohorte 1988–1997, während sich für die Gruppe der unter 65-Jährigen im Überleben zwischen den Kohorten 1988–1997 und 1998–2011 kein Unterschied zeigt. Abbildung 7 zeigt das relative Überleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und dem Zeitraum der Erstdiagnose. Die Verbesserung der Prognose lässt sich hier in allen FIGO-Stadien nachweisen.

Wie sind diese Effekte zu interpretieren: Die Verteilung der Patientinnen in den einzelnen Tumorstadien weist in den Jahren seit 1978 Verschiebungen auf (siehe Tab. 5). Vergleicht man Patientinnen der Diagnosejahre 1978–1987 mit 1988–1997, so steht einer leichten prozentualen Zunahme von

Stadium FIGO I sowie einer Zunahme von FIGO III und FIGO IV ein kontinuierlicher Rückgang von FIGO II gegenüber. Bei Patientinnen in der Kohorte 1998–2011 ist der Anteil von FIGO I, II und III im Vergleich zur Kohorte 1988–1997 leicht verringert, der Anteil von FIGO IV gleichzeitig deutlich höher (16,0 % vs. 22,5 %). In der Altersklasse der unter 65-Jährigen ergibt sich ein ähnliches Bild, der Anteil von FIGO I ist hier jedoch stärker gestiegen, gleichzeitig ist der Anteil von FIGO IV insgesamt deutlich geringer. Diese Verschiebung der Stadien dürfte zwei Ursachen haben: Zum einen wurden etwa ab 1988 die Daten im TRM weitgehend bevölkerungsbezogen erhoben, wodurch eine „echte“ Zunahme der fortgeschrittenen Stadien (vor allem des Stadiums FIGO IV) zu erklären wäre. Zusätzlich könnte durch verbessertes Staging zum Teil eine „Bereinigung“ der Stadien erfolgt sein. Diese Bereinigung führt zu einer Häufigkeitsverschiebung in Richtung der fortgeschrittenen Stadien und bewirkt eine Verbesserung der stadienspezifischen Überlebensraten. Die Überlebensrate des gesamten Kollektivs aller Patientinnen mit einem malignen Ovarialtumor bleibt durch solche Stadienverschiebungen aber unverändert (migration bias). Daher sind die Effekte stadienspezifisch wesentlich deutlicher ausgeprägt als in der Gesamtkohorte.

Die Heilungsrate beim malignen Ovarialtumor zeigt somit in den Kollektiven vor und ab 1988 positive Veränderungen, vor allem in der Altersgruppe unter 65 Jahren. Da die Stadienverteilung mit einer zum Teil „echten“ Zunahme der fortgeschrittenen Stadien insgesamt ungünstiger geworden ist, sind diese positiven Veränderungen der Überlebensraten zusätzlich als Prognoseverbesserung zu interpretieren. Diese Prognoseverbesserung ist auf Therapieeffekte wie die Einführung neuer Zytostatika (Cis-/

Carboplatin, Taxane) und vor allem zunehmende operative Radikalität zurückzuführen [16]. Die geringfügige Verschlechterung des Überlebens im Vergleich der Kollektive 1988–1997 und 1998–2011 bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs ist auf die Zunahme von FIGO IV durch bessere Erfassung zurückzuführen.

### Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

Onkologische Dokumentationsbögen des Tumorregisters München können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:

Dokumentationsstelle des TRM, IBE/Klinikum Großhadern,  
Marchioninstraße 15, 81377 München  
Tel.: 089 7095-4756 oder 089 7095-4750  
Fax.: 089 7095-4753  
E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de

Nachsorgekalender können bezogen werden bei:

Bayerische Landesärztekammer  
Mühlbauerstraße 16, 81677 München  
Tel.: 089 4147209

Unter der Internetadresse [www.tumorregister-muenchen.de](http://www.tumorregister-muenchen.de) (oder auch [www.krebsinfo.de](http://www.krebsinfo.de)) sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survivalanalysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier die Jahresberichte sowie weitere Informationen über das Tumorregister München.

Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Arzt-Impressum).

### Literatur

- 1 Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH et al (2009) Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 302: 298–305
- 2 Daly M, Orams GI (1998) Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 25: 255–264
- 3 National Cancer Institute (NCI) Physician Data Query (PDQ). Oral Cancer Prevention. <http://cancer.gov/cancertopics>
- 4 National Cancer Institute (NCI) Physician Data Query (PDQ). Genetics of Breast and Ovarian Cancer. <http://cancer.gov/cancertopics>
- 5 Kuschel B, Hauenstein E, Kiechle M et al (2006) Hereditary Breast and Ovarian Cancer – Current Clinical Guidelines in Germany. *Breast Care* 1: 8–14
- 6 Ferlay J, Shin HR, Bray F et al (2010) GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC (Hrsg). IARC Press, Lyon, France
- 7 Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al (2012) SEER Cancer Statistics Review 1975–2010. National Cancer Institute (eds). [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/)
- 8 Australian Institute of Health and Welfare (2012) Authoritative Information and Statistics to Promote Better Health and Wellbeing. Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books. <http://www.aihw.gov.au/acim-books/>
- 9 Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al (2013) NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 5.3. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ancr.nu/>
- 10 The Netherlands Cancer Registry (2011) Cancer in figures. <http://www.cijfersoverkanker.nl/>
- 11 The National Cancer Registry Ireland (2013) Incidence, Mortality, Treatment and Survival. <http://www.ncri.ie/>
- 12 Statistik Austria (2012) Gesundheit: Todesursachen bzw. Krebsinzidenzen. <http://statistik.at>
- 13 Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Hrsg) (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Auflage, Berlin
- 14 Tumorregister München (TRM) (2013) Tumorspezifische Analysen. <http://www.tumorregister-muenchen.de>
- 15 Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Hrsg) (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Auflage, Berlin
- 16 Hölscher G, Anthuber C, Bastert G et al (2009) Improvement of survival in sex cord stromal tumors – an observational study with more than 25 years follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88: 440–448

## Früherkennung und Diagnostik

*B. Schmalfeldt, D. Beer, A. Burges, C. Anthuber, M. Schelling*

### Symptome

In retrospektiven Fall-Kontroll-Studien berichten über 90 % der Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms über neu aufgetretene abdominale Beschwerden, Bauchumfangszunahme, Blähungen, Völlegefühl oder einen Harndrang [1]. Diese Symptome sind aber unspezifisch und häufig in der Bevölkerung und führen deshalb meist nicht unmittelbar zur Diagnose. Insbesondere bei postmenopausalen Frauen und Neuauftreten dieser Symptome sollte aber an die Diagnose Ovarialkarzinom gedacht werden. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie betrug die Sensitivität des Symptomindex für die Erkennung eines Ovarialkarzinoms jedoch nur 64 % [2]. Bis heute wird die Diagnose bei etwa 70 % der Patientinnen erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV gestellt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dann unter 40 %. Dagegen ist sie bei einer Diagnose in den frühen Tumorstadien FIGO I–IIA mit > 80 % sehr viel günstiger. Dies stellt die besondere Bedeutung einer möglichst frühzeitigen Diagnose der Erkrankung dar.

### Diagnostische Verfahren

Die Einschätzung der Dignität eines Ovarialtumors ist von großem klinischem Interesse. Da benigne oder funktionelle Veränderungen des Ovars weit häufiger sind als maligne Neoplasien, soll durch eine zuverlässige prätherapeutische Zuordnung der Befunde die Zahl „unnötiger Operationen“ vermindert werden. Weiterhin muss die diagnostische Einstufung eines Adnexbefundes zur Wahl des operativen Zuganges im Sinne minimaler Invasivität einerseits und maximaler Sicherheit in Bezug auf die

onkologischen operativen Prinzipien andererseits beitragen.

### Sonografie

Die transvaginale Sonografie (TVS) als Standardverfahren der gynäkologischen Diagnostik ermöglicht den Nachweis bereits geringgradiger morphologischer Veränderungen der Ovarien.

Bei der sonografischen Untersuchung ist dabei besonders auf folgende Punkte zu achten:

- Organzugehörigkeit
- Größe der Raumforderung (drei Durchmesser, ggf. Volumen, ggf. Wachstumsdynamik)
- Form, Struktur und Echogenität (regulär/irregulär, zystisch/solide, zystisch mit Binnenechos/papillären Strukturen/zystisch-solide/rein solide, echoreich/echoarm, homogen/inhomogen)
- Ausmaß der Septierung, Wanddicke/Septendicke
- Oberflächenstruktur, Abgrenzbarkeit/Verschieblichkeit zu Nachbarorganen

Als malignitätsverdächtige Kriterien gelten insbesondere:

- papilläre oder solide Anteile in zystischen Raumforderungen
- irreguläre und dicke Zystenwand oder Septen, multiple Septierungen
- heterogene Binnenechos
- Aszites, Verdickung des Peritoneums als Hinweis für eine Peritonealkarzinose

Mit sonografischen Score-Systemen, einschließlich der aktuellen Empfehlungen der IOTA-Gruppe, welche die einzelnen Kriterien gewichten, kann für die Dignitätsbeurteilung von Adnextumoren eine Sensitivität von etwa 80 % und eine Spezifität von

etwa 75 % erreicht werden [3–6]. Dabei zeigen auch Ovarialkarzinome in frühen Stadien suspekt Kriterien. So sind beispielsweise in 64 % bzw. 67 % der Borderlinetumoren bzw. FIGO-I-Ovarialkarzinome papilläre Strukturen nachweisbar [7]. Allerdings ist selbst bei multivariat entwickelten Score-Systemen die Einstufung der Befunde oftmals nicht zuverlässiger als die subjektive Einstufung (benigne oder maligne), sodass der Erfahrung der Untersucher weiterhin große Bedeutung zukommt [8].

In der Prämenopause entsprechen etwa 50 % aller zystischen Adnextumoren funktionellen Veränderungen, die sonografisch meist als unilokuläre, glattwandige und echoleere Prozesse ohne solide Binnenstrukturen auffallen. Kleinere Raumforderungen bilden sich in der Regel spontan wieder zurück und rechtfertigen daher ein zuwartendes Verhalten mit einer Kontrolluntersuchung nach 8 Wochen. Hierdurch kann die Zahl unnötiger Operationen verringert und damit die Spezifität der Vaginalsonografie angehoben werden.

In der Postmenopause und bei perimenopausalen Frauen werden ebenfalls in bis zu 6 % der Adnextumoren sog. funktionelle Zysten beobachtet. Da bei persistierenden sonografisch blanden unilokulären Zysten in der Postmenopause das Risiko für ein Ovarialkarzinom nach aktueller Datenlage mit 2,8 % relativ hoch liegt (Prämenopause 0,5 %), sollte jedoch bei diesen Patientinnen die Indikation zur operativen Abklärung großzügig gestellt werden [9].

Der abdominale sonografische Zugang ist der transvaginalen Detektion von Prozessen im kleinen

Becken unterlegen, ermöglicht jedoch bei Vorliegen eines suspekten Adnexbefundes die Beurteilung von prognostisch bedeutsamen Begleitsymptomen (freie Flüssigkeit/Aszites, Adhäsionen, weitere pathologische Befunde in Mittel- und Oberbauch wie z. B. Lebermetastasierung, Netzbeteiligung). Darüber hinaus stellt die Transabdominalsonografie bei Patientinnen, bei denen eine vaginale Sonografie alters-/konstitutions-/operations-/strahlenbedingt nicht möglich ist (Scheidenstenose), bei gefüllter Harnblase eine Alternative zur sonografischen Darstellung von Prozessen im kleinen Becken dar. Bei sehr großen oder hochgelegenen Raumforderungen ist die transabdominale Sonografie oftmals die einzige Möglichkeit einer korrekten anatomischen Zuordnung der Befunde und entsprechenden Biometrie. Daher sollte sich die transabdominale Beurteilung bei auffälligem transvaginalsonografischem Befund obligat anschließen.

Die dreidimensionale Sonografie/Volumensonografie bei der Erfassung von Adnextumoren bietet neben der Volumetrie und damit präzisen Größenabschätzung von Adnexbefunden weitere diagnostische Möglichkeiten. Durch die variable Schnittbildanalyse von Volumenblöcken lassen sich z. B. papilläre und solide Areale besser von Wandunregelmäßigkeiten abgrenzen (Abb. 1). Durch sog. Renderingtechniken lassen sich Aufsichten wie bei der makroskopischen Inspektion erzielen (Abb. 2). Die dreidimensionale Erfassung von Gefäßverläufen ermöglicht im Vergleich zur zweidimensionalen Beurteilung eine vollständigere Beschreibung der Gefäßarchitektur [10].

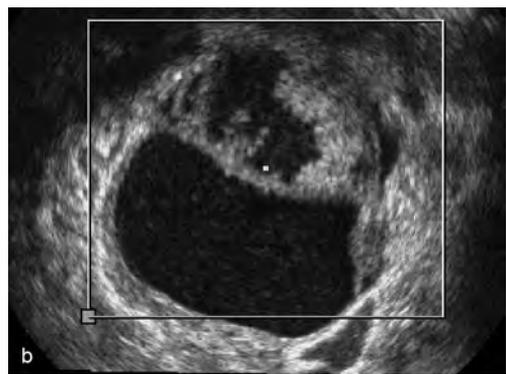
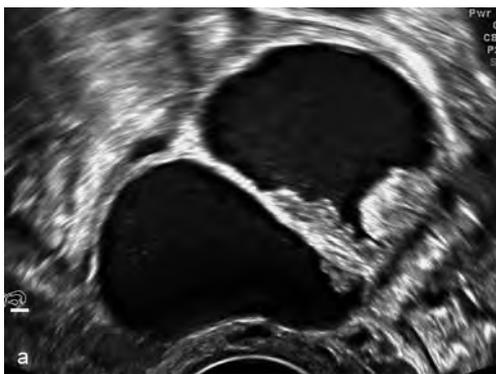


Abbildung 1. Zweidimensionale (a) und korrespondierende dreidimensionale (b) Darstellung intrazystischer Proliferationen eines papillär-serösen Zystadenoms. Die in (b) gezeigte Ansicht entstammt einem volumetrischen Datensatz und ist mit der zweidimensionalen Untersuchung nicht zu erzielen (C-Ebene).

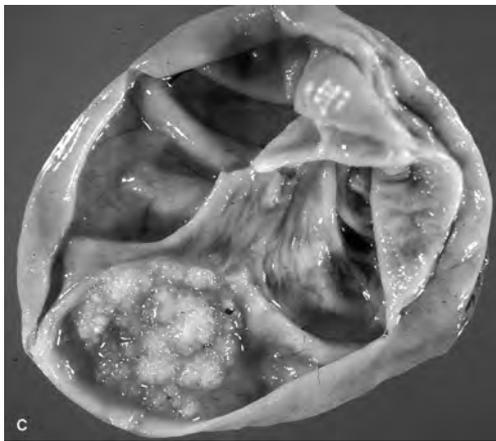
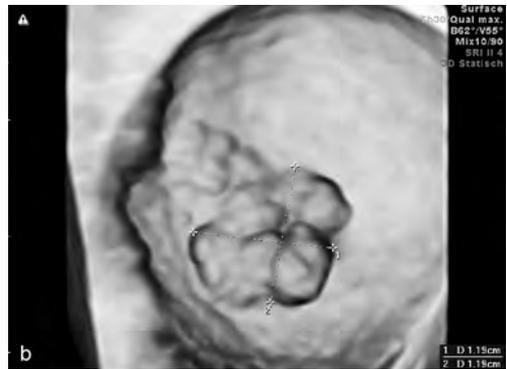
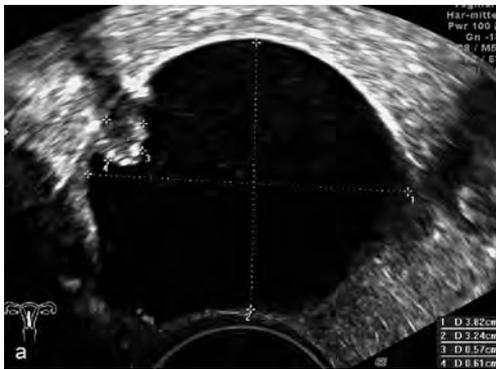


Abbildung 2. Zweidimensionale (a) und korrespondierende dreidimensionale (b) Darstellung intrazystischer Proliferationen im Oberflächenrendering. Die in (b) gezeigte Ansicht korrespondiert gut mit dem makroskopischen Bild (c) des serösen Zystadenofibroms.

Zur Effektivität der Vaginalsonografie als Screeningverfahren gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen [11, 12]. Je nach Arbeitsgruppe mussten bei einem unselektionierten asymptomatischen Patientengut etwa 350 bis 1000 Patientinnen pro diagnostiziertem Karzinom untersucht werden. Dabei gelangten 10 bis 25 Patientinnen pro diagnostiziertem Karzinom aufgrund auffälliger Sonografiebefunde zur Operation. Es ist allerdings zu bedenken, dass auch benigne Adnextumoren eine gerechtfertigte Indikation zur operativen Therapie darstellen können (klinische Symptomatik, Ruptur-/Stieldrehungsgefahr etc.) und somit nicht immer als „falsch diagnostiziert“ und „unnötig operiert“ einzustufen sind. Bei hoher Wahrscheinlichkeit für einen benignen Befund ist ein minimalinvasives operatives Verfahren zu wählen [12–14]

### Dopplersonografie

Die farbcodierte und gepulste Dopplersonografie und dazu verwandte Verfahren (Power-Doppler, Angio-Mode) können in Verbindung mit der Transvaginalsonografie eingesetzt werden. Sie ermöglichen die Erfassung der Vaskularisation und Blutströmungsmuster der Adnextumoren. Durch den bei Gefäßen der malignen Neoangiogenese beobachteten Verlust der Tunica muscularis kommt es zu einer Abnahme des Gefäßwiderstandes und damit der Pulsatilität der Blutströmung. Weiterhin werden eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit und irreguläre Gefäßanordnungen als Malignitätskriterien diskutiert.

Der sicherste Parameter für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms oder LMP (low malignant potential) -Tumors scheint jedoch der qualitative Nachweis von Vaskularisation in papillären oder soliden Arealen zu sein [12, 15, 16] (Abb. 3). Zur genaueren

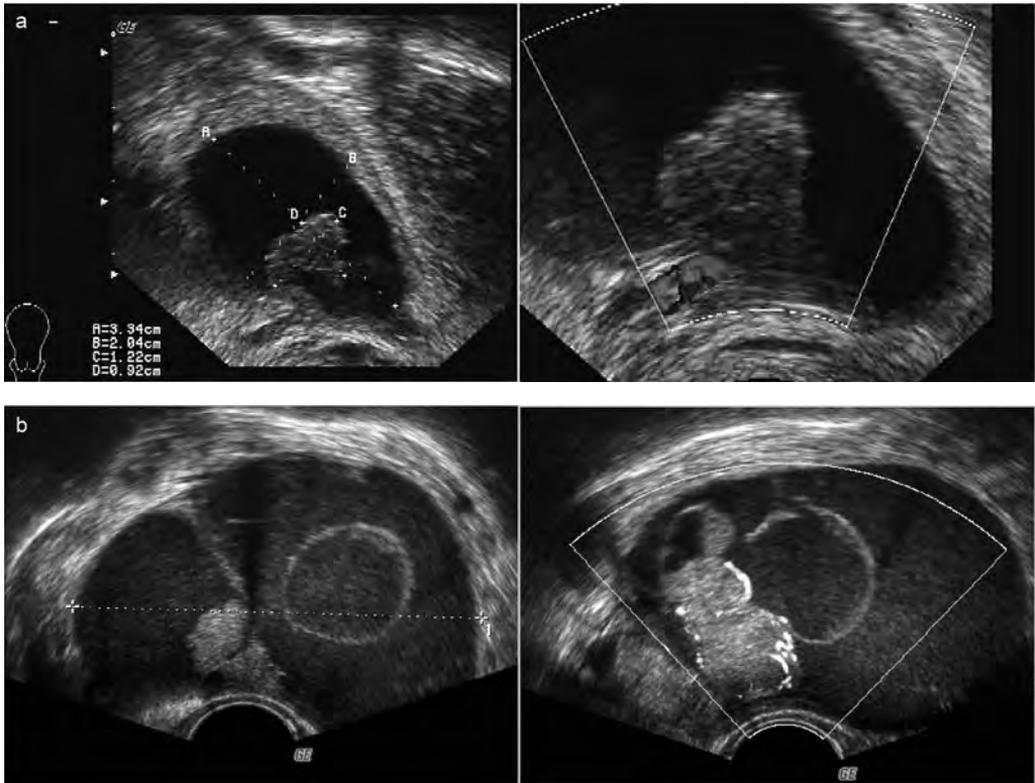


Abbildung 3. a) Eingekapselte Ovarialzyste, fehlende Vaskularisation in den soliden Zystenanteilen. b) Endometrioides Adenokarzinom FIGO IA mit ausgeprägter Vaskularisation der soliden Anteile.

Eingrenzung können diagnostische Algorithmen eingesetzt werden, die auf einer multivariaten Analyse aller sonografischer und dopplersonografischer Parameter beruhen. Hiermit lässt sich eine Sensitivität bzw. Treffsicherheit von bis zu 90 % und damit im Vergleich zur B-Bild-Sonografie ein diagnostischer Zugewinn von etwa 10 % erzielen [15]. Bei unilokulären zystischen Befunden mit papillären Strukturen gelingt der Nachweis von intrapapillärem Blutfluss in 75 % der malignen und lediglich 25 % der benignen Befunde [8].

Insgesamt ist die dopplersonografische Erfassung der Vaskularisation für die praktische Anwendung in erster Linie eine Hilfe bei der Identifizierung echter solider Tumorareale, die im Gegensatz zu „pseudosoliden“ Arealen wie Fettgewebe (bei Teratomen) oder Blutkoagel (bei eingekapselten Zysten) in aller Regel Blutgefäße aufweisen. Damit führt der Einsatz der Dopplersonografie zu einer Steigerung

insbesondere der Spezifität der Sonografie [12, 15]. Der dreidimensionale Power-Doppler scheint einen geringen Vorteil gegenüber dem zweidimensionalen Doppler hinsichtlich Reduktion der Falschpositiv-Rate bei zystisch-soliden und soliden vaskularisierten Adnextumoren zu haben [17]

*Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Positronenemissionstomografie (PET) und PET-CT*

Insgesamt bieten die CT, MRT und PET eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität für die Erkennung maligner Ovarialtumoren, übertreffen allerdings auch bei kombiniertem Einsatz die Validität der Transvaginalsonografie (TVS) nicht. Aufgrund der guten Verfügbarkeit, Einfachheit und Kosteneffizienz der Methode stellt damit die TVS weiterhin den Standard bei der Adnexdiagnostik

dar. Bei unklarem Sonografiebefund kann das MRT die Spezifität der präoperativen Diagnostik erhöhen. Die kontrastmittelunterstützte Diagnostik bietet in erster Linie eine Differenzierungsmöglichkeit zwischen echten soliden Neoplasien und Pseudoproliferationen, wie sie z. B. bei Endometrioseherden, Einblutungen oder Teratomen zu finden sind.

Soll eine extraovarielle Erkrankung oder eine extra-pelvine Manifestation eines Ovarialkarzinoms ausgeschlossen werden, scheint die Computertomografie einen Vorteil zu bieten [18]. Die CT ermöglicht die Beurteilung der Tumorausbreitung im gesamten Abdomen und kann bei der OP-Planung ausgedehnter Befunde hilfreich sein. Jedoch können auch mit den aktuell verfügbaren hoch auflösenden CT-Scannern Peritonealkarzinoseherde, die kleiner als 5 mm sind, nicht zuverlässig erkannt werden.

Die PET/CT ermöglicht eine bessere Detektion von Peritonealkarzinose und Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu CT und MRT, hat aber insbesondere in der Primärdiagnostik neben der guten Detektion maligner Prozesse den Nachteil einer relativ hohen Falsch-positiv-Rate [19–21].

Die radiologische Bildgebung wird oftmals im Rahmen des präoperativen Stagings angewendet. Eine routinemäßige Indikation für den präoperativen Einsatz von CT und MRT besteht jedoch nur selten, da diese Verfahren die Resektabilität nicht zuverlässig vorhersagen und in der Regel die Staging-Laparotomie nicht ersetzen können [22–30].

Die radiologischen Schnittbildverfahren haben insbesondere in der Nachsorge und der Rezidivdiagnostik des Ovarialkarzinoms Bedeutung. In diesem Bereich liegt momentan auch die vorrangige Bedeutung der Positronenemissionstomografie (PET) in Kombination mit der CT (PET/CT) [31–34].

Der vorläufige Bericht des IQWiG (2011) bescheinigt der PET/CT eine bessere diagnostische Güte im Vergleich zu MRT und CT. Ob der Einsatz der PET/CT zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt, ist bisher nicht untersucht [35].

### *Tumormarker*

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden viele potenzielle Serumbiomarker beim Ovarialkarzinom identifiziert und untersucht [36]. Diese konnten sich

jedoch (noch) nicht zusätzlich oder anstelle des klinisch etablierten CA 125 durchsetzen [37, 38].

Der Tumormarker CA 125 (cancer antigen 125), ein in erster Linie von serösen Ovarialkarzinomen gebildetes hochmolekulares Glykoprotein (200–300 kDa), ist bei mehr als 80 % der Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren erhöht. Im Stadium FIGO I findet sich jedoch lediglich in der Hälfte aller Fälle ein erhöhter CA-125-Wert [39].

Erhöhte CA-125-Werte liegen häufig bei benignen Adnextumoren, Endometriose, genitalen und peritonealen Infektionen, Uterus myomatosus, einer Schwangerschaft, Leber- und Autoimmunerkrankungen vor [40]. Die Spezifität des Markers ist insbesondere in der Prämenopause beschränkt [41] und somit für einen isolierten Einsatz als Tumormarker zum Screening ungenügend [40].

Weitere Tumormarker sind CA 19-9 und CA 72-4, die beim muzinösen Ovarialkarzinom eine höhere Treffsicherheit im Vergleich zu CA 125 aufweisen [42].

Unter den „neuen“ Tumormarkern sind aktuell vor allem HE4 (human epididymis protein 4) und Mesothelin die vielversprechendsten. Aber auch der Folat-Rezeptor alpha, Osteopontin und die Familie der Kallikreine (v. a. KLK5, KLK6, KLK10 und KLK11) werden auf ihre klinische Wertigkeit geprüft [40, 43–51].

HE4 wurde 2008 von der FDA (Food and Drug Administration) zum Monitoring in der Rezidivsituation, jedoch nicht als Screeningverfahren, zugelassen. HE4 zeigt, im Vergleich zu CA 125, weniger falsch positive Werte bei benignen gynäkologischen Erkrankungen, vor allem bei der Endometriose, und zeichnet sich durch eine höhere Spezifität aus [52, 53]. Nach den zur Verfügung stehenden Daten könnte HE4 und die kombinierte Bestimmung mit CA 125, vor allem in der Diskriminierung früher Stadien, einen Vorteil gegenüber der alleinigen Bestimmung von CA 125 bieten [54–57]. Aktuell fehlen jedoch noch fundierte Ergebnisse, die den Einsatz von HE4 als diagnostischen Marker, allein oder in Kombination mit CA 125, eindeutig unterstreichen [58].

Sämtliche Biomarker, die bei Patienten mit Ovarialkarzinom im Vergleich zu gesunden Frauen oder Patienten mit benignen gynäkologischen Erkrankungen erhöht sind, sind jedoch bisher aufgrund

ihrer zu niedrigen Sensitivität und insbesondere Spezifität für den generellen Einsatz als Instrument zur Früherkennung und als Screeningverfahren ungeeignet.

Sowohl die Kombination verschiedener Biomarker als auch die serielle Bestimmung könnte die diagnostische Aussagekraft erhöhen. Es gibt verschiedene Arbeiten, die diese Hypothesen unterstützen [59–62].

Bis dato existieren jedoch keine prospektiven Daten, die den Einsatz von Tumormarkern als Screeningmethode, mit dem Ziel Überleben und Mortalität zu verbessern, rechtfertigen [53, 63, 64]. Die Überlebensdaten der UKTOCS-Studie (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) stehen für 2014/2015 aus und man kann gespannt sein, ob sich neue Erkenntnisse, auch durch den „risk of ovarian cancer algorithm (ROCA)“, ergeben.

#### *Früherkennung und Screening – multimodale Diagnostik*

Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Ovarialkarzinoms ist ein generelles Screening schwierig. Symptomindex, Tumormarker CA 125 und Transvaginalsonografie sind bisher als isolierte Diagnoseverfahren aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität und Spezifität für ein Screening nicht geeignet [65]. Deshalb wird versucht, durch Kombination dieser Verfahren deren Aussagekraft zu verbessern.

Aktuell liegen die Daten aus drei prospektiv randomisierten Screeningstudien vor. In die PLCO-Studie (US NIH Prostate Lung Colorectal and Ovary Study) [63] wurden knapp 80 000 postmenopausale Frauen in eine Screeninggruppe mit jährlicher CA-125-Bestimmung und jährlicher Vaginalsonografie und eine Kontrollgruppe ohne Intervention randomisiert. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms war in der Interventionsgruppe zwar höher als in der Kontrollgruppe, jedoch wurden nicht mehr Ovarialkarzinome im Frühstadium erkannt als in der Kontrollgruppe. Die Ovarialkarzinommortalität war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In der Studiengruppe fand sich eine hohe Rate an falsch positiven Befunden, die eine operative Intervention zur Folge hatten. Bei 15 % der operativen Eingriffe traten schwere Komplikationen auf. Die Autoren folgerten daraus, dass ein Screening mit

jährlicher CA-125-Bestimmung und Transvaginalsonografie die Mortalität nicht reduziert, aber die Morbidität in der Studiengruppe erhöht. Kritikpunkt an der Studie sind die fehlenden Qualitätskriterien für die Durchführung des Ultraschalls [63].

In einer nicht randomisierten Kohortenstudie mit postmenopausalen Frauen und jährlichem qualitätsgesichertem Ultraschall, der bei positivem Screeningbefund eine Bestätigung durch eine weiterführende Untersuchung erforderte, konnten 70 % der Ovarialkarzinome im Frühstadium FIGO I und II detektiert werden gegenüber 27 % in einer Vergleichsgruppe. Die Überlebensrate in der Screeninggruppe war signifikant höher als in der Gruppe ohne jährlichen Ultraschall. Kritisch anzumerken ist, dass in dieser Untersuchung Borderlinetumoren, die eine sehr gute Prognose haben, zu den Karzinomen gezählt wurden [66].

Ein Trend zugunsten einer höheren Detektionsrate von Frühstadien bei einem Screening mit jährlicher Transvaginalsonografie und CA-125-Bestimmung wird auch in einer randomisierten japanischen Studie berichtet [67].

Die UKTOCS-Studie (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) [68] ist die größte randomisierte Screeningstudie. 200 000 postmenopausale Patientinnen wurden in eine Gruppe mit jährlichem Ultraschall oder eine Gruppe mit Bestimmung eines CA-125-Algorithmus und nur bei Auffälligkeit konsekutiver qualitätsgesicherter Ultraschalluntersuchung und eine Kontrollgruppe ohne Screeningmaßnahmen randomisiert. Der Tumormarkeralgorithmus berücksichtigt neben dem Überschreiten eines Schwellenwertes das Altersrisiko sowie jährliche individuelle Veränderungen des Wertes [69]. Mit dem multimodalen Screening konnten 50 % Frühkarzinome detektiert werden. Darüber hinaus war die Rate der Operationen pro entdecktem Ovarialkarzinom mit 2,9 in dieser Gruppe sehr niedrig. Limitation der Studie ist, dass Borderlinetumoren ebenfalls zu den Karzinomen gezählt wurden. Überlebensdaten und Daten zu einer möglichen Mortalitätsreduktion liegen bisher aus dieser Studie nicht vor. Sie werden erst für 2015 erwartet.

Bis dahin gibt es keine Daten, die ein generelles Screening rechtfertigen. Bei Durchführung jährlicher Ultraschalluntersuchungen und CA-125-Bestimmungen müssen die Patientinnen auf den feh-

lenden Nachweis der Effektivität und ein mögliches höheres Morbiditätsrisiko durch operative Abklärungen hingewiesen werden [70, 71].

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass Ovarialkarzinome bestimmte Proteinmuster im Serum aufweisen und anhand von Genexpressionsprofilen verschiedenen Subgruppen zugeordnet werden können [72–76]. Zum jetzigen Zeitpunkt können jedoch weder Proteinmuster noch Genexpressionsprofile zur Früherkennung genutzt werden.

Auch bei Patientinnen mit erhöhtem Ovarialkarzinomrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese oder einer bekannten BRCA1- oder -2-Mutation konnte keine effektive Früherkennung oder Mortalitätsreduktion durch ein Ultraschall- oder Tumormarkerscreening nachgewiesen werden [77, 78].

Die GOG199-Studie untersucht den Unterschied zwischen prophylaktischer Salpingo-Oophorektomie und einem Longitudinalscreening mit CA-125-Bestimmung und Transvaginalsonografie. Die Rekrutierung ist beendet, Daten zum Outcome sind bisher nicht publiziert. Zum jetzigen Zeitpunkt müssen wir konstatieren, dass wir auch in der Risikopopulation derzeit keine Daten für ein suffizientes Screening zur Verfügung haben [70].

## Literatur

- Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J (2005) Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 112(7): 857–865
- Anderson MR, Goff BA, Lowe KA et al (2010) Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 116(3): 378–383
- Taylor et al (1998) Comparison of transvaginal color Doppler imaging and color Doppler energy for assessment of intraovarian blood flow. *Obstet Gynecol* 91(4): 561–567
- Timor-Tritsch Le et al (1993) Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 168(3 Pt 1): 909–913
- Timmerman D, Valentin L, Bourne TH et al (2000) Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16(5): 500–505
- Kaijser J (2013) Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41: 9–20
- Valentin L et al (2006) Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies. *Gynecol Oncol* 102(1): 41–48
- Valentin L et al (2013) Unilocular adnexal cysts with papillary projections but no other solid components: is there a diagnostic method that can classify them reliably as benign or malignant before surgery? *Ultrasound Obstet Gynecol* 41: 570–581
- Valentin L et al (2013) Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41: 80–89
- Chase DM et al (2009) Preoperative diagnosis of ovarian malignancy: preliminary results of the use of 3-dimensional vascular ultrasound. *Int J Gynecol Cancer* 19(3): 354–360
- DePriest PD, DeSimone CP (2003) Ultrasound screening for the early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 21(10 Suppl): 194s–199s
- Guerrero S et al (2005) Ultrasonography and color Doppler-based triage for adnexal masses to provide the most appropriate surgical approach. *Am J Obstet Gynecol* 192(2): 401–406
- Alcazar JL et al (2008) Triage for surgical management of ovarian tumors in asymptomatic women: assessment of an ultrasound-based scoring system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(2): 220–225
- Yazbek J et al (2007) Value of preoperative ultrasound examination in the selection of women with adnexal masses for laparoscopic surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30(6): 883–888
- Schelling M et al (2000) Combined transvaginal B-mode and color Doppler sonography for differential diagnosis of ovarian tumors: results of a multivariate logistic regression analysis. *Gynecol Oncol* 77(1): 78–86
- Medeiros LR et al (2009) Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 19(7): 1214–1220
- Alcazar JL, Rodriguez D (2009) Three-dimensional power Doppler vascular sonographic sampling for predicting ovarian cancer in cystic-solid and solid vascularized masses. *J Ultrasound Med* 28(3): 275–281
- Dodge JE et al (2012) Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 19(4): e244–257
- Iyer VR, Lee SI (2010) MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR* 194(2): 311–321
- Behtash N et al (2009) Ultrasonography and computed tomography for management of adnexal masses in Iranian patients with suspected ovarian cancer: results of a prospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 10(2): 201–204
- Yuan Y et al (2012) Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography

- or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 81(5): 1002–1006
- 22 Shaaban A, Rezvani M (2009) Ovarian cancer: detection and radiologic staging. *Clin Obstet Gynecol* 52(1): 73–93
  - 23 Gemer O et al (2009) A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 35(10): 1109–1112
  - 24 Salani R et al (2008) Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 108(2): 271–275
  - 25 Axtell AE et al (2007) Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 25(4): 384–389
  - 26 Ferrandina G et al (2009) Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective trial. *Br J Cancer* 101(7): 1066–1073
  - 27 Byrom J et al (2002) Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? *BJOG* 109(4): 369–375
  - 28 Kebapci M et al (2010) Prediction of suboptimal cytoreduction of epithelial ovarian carcinoma by preoperative computed tomography. *Eur J Gynaecol Oncol* 31(1): 44–49
  - 29 Jung DC et al (2010) Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction of patients with advanced ovarian cancer. *Eur Radiol* 20(1): 100–107
  - 30 Qayyum A et al (2005) Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 96(2): 301–306
  - 31 Fenchel S et al (2002) Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 223(3): 780–788
  - 32 Yamamoto Y et al (2008) Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 102(2): 124–127
  - 33 Kinkel K (2005) Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization - meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 236(1): 85–94
  - 34 Nam EJ et al (2010) Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 116(3): 389–394
  - 35 IQWiG (2011) Positronemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom
  - 36 Moore RG, Maclaughlan S, Bast RC Jr (2010) Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 116(2): 240–245
  - 37 Cramer DW et al (2011) Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 4(3): 365–374
  - 38 Moore RG et al (2012) Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 206(4): 351 e1–8
  - 39 Van Nagell JR Jr, Pavlik EJ (2012) Ovarian cancer screening. *Clin Obstet Gynecol* 55(1): 43–51
  - 40 Sarojini S et al (2012) Early detection biomarkers for ovarian cancer. *JCO* 2012: ID 709049
  - 41 Grzybowski W et al (2010) Predictive value of CA 125 in detection of ovarian cancer in pre- and postmenopausal patients. *Ginekologia polska* 81(7): 511–515
  - 42 Gadducci A et al (2009) Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 69(1): 12–27
  - 43 Bast RC Jr et al (2005) New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 15 Suppl 3: 274–281
  - 44 McIntosh MW et al (2007) Validation and characterization of human kallikrein 11 as a serum marker for diagnosis of ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1): 4422–4428
  - 45 Hellstrom I et al (2003) The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 63(13): 3695–3700
  - 46 Yousef GM et al (2003) Human kallikrein 5: a potential novel serum biomarker for breast and ovarian cancer. *Cancer Res* 63(14): 3958–3965
  - 47 Huhtinen K et al (2009) Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 100(8): 1315–1319
  - 48 Husseinzadeh N (2011) Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecol Oncol* 120(1): 152–157
  - 49 Lin JY et al (2012) Diagnostic value of human epididymis protein 4 compared with mesothelin for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *APJCP* 13(11): 5427–5432
  - 50 Nguyen L et al (2013) Biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Women's health (London, England)* 9(2): 171–185; quiz 186–187
  - 51 O'Shannessy DJ et al (2013) Serum folate receptor alpha, mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in ovarian cancer: association to disease stage and grade and comparison to CA125 and HE4. *Journal of ovarian research* 6(1): 29
  - 52 Holcomb K et al (2011) Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 205(4): 358 e1–6
  - 53 Moore LE et al (2012) Proteomic biomarkers in combination with CA 125 for detection of epithelial ovarian cancer using prediagnostic serum samples from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Cancer* 118(1): 91–100

- 54 Yu S et al (2012) Diagnostic value of HE4 for ovarian cancer: a meta-analysis. *CCLM/FESCC* 50(8): 1439–1446
- 55 Escudero JM et al (2011) Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 57(11): 1534–1544
- 56 Abdel-Azeez HA et al (2010) HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *APJCP* 11(1): 111–116
- 57 Lenhard M et al (2011) The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *CCLM/FESCC* 49(12): 2081–2088
- 58 Ferraro S et al (2013) Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol* 66(4): 273–281
- 59 Drescher CW et al (2013) Longitudinal screening algorithm that incorporates change over time in CA125 levels identifies ovarian cancer earlier than a single-threshold rule. *JCO* 31(3): 387–392
- 60 Skates SJ (2012) Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. *Int J Gynecol Cancer* 22 Suppl 1: S24–26
- 61 Yurkovetsky Z et al (2010) Development of a multi-marker assay for early detection of ovarian cancer. *JCO* 28(13): 2159–2166
- 62 Moore RG et al (2008) The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 108(2): 402–408
- 63 Buys SS et al (2011) Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 305(22): 2295–2303
- 64 Pinsky PF et al (2013) Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 132(9): 2127–2133
- 65 Andersen MR et al (2008) Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 113(3): 484–489
- 66 Van Nagell JRJR (2011) Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol* 118(6): 1212–1221
- 67 Kobayashi H (2008) A randomized study of screening of ovarian cancer: a multivariate study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 18(3): 414–420
- 68 Menon U et al (2009) Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 10(4): 327–340
- 69 Menon U et al (2005) Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 23(31): 7919–7926
- 70 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Langversion (2013). Hrsg Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG, DKH. [www.krebsgesellschaft.de/download/s3-ovari-alkarzinom-ol-langversion.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-ovari-alkarzinom-ol-langversion.pdf)
- 71 Reade CJ, Riva JJ, Busse JW et al (2013) Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* June 30, epub ahead of print
- 72 Nossov V et al (2008) The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? *Am J Obstet Gynecol* 199(3): 215–223
- 73 Meinhold-Heerlein I et al (2007) An integrated clinical-genomics approach identifies a candidate multi-analyte blood test for serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 13(2 Pt 1): 458–466
- 74 Visintin I et al (2008) Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 14(4): 1065–1072
- 75 Havrilesky LJ et al (2008) Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol* 110(3): 374–382
- 76 Kozak KR et al (2005) Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics* 5(17): 4589–4596
- 77 van der Velde NM et al (2009) Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer* 124(4): 919–923
- 78 Woodward ER et al (2007) Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 114(12): 1500–1509

## Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren<sup>1</sup>, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

*D. Mayr, P. Dettmar, J. Dorn, H. Schmalzried, E. Schmoeckel*

### Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren<sup>1</sup> nach WHO [1, 2] mit relativen Häufigkeiten [3]

Eine neue histomorphologische Klassifikation (WHO) von Ovarialkarzinomen sowie eine ergänzende TNM-Klassifikation stehen unmittelbar bevor und werden für Anfang 2014 erwartet.

Im Oktober 2012 wurde die neue FIGO-Klassifikation in Rom verabschiedet und anschließend der UICC und AJCC präsentiert. Diese Daten werden vermutlich so oder leicht abgewandelt in die für 2014 angekündigte WHO-Klassifikation aufgenommen werden (personal communication Jaime Prat, for the FIGO Gyn Onco Committee. Präsentation I. Meinhold-Heerlein).

Mit größter Wahrscheinlichkeit wird es zu folgenden Änderungen kommen:

Aufgrund der gemeinsamen Histomorphologie und Tumorgenese werden Karzinome des Ovars, der Tube und des Peritoneums in einer Gruppe zusammengefasst, wobei der Tumorursprung als Suffix in die TNM-Klassifikation mit eingehen soll:

pT (ov) für das primäre Ovarialkarzinom  
 pT (ft) für das primäre Tubenkarzinom  
 pT (p) für das primäre Peritonealkarzinom  
 pT (x) für Karzinome unklaren Ursprungs

Die molekularen Ähnlichkeiten von serösen Borderlinetumoren und gut differenzierten serösen Karzinomen (z. B. KRAS- oder BRAF-Mutationen) im Gegensatz zu den schlecht differenzierten serösen Karzinomen mit der typischen p53-Mutation werden vermutlich dazu führen, dass innerhalb der histologischen Subklassifikation invasiver seröser Karzinome zwischen einem low- und einem high-

grade serösem Karzinom (LGS versus HGS) unterschieden werden wird. Diese Unterscheidung sollte sich auch durch das klassische Grading erreichen lassen, sodass es in der nahen Zukunft vermutlich sinnvoll sein wird, ein zweistufiges Graduierungssystem (s. u.) anzuwenden.

Die Änderungen der FIGO-Klassifikationen (s. u.) werden sich vermutlich nur im Stadium III auch in der TNM-Klassifikation niederschlagen. Geplante Änderungen sind:

- |             |   |
|-------------|---|
| Stadium IC  | Die Ursache der Kapselruptur beim Ovar wird aufgenommen, ebenso ein positiver zytologischer Befund.   |
| Stadium III | Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, ob zytologisch oder histologisch diagnostiziert, werden noch unter IIIA1 (je nach Größe) klassifiziert. IIIA2 umfasst Fälle mit mikroskopisch diagnostizierten extrapelvinalen Peritonealmetastasen, mit oder ohne positiven retroperitonealen Lymphknoten. IIIB die makroskopisch diagnostizierten Peritonealmetastasen $\leq 2$ cm und IIIC die $> 2$ cm. |
| Stadium IV  | Es erfolgt eine Unterteilung in IVA bei positiver Zytologie im Pleurapunktat und IVB bei extraabdominellen Organmetastasen.   |

<sup>1</sup> Die vorliegende Wiedergabe der WHO-Klassifikation beschränkt sich auf maligne und potenziell maligne Tumoren des Ovars. Hier nicht aufgeführte Gliederungsziffern betreffen benigne Tumoren.

**Da zum jetzigen Zeitpunkt weder die neue Klassifikation vorliegt, noch die oben beschriebenen Daten veröffentlicht wurden, bezieht sich die anschließende sowohl histologische als auch TNM-Klassifikation auf die momentan noch gültigen Daten.**

*1 Oberflächenepithel-Stromatumoren (bis 90 %)<sup>1</sup>*

- 1.1 Seröse Tumoren
  - 1.1.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
    - 1.1.2.1 Zystischer Tumor und papillär-zystischer Tumor
    - 1.1.2.2 Oberflächlich-papillärer Tumor
  - 1.1.2.3 Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 1.1.3 Maligne Tumoren
  - 1.1.3.1 Adenokarzinom
    - Papilläres Adenokarzinom
    - Papilläres Zystadenokarzinom
  - 1.1.3.2 Oberflächlich-papilläres Adenokarzinom
  - 1.1.3.3 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)
- 1.2 Muzinöse Tumoren, endozervikale und intestinale Typen
  - 1.2.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
    - 1.2.2.1 Zystischer Tumor
    - 1.2.2.2 Adenofibrom und Zystadenofibrom
  - 1.2.3 Maligne Tumoren
    - 1.2.3.1 Adenokarzinom und Zystadenokarzinom
    - 1.2.3.2 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)
- 1.3 Endometroide Tumoren
  - 1.3.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
    - 1.3.2.1 Zystischer Tumor
    - 1.3.2.2 Zystischer Tumor mit plattenepithelialer Differenzierung
    - 1.3.2.3 Adenofibrom und Zystadenofibrom
    - 1.3.2.4 Adenofibrom und Zystadenofibrom mit plattenepithelialer Differenzierung
  - 1.3.3 Maligne Tumoren
    - 1.3.3.1 Adenokarzinom und Zystadenokarzinom
    - 1.3.3.2 Adenokarzinom und Zystadenokarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung
    - 1.3.3.3 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)

- 1.3.3.4 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom mit plattenepithelialer Differenzierung (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom mit plattenepithelialer Differenzierung)
- 1.3.4 Epithel-Stroma-Tumoren und Stroma-Tumoren
  - 1.3.4.1 Adenosarkom, homolog; heterolog
  - 1.3.4.2 Maligner mesodermaler (Müller-)Misch-tumor (Karzinosarkom), homolog; heterolog
  - 1.3.4.3 Stromasarkom
- 1.4 Klarzellige Tumoren
  - 1.4.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
    - 1.4.2.1 Zystischer Tumor
    - 1.4.2.2 Adenofibrom und Zystadenofibrom
  - 1.4.3 Maligne Tumoren
    - 1.4.3.1 Adenokarzinom
    - 1.4.3.2 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)
- 1.5 Transitionalzellige Tumoren
  - 1.5.2 Brenner-Tumor von Borderline-Malignität (proliferierend)
  - 1.5.3 Maligner Brenner-Tumor
  - 1.5.4 Transitionalzellkarzinom (nicht vom Brenner-Typ)
- 1.6 Plattenepithelkarzinome
- 1.7 Epitheliale Mischtumoren (Formen spezifiziert)
  - 1.7.2 Borderline-Malignität
  - 1.7.3 Maligne
- 1.8 Undifferenzierte Karzinome
- 2 Keimstrangstromatumoren (5 bis 8 %)*
  - 2.1 Granulosa-Stromazelltumoren
    - 2.1.1 Granulosazelltumor
      - 2.1.1.1 Adulter Typ
      - 2.1.1.2 Juveniler Typ
    - 2.1.2 Thekom-Fibrom-Gruppe
    - 2.1.2.4 Fibrosarkom
  - 2.2 Sertoli-Stromazelltumoren; Androblastom
    - 2.2.2 Sertoli-Leydig-Zelltumor mit intermediärer Differenzierung
      - 2.2.2.1 Variante – mit heterologen Elementen
    - 2.2.3 Sertoli-Leydig-Zelltumor mit schlechter Differenzierung (sarkomatös)
      - 2.2.3.1 Variante – mit heterologen Elementen
  - 2.2.4 Retiform
    - 2.2.4.1 Variante – mit heterologen Elementen

- 2.3 Keimstrangtumoren mit annulären Tubuli
- 2.4 Gynandroblastom
- 2.5 Unklassifizierbar
- 2.6 Steroid-(Lipid-)Zelltumoren
- 2.6.3 Nichtklassifiziert (nicht anderweitig spezifiziert)
- 3 *Keimzelltumoren (3 bis 5 %)*
- 3.1 Dysgerminom
- 3.1.1 Variante – mit Synzytiotrophoblastzellen
- 3.2 Dottersacktumor (endodermaler Sinustumor)
- 3.2.1 Variante – polyvesikulärer vitelliner Tumor
- 3.2.2 Variante – hepatoïd
- 3.2.3 Variante – glandulär
- 3.3 Embryonales Karzinom
- 3.4 Polyembryom
- 3.5 Chorionkarzinom
- 3.6 Teratom
- 3.6.1 Unreif
- 3.6.2 Reif
- 3.6.2.3 Mit sekundärem Tumor
- 3.6.3 Monodermal
- 3.6.3.1 Struma ovarii
- 3.6.3.1.1 Variante – mit sekundärem Tumor
- 3.6.3.2 Karzinoid
- 3.6.3.2.1 Insulär
- 3.6.3.2.2 Trabekulär
- 3.6.3.3 Strumales Karzinoid
- 3.6.3.4 Becherzellkarzinoid
- 3.6.3.5 Neuroektodermale Tumoren
- 3.6.3.6 Talgdrüsentumoren
- 3.6.3.7 Andere
- 3.7 Gemischte Keimzelltumoren
- 4 *Gonadoblastom (selten)*
- 4.1 Variante – mit Dysgerminom oder anderem Keimzelltumor
- 5 *Keimzell-Keimstrangstroma-Tumor (selten)*
- 5.1 Variante – mit Dysgerminom oder anderem Keimzelltumor
- 6 *Tumoren des Rete ovarii*
- 6.2 Karzinom
- 7 *Mesotheliale Tumoren*
- 7.2 Mesotheliom
- 8 *Tumoren unsicherer Histogenese und verschiedene Tumoren*
- 8.1 Kleinzelliges Karzinom
- 8.3 Hepatoïdes Karzinom

- 8.5 Andere
- 9 *Gestationale trophoblastische Erkrankungen*
- 10 *Weichgewebstumoren, nicht ovarspezifisch*
- 11 *Maligne Lymphome, Leukämien und Plasmozytome*
- 12 *Unklassifizierbare Tumoren*
- 13 *Metastasen*

*Histopathologische Graduierung*

Ein spezielles Graduierungssystem für Ovarialkarzinome ist bis heute nicht etabliert [4].

Nach UICC [3] und WHO [5] wird nach wie vor ein dreistufiges Graduierungssystem empfohlen (z. B. nach Silverberg, s. u.), wobei zu vermuten ist, dass in der bevorstehenden Aktualisierung der WHO- und TNM-Klassifikation einerseits ein typenspezifisches (serös, endometrioid, muzinös, klarzellig) und andererseits, zumindest für das häufige seröse Karzinom, ein nur zweistufiges Graduierungssystem empfohlen werden wird (z. B. nach Malpica, s. u.). Es ist zu erwarten, dass mithilfe weiterer molekularer Marker im Laufe der nächsten Jahre eine exaktere histomorphologische und molekularpathologische Subklassifikation der invasiven Karzinome erfolgen wird.

Für das spezielle Grading von Ovarialkarzinomen schlug *Silverberg* 1998 [6] erstmals gut definierte Kriterien vor, die unabhängig vom histologischen Typ angewendet werden können. Die prognostische Aussagekraft dieser Richtlinien konnte er zeigen [7] und diese ließ sich auch an einem Münchener Kollektiv von Ovarialkarzinompatientinnen reproduzieren [8]. Das Gradingssystem von *Silver-*

*Tabelle 1.* Histopathologisches Grading [5].

G	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
GB	Tumoren von Borderline-Malignität
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert oder undifferenziert

Tabelle 2. Gradingssystem von Silverberg [7].

Punktwerte	1	2	3
Architektur	glandulär	papillär	solide
Kernpleomorphie	relativ uniforme vesikuläre Kerne; Kerngrößenvariation $\leq 2 : 1$ ; keine prominenten Nukleolen	Kerngrößenvariation zwischen $2 : 1$ und $4 : 1$ ; kleine Nukleolen; keine bizarren Kerne	Kerngrößenvariation $4 : 1$ ; große eosinophile Nukleolen; evtl. bizarre Kerne
Mitosezahl			
Sehfeldzahl 20	0–7	8–18	$\geq 19$
Sehfeldzahl 26	8–18	10–24	$\geq 25$

Tabelle 3. Differenzierungsgrad.

Punkte	Differenzierung	Grad
3–5	gut differenziert	1
6–7	mäßig differenziert	2
8–9	schlecht differenziert	3

berg besteht aus einem Punkte-Score, der auf der Analyse der histologischen Parameter Architektur, Kernpleomorphie und Mitosezahl beruht, und bei dem maximal 9 Punkte erreicht werden können (Tab. 2). Nach Addition der drei Punktwerte für Architektur, Kernpleomorphie und Mitosezahl ergibt sich aus dem Gesamtscore der Differenzierungsgrad (Tab. 3).

Das seit vielen Jahren von *Malpica et al.* [36–38] vorgeschlagene Graduierungssystem ist hingegen zweistufig (low- und high-grade), offenbar nur zuverlässig geeignet für die serösen Karzinome und beschränkt sich primär auf die Zytologie der Tumorzellen, unterstützt von der Anzahl der Mitosen.

**Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung ist entscheidend vom intraoperativen makroskopischen Befund und seiner histologischen Bestätigung abhängig. Deshalb ist eine größere Anzahl von Biopsien auch aus scheinbar nicht befallenen Arealen des Peritoneums erforderlich. Es empfiehlt sich dazu eine Standardisierung des operativen Vorgehens und dessen entsprechende Dokumentation (siehe Kapitel „Operative Primärtherapie“).

Die Tabelle 4 gibt die Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC (International Union

against Cancer) von 2009 wieder, die sich mit der Einteilung der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique) deckt.

*Anmerkungen*

Regionäre Lymphknoten sind die Lymphknoten an den Aa. iliacae internae (hypogastrische einschließlich Obturatorius-Lymphknoten), communes und externae sowie die lateralen sakralen, paraaortalen (einschließlich parakavaler und interaortokavaler) und inguinalen Lymphknoten. Für eine adäquate Absicherung eines N-Stadiums ist es notwendig, dass mindestens zehn regionäre Lymphknoten gewonnen und histologisch untersucht werden.

Leberkapselmetastasen sind als T3 bzw. FIGO III zu klassifizieren, Leberparenchymmetastasen als M1 bzw. FIGO IV.

Ein Pleuraerguss darf erst nach zytologischem Tumorzellnachweis als pM1 bzw. FIGO IV klassifiziert werden.

Anmerkung zu Stadium IC und IIC: Es ist hilfreich zu wissen, ob die Kapselruptur spontan war oder durch die Operation bedingt war und ob maligne Zellen im Aszites oder durch Peritonealspülung nachweisbar waren.

**Prognosefaktoren**

*Klinische Prognosefaktoren*

Die Prognose von Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird in erster Linie durch klinische Indikatoren bestimmt.

Etablierte Prognosefaktoren sind [9, 10]:

Tabelle 4. Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms (nach [5]).

TNM	FIGO	Befundsituation
<b>T – Tumor</b>		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3 u/o N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2 cm oder weniger
T3c u/o N1	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>		
NX		regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M – Fernmetastasen</b>		
MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)

- das Tumorstadium (TNM-Klassifikation),
- der postoperative Tumorrest,
- das Alter der Patientin,
- der Allgemeinzustand,
- der histologische Typ und
- das Tumorgrading (insbesondere in Frühstadien).

Die Tumorausbreitung bei Erstdiagnose ist entscheidend für die Prognose der Patientinnen. Pati-

entinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80–90 %. Im Stadium FIGO III liegt die 5-Jahres-Überlebensrate abhängig vom postoperativ verbliebenen Tumorrest bei 25–60 %, im Stadium FIGO IV beträgt diese nur noch 11–20 %. Der postoperativ verbliebene Tumorrest hat sich bei den fortgeschrittenen Tumorstadien als der stärkste, unabhängige prognostische Parameter erwiesen (siehe Kapitel

„Operative Primärtherapie“). Patientinnen, die tumorfrei operiert werden können, leben signifikant länger als Patientinnen, bei denen Tumorrest verbleibt. Bei einem Resttumor  $\leq 1$  cm besteht zwar gegenüber den Patientinnen mit einem Resttumor  $> 1$  cm ein signifikanter Überlebensvorteil, der Gewinn ist jedoch im Vergleich zur Komplettresektion nur klein [9].

Bei der pathologischen Diagnostik spielt die Abgrenzung des Borderlinetumors von den invasiven Karzinomen eine entscheidende Rolle (siehe Kapitel „Borderlinetumoren“). Bezüglich des histologischen Subtyps weisen in fortgeschrittenen Stadien muzinöse und klarzellige Karzinome eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös papillären Karzinome. Das histologische Grading hat eine Bedeutung vor allem in den frühen Tumorstadien FIGO I und II [11].

Weiterhin ist ein reduzierter präoperativer Allgemeinzustand (Karnofsky-Index unter 70 %, ECOG 2), ein höheres Erkrankungsalter ( $> 60$  Jahre) sowie ein positiver retroperitonealer Lymphknotenstatus mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert [9, 10]. Die Halbwertszeit des Tumormarkers CA 125 lässt sowohl postoperativ als Ausdruck des Ansprechens auf die Chemotherapie als auch bei primärer Chemotherapie Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zu [12–14]. In einer Studie war ein posttherapeutischer CA-125-Nadir von  $< 10$  U/ml mit einem längeren rezidivfreien Intervall und einem längeren Gesamtüberleben assoziiert als Werte zwischen 10 und 20 U/ml [15]. Weiterhin wurde gezeigt, dass ein Hämoglobinwert über 12 g/dl vor und unter Chemotherapie sich nicht nur günstig auf die Lebensqualität auswirkt, sondern auch mit einem verlängerten Überleben einhergeht [16].

#### *Tumorbiologische Prognosefaktoren*

Die Abschätzung der Prognose wird über die Analyse der Zellproliferation und Apoptose auf der einen Seite sowie der invasiven und metastatischen Kapazität auf der anderen Seite versucht. Einige dieser Faktoren können zusätzliche, vom histologischen Typ, dem Ausbreitungsstadium und Resttumorstatus unabhängige Informationen liefern.

Die Mehrzahl der Ovarialkarzinome weist ausgeprägte genetische Veränderungen auf. Mithilfe von

Microarray-Techniken konnten verschiedene Genexpressionsmuster identifiziert werden, die unabhängige prognostische und prädiktive Aussagekraft beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom aufweisen. So konnte in Studien gezeigt werden, dass bestimmte Genexpressionsmuster rezidivfreies und Gesamtüberleben, das Operationsergebnis sowie das Ansprechen auf Chemotherapie mit hoher Genauigkeit vorhersagen können [17–19]. Molekularpathologische Untersuchungen der letzten Jahre haben deutlich gemacht, dass sich die einzelnen histologischen Typen der Ovarialkarzinome auf molekularer Ebene voneinander unterscheiden. Damit kann zum Teil das unterschiedliche biologische Verhalten von serösen und muzinösen Karzinomen oder von invasiven Karzinomen und LMP-(Borderline-)Tumoren erklärt werden [20–22].

Als ein Beispiel ist der Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens p53 zu erwähnen, der vor allem für die aggressiven Tumortypen (seröse Karzinome, fortgeschrittene endometrioiden Karzinome) charakteristisch und von prognostischer Relevanz ist [23].

Die Amplifikation des HER2/neu-Onkogens oder die Überexpression des HER2/neu-Proteins sowie eine Expression des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR) können in 10–15 % der Ovarialkarzinome nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von *Graeff* et al. wurde sowohl für p53, HER2/neu und auch EGFR eine mäßige prognostische Relevanz nachgewiesen, die allerdings hinter etablierten prognostischen Markern wie Tumorstadium und Operationsergebnis deutlich zurückbleibt [24]. Im Gegensatz zum Mammakarzinom wird der Wert des Steroidhormonrezeptorstatus beim Ovarialkarzinom nicht einheitlich beurteilt, allerdings konnte in einer Studie an fast 3000 Patientinnen für die Subgruppe der endometrioiden und der high-grade serösen Tumoren eine prognostische Signifikanz nachgewiesen werden [25, 26].

Als Parameter der Invasivität und Metastasierungsneigung sind die Tumorproteasen zu nennen, die von malignem Ovarialgewebe im Vergleich zu benignem Ovarialgewebe vermehrt gebildet werden. Neben dem Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ (uPA), seinem spezifischer Inhibitor PAI-1 sowie der Matrixmetalloproteinase MMP-9, die vor allem beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom einen Einfluss auf die Prognose haben [27, 28], scheint die Familie der Kallikrein-ähnlichen Pepti-

dasen (KLK) eine vielversprechende Quelle an Tumormarkern für das Ovarialkarzinom darzustellen: Die meisten der 15 KLK sind bei Ovarialkarzinompatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen oder Patientinnen mit benignen Tumoren des Ovars sowohl im Gewebe als auch im Serum überexprimiert und zeigen Potenzial sowohl als prognostische als auch als prädiktive Marker [29, 30].

Bisher konnte durch die Analyse von Proteinmustern im Serum kein Biomarker identifiziert werden, der die Prognose von Patientinnen mit Ovarialkarzinom korrekt einschätzen kann [31], wenn auch zum Beispiel HE4, ein Faktor des kürzlich zur Diagnose zugelassenen ROMA-Scores, Potenzial als prognostischer Marker zu haben scheint [32].

In einer Arbeit war der immunzytochemische Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark mittels Antikörpern gegen Zytokeratine bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Primärtherapie mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [33]. Diese Ergebnisse wurden aber bisher durch keine weitere Studie bestätigt. Für zirkulierende Tumorzellen konnte bisher nur nach molekularer Charakterisierung der Zellen eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden [34].

### *Klinischer Nutzen*

Eine routinemäßige Bestimmung tumorbiologischer Parameter ist derzeit beim Ovarialkarzinom außerhalb von Studien nicht sinnvoll. Ebenso leiten sich außerhalb von Studien aus der Bestimmung solcher Faktoren derzeit keine klinischen Konsequenzen ab.

Neue tumorbiologische prognostische und prädiktive Faktoren sollten in Zukunft helfen, die bisher weitgehend standardisierte Therapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu individualisieren: Beispielsweise kann anhand des OVSCORE, eines Algorithmus bestehend aus den Kallikrein-ähnlichen Peptidasen KLK6 und KLK13 sowie den klinischen Faktoren Aszitesmenge und Grading, der Resttumor nach primärer Debulkingoperation vorhergesagt werden (erfolgreiche Validierung im unabhängigen Kollektiv noch nicht publiziert) [35]. Darüber hinaus könnten innerhalb der durch den postoperativen Tumorrest definierten Patientinnengruppen Frauen mit hohem und niedrigem Rezidiv-

risiko unterschieden werden. Auch eine genauere Abschätzung des Therapieansprechens durch prädiktive Faktoren wäre wünschenswert. Derzeit gibt es aber keine prädiktiven tumorbiologischen Faktoren, die eine Individualisierung der Standardtherapie ermöglichen. Auch sogenannte Chemosensitivitätsassays und EDR (extreme drug resistance)-Tests sollten derzeit nicht außerhalb klinischer Studien zur Therapieentscheidung herangezogen werden. Eine Korrelation zwischen Laborergebnis und Krankheitsverlauf wurde hier nicht zweifelsfrei in kontrollierten Studien nachgewiesen [36, 37].

Weiterhin wird derzeit versucht, die Erkenntnisse über Molekularbiologie und Genetik der Ovarialkarzinome in neue Therapieformen umzusetzen. Bevacizumab, das den vascular endothelial growth factor (VEGF) bindet und die Neoangiogenese im Tumor blockiert ist für die Erst- und Zweitlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen. Weitere tumorbiologische Therapieansätze sind die Blockade des VEGF durch Inhibitoren der Signaltransduktion (Pazopanib, BIBF 1120). Die Immuntherapie mit dem trifunktionellen Antikörper gegen EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) steht bei malignem Aszites zur Verfügung (siehe Kapitel „Systemische Primärtherapie“ und „Systemische Therapie bei Progression oder Rezidiv“).

Um der Patientin die Option für tumorbiologisch orientierte Therapieformen offen zu halten, sollte bei jeder Operation Tumorgewebe, Serum und Vollblut für spätere biochemische und immunhistochemische Untersuchungen asserviert werden. Hierfür sind ein Ethikvotum und die Zustimmung der Patientin erforderlich. Entsprechende Hinweise zur optimalen Asservierung und Aufbewahrung von Biomaterialien können über die AGO-Kommission Translationale Forschung bezogen werden ([www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)). Dabei ist zu beachten, dass für einige molekularbiologische sowie für biochemische Bestimmungen unfixiertes und tiefgekühltes Tumorgewebe erforderlich ist.

### **Literatur**

- 1 Scully RE, Sobin LH (1999) World Health Organisation (WHO). International histological classification of tumours. Histological typing of ovarian tumours. Springer, Berlin Heidelberg
- 2 Tavassoli FA, Devilee P (eds) (2003) World Health Organisation classification of tumours. Pathology

- and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, pp 113–202
- 3 Scully RE, Young RH, Clement PB (1998) Atlas of Tumor Pathology: Tumors of ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. AFIP, Washington DC
  - 4 Prat J (2009) Ovarian serous and mucinous epithelial-stromal tumors. In: Robboy SJ, Mutter GL, Prat J et al (ed). Robboy's Pathology of the female reproductive tract. Churchill Livingstone Elsevier, UK
  - 5 Wittekind Ch, Meyer HJ (Hrsg) (2009) UICC, TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl, Springer, Berlin, Heidelberg
  - 6 Shimizu Y, Kamoi S, Amada S et al (1998) Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: Testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 82: 893–901
  - 7 Silverberg SG (2000) Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 19: 7–15
  - 8 Mayr D, Diebold J (2000) Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 19: 348–352
  - 9 Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al (2009) Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* March 15: 1234–1244
  - 10 Du Bois A, Reuss A, Harter P et al (2010) Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 28(10): 1733–1739
  - 11 Dembo AJ, Davy M, Stenwig A et al (1990) Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75: 263–273
  - 12 Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A et al (2004) The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 93(1): 131–136
  - 13 Rocconi RP, Matthews KS, Kemper MK et al (2009) The timing of normalization of CA 125 levels during primary chemotherapy is predictive of survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 114: 242–245
  - 14 Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A et al (2009) Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 115: 209–214
  - 15 Crawford SM, Peace J (2005) Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary. *Ann Oncol* 16(1): 47–50
  - 16 Munstedt K, Kovacic M, Zygmunt M et al (2003) Impact of hemoglobin levels before and during chemotherapy on survival of patients with ovarian cancer. *Int J Oncol* 23 (3): 837–843
  - 17 Spentzos D, Levine DA, Kolia S et al (2005) Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 23(31): 7911–7918
  - 18 Berchuck A, Iversen EC, Lancaster JM et al (2004) Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 190: 910–925
  - 19 Goode EL, Maurer MJ, Sellers TA et al (2010) Inherited determinants of ovarian cancer survival. *Clin Cancer Res* 16: 995–1007
  - 20 Mayr D, Kanitz V, Anderegg B et al (2006) Analysis of gene amplification and prognostic markers in ovarian cancer using comparative genomic hybridization for microarrays and immunohistochemical analysis for tissue microarrays. *Am J Clin Pathol* 126(1): 101–109
  - 21 Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F et al (2005) Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 24(6): 1053–65
  - 22 Quillet V, Provencher DM, Maugard CM et al (2005) Discrimination between serous low malignant potential and invasive epithelial ovarian tumors using molecular profiling. *Oncogene* 24(29): 4672–4687
  - 23 Hogdall EV, Kjaer SK, Blaakaer J et al (2005) P53 mutations in tissues from Danish ovarian cancer patients: form the Danish “MALOVA” ovarian cancer study. *Gynecol Oncol* 100(1): 76–82
  - 24 Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK et al (2004). Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma: from the Danish MALOVA Ovarian cancer study. *Cancer* 98(1): 66–73
  - 25 Camillieri-Broet S, Hardy-Bessard AC, Le Tourneau A et al (2004) HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann Oncol* 154(1): 104–112
  - 26 Pfisterer J, du Bois A, Bentz E-K et al (2009) Prognostic value of human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2)/neu in patients with advanced ovarian cancer treated with Platinum/Paclitaxel as first-line chemotherapy. A retrospective evaluation of the AGO-OVAR 3 trial by the AGO OVAR Germany. *Int J Gynecol Cancer* 19: 109–115
  - 27 Elie C, Geay JF, Morcos M (2004) Lack of relationship between EGFR-1 immunohistochemical expression and prognosis in a multicentre clinical trial of 93 patients with advanced primary ovarian epithelial cancer (GINECO group). *Br J Cancer* 91(3): 470–475

- 28 Geisler JP, Wiemann MC, Miller GA et al (1996) Estrogen and progesterone receptor status as prognostic indicators in patients with optimally cytoreduced stage IIIc serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 60: 424–427
- 29 Kuhn W, Schmalfeldt B, Reuning U et al (1999) Prognostic significance of urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 for survival in advanced ovarian carcinoma stage FIGO IIIc. *Br J Cancer* 79: 1746–1751
- 30 Lengyel E, Schmalfeldt B, Konik E et al (2001) Expression of latent matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) predicts survival in advanced ovarian cancer. *Gyn Oncol* 82(2): 291–298
- 31 Dorn J, Harbeck N, Kates R et al (2006) Disease processes may be reflected by correlations among tissue kallikrein proteases but not with proteolytic factors uPA and PAI-1 in primary ovarian carcinoma. *Biol Chem* 387: 1121–1128
- 32 Cadron I, Van Gorp T, Timmerman D et al (2009) Application of proteomics in ovarian cancer: Which sample should be used? *Gynecol Oncol* 115: 497–503
- 33 Braun S, Schindlbeck C, Hepp F et al (2001) Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. *J Clin Oncol* 19(2): 368–375
- 34 Cree IA, Kurbacher CM, Lamont A et al (2005) A prospective randomized controlled trial of ATP-based tumor chemosensitivity assay (ATP-TCA) directed chemotherapy versus physician's choice in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Proceedings of the ASCO #5008*
- 35 Karam AK, Chiang JW, Fung E et al (2009) Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 114(2): 246–252
- 36 Malpica A, Deavers MT, Lu K et al (2004) Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 28(4): 496–504
- 37 Malpica A (2008) Grading of ovarian cancer: a histotype-specific approach. *Int J Gynecol Pathol* 27(2): 175–181. doi: 10.1097/PGP.0b013e31816085e0
- 38 Bodurka DC, Deavers MT, Tian C et al (2012) Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 118(12): 3087–3094. doi: 10.1002/cncr.26618. Epub 2011 Nov 9

## Hereditäres Ovarialkarzinom

*M. Kiechle, A. Meindl, C. Anthuber*

### Epidemiologie und Klinik

Bei etwa 10 % aller Ovarialkarzinome liegt eine hereditäre Prädisposition vor. Klinische Kennzeichen sind das junge Erkrankungsalter und das familiäre Auftreten der Ovarialkarzinome, insbesondere im Kontext mit Mammakarzinomen. Das mittlere Erkrankungsalter einer Frau mit einem sporadischen Ovarialkarzinom liegt bei 69 Jahren und je nach Mutationsstatus bei einem erblichen Ovarialkarzinom zwischen 50 und 55 Jahren.

Bei einem hereditären Ovarialkarzinom (HOC) können typischerweise folgende Anamnesen erhoben werden:

- mindestens eine Frau bzw. Verwandte ersten Grades ist an einem Mamma- und Ovarialkarzinom erkrankt
- zwei Verwandte ersten Grades sind an einem Ovarialkarzinom oder einem Ovarialkarzinomen und einem Mammakarzinom erkrankt
- es liegt eine Keimbahnmutation in BRCA1, BRCA2, RAD51C oder RAD51D vor
- es liegt ein HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer)-Syndrom vor mit Mutationen in den Mismatch-Repair-Genen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
- es liegt ein Peutz-Jeghers-Syndrom mit Mutationen in STK11/LKB1 vor [1]

Erblicher Eierstockkrebs kann aber mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 10 % auch bei singulären Fällen, die vor dem 51. Lebensjahr diagnostiziert wurden, vorliegen. Oft tritt in der Familie auch ein Mammakarzinom auf. Man spricht dann von einem erblichen Brust- und Eierstockkrebs (hereditary breast and ovarian cancer (HBOC)). So wird auch bei folgenden Konstellationen eine Mutation in den

Genen BRCA1 und BRCA2 häufiger als in der Normalbevölkerung beobachtet:

- mindestens zwei Frauen in der Familie an Mammakarzinom erkrankt, davon mindestens eine Verwandte ersten Grades vor dem 51. Lebensjahr
- eine Verwandte ersten Grades mit bilateralem, prämenopausalem Mammakarzinom
- ein an Mammakarzinom erkrankter männlicher Verwandter ersten Grades (Vater, Bruder, Sohn)

Den Angehörigen dieser Familien sollte eine klinische und genetische Beratung im Hinblick auf ein individuelles Ovarialkarzinomrisiko sowie Mammakarzinomrisiko mit gegebenenfalls nachfolgender Genanalyse angeboten werden.

### Beratung

Bei Verdacht auf ein hereditäres (Mamma- und/oder) Ovarialkarzinom sollte der Patientin und ihrer Familie, insbesondere den gesunden weiblichen, aber auch männlichen Verwandten, ein klinisch-genetisches Beratungsgespräch an einem hierfür ausgewiesenen Zentrum angeboten werden (Adressen siehe S. 35 und <http://www.krebshilfe.de/wir-helfen/adressen/familiaerer-krebs/brustkrebszentren.html>).

Zur Vereinfachung für zuweisende Ärzte, zertifizierte Brustzentren und Gynäkologische Krebszentren wurde eine Checkliste entwickelt, die eine schnelle Beurteilung des Vorliegens der Einschlusskriterien erlaubt, welche über die Homepage der Deutschen Krebsgesellschaft abgerufen werden kann ([www.krebsgesellschaft.de/download](http://www.krebsgesellschaft.de/download)). Sind die Einschlusskriterien erfüllt, ist eine Vorstellung zur interdisziplinären Beratung zu empfehlen.

In den nicht direktiven, interdisziplinären Beratungsgesprächen werden die medizinischen Hintergründe, die Möglichkeiten einer molekulargenetischen Analyse sowie die familiären und klinischen Konsequenzen erläutert. Mit den Risikopersonen werden intensivierete Früherkennungsprogramme und operative und nicht operative Präventionsstrategien besprochen [2].

**Genetischer Hintergrund**

Am häufigsten beruhen die erblichen Ovarialkarzinome auf einer dominant vererbten Keimbahnmutation in den Genen BRCA1 (Chromosom 17q21) und BRCA2 (13q12).

In etwa 90 % der Fälle liegt ein familiäres Mamma- und/oder Ovarialkarzinomsyndrom (HBOC) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine Mutation in BRCA1/2 zu finden, ist umso größer, je jünger die jüngste Erkrankte bzw. je höher die Anzahl der Erkrankten mit Mamma- und Ovarialkarzinom in einer Familie ist [3, 4].

Ovarialkarzinome, aber auch Endometriumkarzinome, kommen bei Frauen aus Familien mit hereditären, nicht polypösen Darmkarzinomen (HNPCC) vor, bei denen Mutationen in Mismatch-Repair-Genen gefunden werden [5].

Seltene erbliche Tumordispositionserkrankungen, wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, assoziiert mit Mutationen im Serine/Threonine-Kinase-11-Gen bedeuten für betroffene Frauen ebenfalls ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko [3].

Mit RAD51C, einem Gen aus der Gruppe der Fanconi-Anämie verursachenden Gene, wurde von der Arbeitsgruppe um Meindl im Jahr 2010 ein weiteres autosomal dominant vererbtes Gen charakterisiert, dessen Mutationen in Familien mit HBOC mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Ovarialkarzinomerkkrankungen führen. Wie BRCA1 und BRCA2 ist es an DNA-Reparaturvorgängen der Zelle beteiligt [6]. Ein Jahr später wurde dann auch RAD51D von einer englischen Arbeitsgruppe als prädisponierendes Gen für das HBOC beschrieben [7].

Im Gegensatz zum familiären Mammakarzinom, bei dem auch moderat penetrante Genmutationen, wie z. B. CHEK2, ATM und PALB2 eine Rolle spielen, überwiegen beim familiären Ovarialkarzi-

nom dominante, hochpenetrante Suszeptibilitäts-gene und somit eine monogene Vererbung.

**Erkrankungsrisiken**

In der Literatur variieren die Penetranzschätzungen abhängig vom Gen und der untersuchten Population. Die umfangreichste Metaanalyse umfasst 22 Studien mit insgesamt über 8000 Mutationsträgerinnen [8]:

Das kumulative Risiko für BRCA1-Mutationsträgerinnen, bis zum 70. Lebensjahr am Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei 65 %, für das Ovarialkarzinom bei 40 % (Abb. 1).

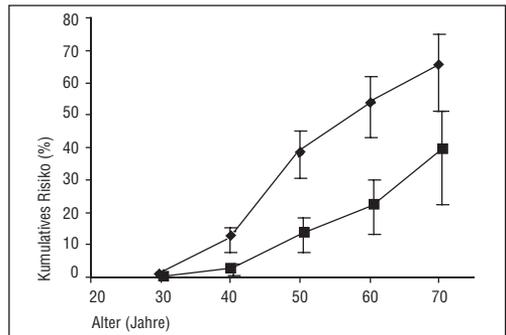


Abbildung 1. Kumulatives Erkrankungsrisiko für Mamma- (◆) und Ovarialkarzinom (■) bei BRCA1-Mutationsträgerinnen.

Für BRCA2-Mutationsträgerinnen liegt das kumulative Risiko bei ca. 45 % für das Mammakarzinom und 11 % für das Ovarialkarzinom (Abb. 2).

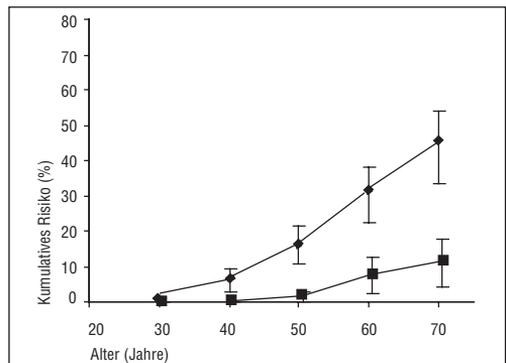


Abbildung 2. Kumulatives Erkrankungsrisiko für Mamma- (◆) und Ovarialkarzinom (■) bei BRCA2-Mutationsträgerinnen.

Diese Zahlen kontrastieren deutlich das Risiko der Normalbevölkerung, hier liegt das Ovarialkarzinomrisiko bei 1,5 %. Bezieht man die Familienanamnese mit ein (familiärer Kontext), liegt das Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationen noch höher [9]. Bei den BRCA1/2-Mutationsträgerinnen steigt das Erkrankungsrisiko für das Ovarialkarzinom ab dem 40. Lebensjahr, d. h. zumeist nach Abschluss der Familienplanung. Dies sollte in der Diskussion um prophylaktisch chirurgische Maßnahmen mit berücksichtigt werden.

Mutationsträgerinnen aus HNPCC-Familien haben ein lebenslanges Erkrankungsrisiko für ein Korpuskarzinom von 40–60 % und von 10–12 % für ein Ovarialkarzinom [10]. Das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom liegt bei RAD51C- und RAD51D-Mutationsträgerinnen bei 10–20 % [3].

In den letzten Jahren wurde außerdem gezeigt, dass das Krebserrkrankungsrisiko bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen durch zusätzliche genetische und nicht genetische Risikofaktoren beeinflusst werden kann. Beispielweise modulieren bestimmte SNPs auf 19p13.1 das Ovarialkarzinomerkrankungsrisiko bei BRCA2-Mutationsträgerinnen mit einer Hazard Ratio von bis zu 2,7 [11].

In einer prospektiven Multicenterstudie des Konsortiums (LIBRE-Studie, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe) wird derzeit geprüft, ob eine Lebensstilintervention einen Effekt auf die Krebserrkrankungsrisiken bei BRCA1- und -2-Mutationsträgerinnen hat [12].

### Pathologie

Im Vergleich zu sporadischen Ovarialkarzinomen treten bei BRCA1-assoziierten Karzinomen mehr seröse Adenokarzinome auf. Das Auftreten von Borderline- oder muzinösen Karzinomen ist selten. Die BRCA1-assoziierten Tumoren weisen ein signifikant höheres Grading auf, haben einen höheren Anteil an soliden Komponenten und häufiger somatische p53-Mutationen. Für BRCA2-assoziierte Ovarialkarzinome scheint Ähnliches zu gelten, obwohl hier aufgrund der niedrigeren Prävalenz weniger Daten vorhanden sind [13].

RAD51C-Tumoren scheinen den BRCA-Tumoren histopathologisch ähnlich zu sein, treten aber später auf und haben vermutlich eine bessere Prognose [6].

Erste Analysen von Proteinexpressionsmustern zeigen unterschiedliche Muster bei hereditären BRCA1-assoziierten, BRCA2-assoziierten oder sporadischen Ovarialkarzinomen. Dies kann in Zukunft eventuell bei dem Auffinden geeigneter Therapieformen nützlich sein [14].

### Überleben

Eine umfangreiche Metaanalyse von 26 Beobachtungsstudien zum 5-Jahres-Überleben von Frauen mit Ovarialkarzinomen ergab ein verbessertes Überleben für BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen von 44 % und 52 % im Vergleich zu Frauen ohne BRCA-Mutationen von 36 % [15]. Man vermutet, dass dies möglicherweise an der besseren Platinsensibilität der BRCA-assoziierten Tumoren liegt.

HNPCC-assoziierte Ovarialkarzinome scheinen ähnliche Überlebensraten wie sporadische Tumoren aufzuweisen [16].

### Therapie

Die Therapie des hereditären Ovarialkarzinoms unterscheidet sich nicht von der des sporadischen Ovarialkarzinoms, bestehend aus einer tumorreduzierenden Operation, gefolgt von einer Standardchemotherapie und Antikörpertherapie.

*Tan* und seine Arbeitsgruppe konnten bereits 2008 an einer kleinen Studie mit 22 Ovarialkarzinompatientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation und 44 Patientinnen mit sporadischem Ovarialkarzinom als „matched pairs“ zeigen, dass die BRCA1/2-assoziierten Karzinome signifikant besser auf platinhaltige First- bis Third-line-Chemotherapien ansprechen [17]. Die erhöhte Platinsensitivität wurde in weiteren retrospektiven Studien bestätigt [18].

Auch eine Therapie mit PARP-Inhibitoren scheint ein erfolgreicher Therapieansatz für Mutationsträgerinnen zu sein, was eine kleine Phase-I-Studie mit oralem Olaparib bei 19 austherapierten BRCA1-Mutationsträgerinnen sowie eine multizentrische Phase-II-Studie bereits nachweisen konnten [19, 20].

**Molekulargenetische Analyse**

Frauen mit einer Mutation in den BRCA1/2-Genen oder RAD51C/D-Genen haben deutlich erhöhte Risiken für Eierstockkrebs. Innerhalb einer nicht direktiven genetischen Beratung ist das Angebot einer genetischen Testung sinnvoll, wenn die in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien erfüllt sind [3].

Durch die molekulargenetische Analyse in BRCA1/2-, RAD51C/D- oder eventuell HNPCC-Familien kann ein gesundes Familienmitglied von dem familiären Risiko komplett entlastet werden (sogenannte „prädiktive Diagnostik“), wenn das noch nicht erkrankte Mitglied die in der Familie nachgewiesene Mutation nicht geerbt hat (bei autosomal dominantem Erbgang ist das in etwa 50 % der Fall).

Wird dagegen bei dem gesunden Ratsuchenden eine Mutation gefunden, können rechtzeitig intensivierte Früherkennungs- bzw. Präventivmaßnahmen bis hin zur prophylaktischen Salpingoovarektomie bzw. subkutanen Mastektomie eingeleitet werden.

Eine molekulargenetische Analyse kann auch zu einem nicht informativen Ergebnis in der Form führen, dass die erkrankte Indexpatientin oder die nicht erkrankte Hochrisikopatientin keine Mutation in den bekannten Genen zeigen. In einem solchen Fall sind prophylaktische Operationen eine individuelle Entscheidung, die eine sorgfältige Beratung voraussetzt.

Die Entscheidung über die Durchführung einer prädiktiven genetischen Diagnostik obliegt allein der/dem Ratsuchenden (Freiwilligkeit der Entscheidung). Jedes Drängen z. B. von erkrankten Famili-

enmitgliedern zur genetischen Diagnostik und jeder Automatismus müssen vermieden werden („Recht auf Nichtwissen“). Derartige Entscheidungen können zu ethischen Problemen führen, die bedacht werden sollten, und deshalb in die Hände von erfahrenen Genetikern, Klinikern und Psychologen gehören [21, 22].

Die Kosten für die Beratung und die Genanalyse werden *innerhalb* der Beratungszentren (siehe S. 35) für Mitglieder aus Risikofamilien auch von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

**Früherkennung**

Aufgrund des hohen Risikos, an Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken (Abb. 1 und 2), sollte man BRCA1/2-Mutationsträgerinnen und Frauen aus Hochrisikofamilien mit einem lebenslangen Risiko für das Mammakarzinom von mindestens 30 % (entsprechende Risikoberechnungen werden im Rahmen der Beratungen durchgeführt) ein standardisiertes Früherkennungsprogramm empfehlen, welches die speziellen Charakteristika des erblichen Mamma- und Ovarialkarzinoms berücksichtigt (siehe Tab. 2) [3].

Ein Früherkennungsprogramm für das erbliche Ovarialkarzinom existiert bislang nicht. Die vaginale Ultraschalluntersuchung oder das Tumormarkerscreening (CA 125) sind aus dem intensivierten Früherkennungsprogramm zum Ovarialkarzinom herausgenommen worden, weil bislang keine Studie die Effizienz eines derartigen Screenings bei Hochrisikofrauen belegt hat [23].

*Tabelle 1.* Einschlusskriterien für die BRCA1- und BRCA2-Analyse (S3-Leitlinie 2012).

Familien (entweder mütterlicherseits oder väterlicherseits) mit Erkrankung von mindestens
3 Frauen an Mammakarzinom, unabhängig vom Alter
2 Frauen an Mammakarzinom, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
1 Frau an Mammakarzinom und einer Frau an Ovarialkarzinom
2 Frauen an Ovarialkarzinom
1 Frau an Mamma- und Ovarialkarzinom
1 Frau an Mammakarzinom, mit 35 Jahren oder jünger
1 Frau an bilateralem Mammakarzinom, mit 50 Jahren oder jünger
1 Mann an Mammakarzinom und einer Frau an Mamma- oder Ovarialkarzinom

Tabelle 2. Intensiviertes Früherkennungsprogramm für das Mammakarzinom.

Ab dem 25. Lbj. oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie	monatlich	Selbstpalpation
	halbjährlich	Palpation durch den Arzt Mammasonografie
25.–55. Lbj. (zyklusgerecht)	jährlich	MRT (endet in der Regel mit dem 55. Lebensjahr oder bis Involution des Drüsenparenchyms: ACR I–II)
Ab 30. Lbj. oder ab 35 Lbj. bei hoher Drüsendichte	jährlich	Mammografie (MG) in 2 Ebenen (abhängig von Brustdrüsendichte)

Die Kosten für die Früherkennungsuntersuchungen werden *innerhalb* der Beratungszentren (siehe S. 35) für Mitglieder aus Risikofamilien ebenfalls von den gesetzlichen und privaten Krankenkassen übernommen.

### Prophylaktisch bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)

Die prophylaktische, beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) reduziert bei gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen das Ovarialkarzinomrisiko um 97 %. Zusätzlich wird durch diesen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko um 50 % und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30–50 % reduziert. Neben der krebspezifischen Mortalitätsreduktion konnten *Domchek et al.* für die PBSO eine 75%ige Reduktion der Gesamtmortalität zeigen [24].

Die PBSO wird als laparoskopischer Eingriff ab dem 40. Lebensjahr und nach abgeschlossener Familienplanung bei gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen empfohlen. Eine hormonelle Substitution ist bis zum Eintritt der natürlichen Wechseljahre (um das 50. Lebensjahr) zu empfehlen.

Auch bei an Brustkrebs erkrankten BRCA-Mutationsträgerinnen ist die PBSO in Abhängigkeit von der Prognose zu empfehlen. In retrospektiven Studien konnte auch für diese Konstellation eine Mortalitätsreduktion belegt werden [3].

Aus der histopathologischen Aufarbeitung prophylaktischer Adnektomiepräparate ist bekannt geworden, dass ca. 52 % der gefundenen klinisch okkulten Karzinome von der Tube ausgehen, sodass die

Resektion der Tuben obligater Bestandteil der risikoreduzierenden Operation ist. Bei ca. 8–9 % aller Frauen, die sich einer PBSO unterziehen, werden klinisch okkulte Karzinome in der Tube oder im Ovar gefunden [25].

Die Kosten einer prophylaktischen Operation werden in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Um unnötige MDK-Anfragen zu vermeiden, empfiehlt es sich dennoch, vorab eine Kostenübernahmezusicherung der Krankenkasse einzuholen.

### Medikamentöse Prävention mit oralen Kontrazeptiva

Es gibt gute Daten über den protektiven Effekt von prämenopausal verwendeten oralen Kontrazeptiva (OC) auf das Ovarialkarzinomrisiko in der Normalbevölkerung [26]. Eine retrospektiv erhobene Analyse von oralen Kontrazeptiva bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen zeigt ebenfalls einen schützenden Effekt in Abhängigkeit von der Einnahmedauer: OC-Einnahme von sechs und mehr Jahren führte zu einer Risikoreduktion von 60 % [27]. Hinsichtlich eines eventuell daraus resultierenden erhöhten Mammakarzinomrisikos kommt eine aktuelle Metanalyse zu dem Ergebnis, dass die Anwendung oraler Kontrazeptiva zu einem nicht signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos führt [27]. Demnach sind orale Kontrazeptiva nicht zur primären Chemoprävention des Ovarialkarzinoms geeignet. Es besteht jedoch keine Kontraindikation zum Einsatz der oralen Kontrazeptiva als Verhütungsmaßnahme bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen.

## Literatur

- 1 Tinelli A, Malvasi A, Leo G et al (2010) Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal. *Cancer and Metastasis Reviews* 29 (2): 339–350
- 2 Kuschel B, Hauenstein E, Kiechle M, Meindl A (2006) Hereditary breast and ovarian cancer – current clinical guidelines in Germany. *Breast Care* 1(1): 8–14
- 3 Meindl A, Rhiem K, Engel C et al (2013). Klinik und Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. *Medgen* 25: 259-277
- 4 ACOG Committee on Practice Bulletins (2009) Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol* 113(1): 6–11
- 5 Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al (2006) Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med* 354(3): 261–269
- 6 Meindl A, Hellebrand H, Wiek C et al (2010) Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 42(5): 410–414
- 7 Loveday C et al (2011) Germline RAD51D mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 43: 879-882
- 8 Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S et al (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72(5): 1117–1130
- 9 King MC, Marks JH, Mandell JB and The New York Study Group (2003) Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302(5645): 643–646
- 10 Gayther SA, Pharoah PD (2010) The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Current Opinion in Genetics & Development* 20(3): 231–238
- 11 Couch JF et al (2012) Common variants at the 19p13.1 and ZNF365 loci are associated with ER subtypes of breast cancer and ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 645-657
- 12 Berling A, Halle M, Erickson Net al (2013) LIBRE-Studie: Lebensstilintervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs. *Journal Onkologie* 8: 497-500
- 13 Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F et al (2004) Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clinical Cancer Research* 10(7): 2473–2481
- 14 Despierre E, Lambrechts D, Neven P et al (2010) The molecular genetic basis of ovarian cancer and its roadmap towards a better treatment. *Gynecol Oncol* 117(2): 358–365
- 15 Bolton KL et al (2012) Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 307: 382-390
- 16 Crijnen T, Janssen-Heijnen MLG, Gelderblom H et al (2005) Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Familial Cancer* 4(4): 301–305
- 17 Tan DSP, Rothermundt C, Thomas K et al (2008) “BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 26(34): 5530–5536
- 18 Rhiem et al (2011) Platinum sensitivity in BRCA1 mutation carrier with advanced breast cancer. *Clin Oncol* 21: 448-450
- 19 Fong PC, Boss DS, Yap TA et al (2009) Inhibition of poly(ADP-Ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361(2): 123–134
- 20 Audeh MW, Carmichael J, Penson RT et al (2010) Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet* 376(9737): 245-51
- 21 Richter-Kuhlmann E (2010) Gendiagnostik: Neues Gesetz, neue Pflichten. *Dtsch Ärztztl* 107(4): A122–A123
- 22 Kuschel B, Kiechle M (2003) Stellenwert der prädiktiven genetischen Diagnostik bei Tumorerkrankungen. *Onkologie* 9(2): 146–152
- 23 Bast RCJ, Brewer M, Zou C et al (2007) Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? *Recent Results Cancer Res* 174: 91–100
- 24 Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM et al (2008) Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 26(8): 1331–1337
- 25 Hirst JE et al (2009) High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 19(5): 826-829
- 26 Whittmore AS, Harris R, Itnyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group (1992) Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies: II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 136(10): 1184–1203
- 27 Moorman PG et al (2013) Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *JCO* published ahead of print October 21, 2013. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.48.9021>

**Zentren für Familiäre Brust- und Eierstockkrebskrankungen***Berlin*

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Brustzentrum  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Ulrich Bick  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Telefon für Betroffene: 030 450-564272

*Köln*

Universitätsklinikum Köln, Zentrum für Familiären  
Brust- und Eierstockkrebs  
Zentrumssprecherin: Prof. Dr. Rita Schmutzler  
Kerpener Str. 34, 50931 Köln  
Telefon für Betroffene: 0221 478-86509

*Dresden*

Technischen Universität Dresden,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. med. Pauline Wimberger  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
Telefon für Betroffene: 0351 458-2864

*Düsseldorf*

Universitätsklinikum Düsseldorf, Frauenklinik,  
Brustzentrum  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Tanja N. Fehm,  
Dr. Dieter Niederacher  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
Telefon für Betroffene: 0211 811-7540

*Göttingen*

Universitäts-Medizin Göttingen  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Günter Emons  
Brustzentrum, Gynäkologisches Krebszentrum  
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen  
Telefon für Betroffene: 0551 396516

*Hannover*

Medizinische Hochschule Hannover, Institut für  
Zell- und Molekularpathologie  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
Telefon für Betroffene: 0511 532-4529

*Heidelberg*

Universität Heidelberg, Institut für Humangenetik  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Claus R. Bartram  
Im Neuenheimer Feld 344a, 69120 Heidelberg  
Telefon für Betroffene: 06221 56-5087

*Kiel*

Universitätsfrauenklinik Kiel  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Walter Jonat,  
Prof. Dr. Norbert Arnold  
Michaelisstr. 16, 24105 Kiel  
Telefon für Betroffene: 0431 597-2071

*Leipzig*

Universität Leipzig, Institut für Humangenetik,  
Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs  
Zentrumssprecher: Dr. Susanne Briest  
Philipp-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig  
Telefon für Betroffene: 0341 972-3800

*München*

Technischen Universität München,  
Klinikum rechts der Isar,  
Klinik für Frauenheilkunde  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Marion Kiechle,  
Prof. Dr. Alfons Meindl  
Ismaningerstr. 22, 81675 München  
Telefon für Betroffene: 089 4140-7406

Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Klinik für Frauenheilkunde – Campus Großhadern  
Marchioninstr. 25, 81377 München  
Telefon für Betroffene: 089 7095-7572

*Münster*

Universität Münster, Institut für Humangenetik  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. P. Wieacker  
Vesaliusweg 12 – 14, 48149 Münster  
Telefon für Betroffene: 0251 83554-13 oder -24

*Regensburg*

Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs  
der Universität Regensburg  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Bernhard Weber  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg  
Telefon für Betroffene: 0941 9445410

*Tübingen*

Universität Tübingen – Institut für Humangenetik  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Olaf Riess  
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen  
Telefon für Betroffene: 07071 2976458

*Ulm*

Universität Ulm, Klinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Rolf Kreienberg  
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm  
Telefon für Betroffene: 07 31 / 5 00-5 85 20  
oder -5 85 21

*Würzburg*

Frauenklinik der Universität Würzburg,  
Abt. für Medizinische Genetik im Institut für  
Humangenetik, Zentrum für Familiären Brust- und  
Eierstockkrebs

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Tiemo Grimm  
(Humangenetik) und  
Prof. Dr. Johannes Dietl (Frauenklinik)  
Biozentrum, Am Hubland, 97074 Würzburg  
Telefon für Betroffene: 0931 3184084

*Biometrie und zentrale Dokumentation*

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und  
Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Markus Löffler  
Härtelstr. 16 – 18, 04017 Leipzig  
Telefon: 0341 97-16100

*Referenzpathologie*

Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie  
Prof. Dr. med. Glen Kristiansen  
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn  
Telefon: 0228 287-5375

Medizinische Hochschule Hannover, Institut für  
Pathologie

Prof. Dr. Hans H. Kreipe  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
Telefon: 0511 532-4500

## Operative Primärtherapie

*B. Schmalfeldt, C. Anthuber, B. Ataseven, I. Bauerfeind, A. Burges, C. Höß, C. Kern, M. Kolben, M. Pölcher, J. Rehbock, M. Schwoerer*

### Allgemeines

Durch gesteigerte Radikalität beim Primäreingriff und die postoperative Kombinationschemotherapie mit Platin und Taxan konnten das progressionsfreie und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in den letzten Jahren verbessert werden.

Die Größe des postoperativ verbliebenen Tumorrestes ist der wichtigste Prognosefaktor für das Überleben beim Ovarialkarzinom. Die Bedeutung der radikalen Primärchirurgie konnte sowohl hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit als auch der daraus resultierenden verbesserten Lebensqualität in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden [1–2]. Ein optimales Tumorbulking ist in den meisten Studien als Tumorrest  $< 1$  cm definiert. In einer Analyse von *A. du Bois* et al. [3] an über 3000 Patientinnen aus drei randomisierten AGO-Multicenterstudien konnte die herausragende Bedeutung der Komplettresektion für das Überleben im Unterschied zu postoperativ verbliebenem, auch minimalem Resttumor gezeigt werden. Das mediane Überleben von tumorfrei operierten Patientinnen betrug 99,1 Monate im Vergleich zu 36,2 Monaten bei Patientinnen mit Tumorresten von 1–10 mm und 29,6 Monaten bei Patientinnen mit Tumorresten größer 10 mm (Abb. 1). Aus diesem Grund sollte das Ziel der Operation beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die makroskopisch komplette Tumorresektion sein.

In gynäko-onkologischen Zentren lässt sich in der Regel in 70–80 % der fortgeschrittenen Tumorstadien ein Tumorrest  $< 1$  cm und in 40–50 % eine komplette Tumorreduktion erreichen [4]. Ob Tumorfreiheit erzielt werden kann, wird zum einen

durch die Tumorbiologie bestimmt, zum anderen hat die Spezialisierung und Ausbildung des Operateurs einen entscheidenden Einfluss auf das Operationsergebnis. Internationale Studien bestätigen, dass Patientinnen mit Ovarialkarzinom von einem gynäko-onkologisch versierten Operateur häufiger tumorfrei operiert werden und eine bessere Prognose haben als Patientinnen, die von einem nicht in diesem Fachgebiet spezialisierten Chirurgen oder Frauenarzt operiert werden [5–8].

Die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms ist bei fortgeschrittenen Befunden in der Regel nur im interdisziplinären Ansatz adäquat durchführbar. Wird bei fehlender personeller und apparativer Infrastruktur ein schwieriger Situs erst bei der Explorativlaparotomie offensichtlich, empfiehlt sich die Beendigung des Eingriffs als Probelaaparotomie und die möglichst schnelle Verlegung der Patientin in ein gynäko-onkologisches Zentrum zur Komplettierung der primären Operation. Häufig lässt sich ein zunächst als inoperabel eingeschätztes Ovarialkarzinom bei entsprechenden perioperativen Versorgungsmöglichkeiten eines großen Krankenhauses vollständig resezierbar. Eine postoperative Chemotherapie nach unzureichender Primärchirurgie ist in jedem Fall zu vermeiden.

Ziel der Operation ist die vollständige Tumorentfernung; hierbei sind jedoch im Hinblick auf die perioperative Morbidität und Mortalität der Allgemeinzustand und das biologische Alter der Patientin zu berücksichtigen und daran ist das Ausmaß der operativen Radikalität zu orientieren. Im Folgenden wird das operative Vorgehen beim invasiven, epithelialen Ovarialmalignom beschrieben. Bezüglich der operativen Therapie der Borderline-, Keimzell- und Keimstrangtumoren wird auf die speziellen

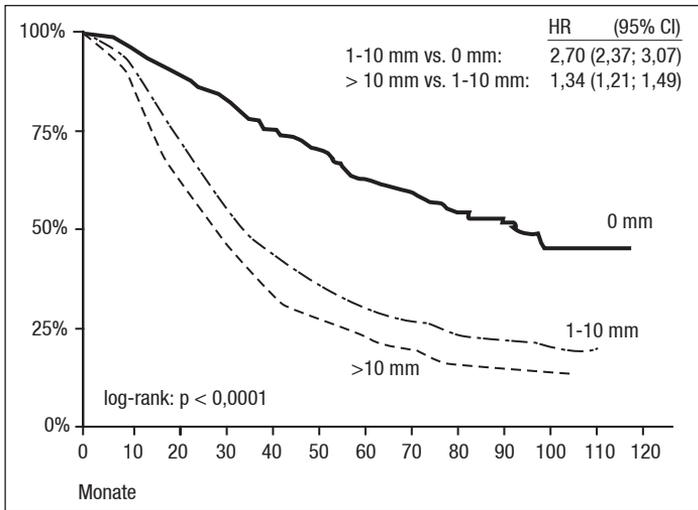


Abbildung 1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest bei 3126 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIB–IV (aus [3]).

Kapitel verwiesen (siehe Kapitel „Borderlinetumoren, Keimstrangstroma- und Keimzelltumoren“).

**Operationsvorbereitung**

Jeder Adnextumor, der zyklusunabhängig nachweisbar ist, sollte weiter abgeklärt werden. Dignität und Ausbreitung von Adnextumoren können heute aufgrund der zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten, insbesondere der hochauflösenden Vaginalsonografie, in den meisten Fällen präoperativ richtig eingeschätzt werden (siehe Kapitel „Früherkennung und Diagnostik“). In unklaren Fällen kann eine diagnostische Laparoskopie erfolgen. Bei Verdacht auf ein primäres Magen- bzw. kolorektales Karzinom sollte eine Gastroskopie bzw. Koloskopie durchgeführt werden. Bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen erfolgt die Operation interdisziplinär gemeinsam mit Abdominalchirurgen, da bei adäquatem chirurgischem Vorgehen im Stadium FIGO IIIC in 30 % Darmresektionen und Oberbaucheingriffe erforderlich sind. Die orthograde Darmspülung vor dem Eingriff ist nicht obligat. Zunehmend setzen sich „Fast-track“-Konzepte durch, die durch eine optimale präoperative Ernährungssituation bei kachektischen Patientinnen, z. B. durch präoperative hochkalorische Ernährung (ggf. intravenös), deutlich verbesserte postoperative Verläufe erwarten lassen. Ein Ausgleich der Elektrolytspiegel, Beachtung der Schilddrüsenwerte und frühzeitige erhöhte Thromboseprophylaxe verbessern die Ausgangssituation

schwer kranker Patientinnen. Bei V. a. Stenosierung oder Verlagerung des Ureters durch den Tumor kann die präoperative Harnleiterschienung sinnvoll sein. Insbesondere bei Zustand nach vorausgegangener Hysterektomie kann hierdurch die intraoperative Darstellung des Ureters erleichtert werden. Bei größeren Pleuraergüssen (> 500 ml) ist die präoperative Drainage für die optimale peri- und intraoperative Oxygenierung und zur Prophylaxe Atelektase bedingter Komplikationen sinnvoll. Des Weiteren sollten Erythrozytenkonzentrate und fresh frozen plasma in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, ebenso ein Wachraumbett zur postoperativen Überwachung der Patientin nach länger dauernden Eingriffen.

**Operatives Vorgehen**

*Frühes Ovarialkarzinom FIGO I–IIA*

Die systematische chirurgische Exploration der gesamten Abdominalhöhle ist beim frühen Ovarialkarzinom die absolute Voraussetzung zum Ausschluss okkulter Tumorabsiedlungen und zur korrekten Festlegung des Tumorstadiums. Bei klinisch als Frühstadium imponierenden Befunden werden im Rahmen des Stagings in 6 bis 29 % okkulte Metastasen gefunden [9, 10]. Das sorgfältige, komplette chirurgische Staging ist essenziell, um eine komplette Tumorresektion zu gewährleisten und Art und Umfang der adjuvanten Therapie zu bestimmen. Ein



**KLINIK**  
*Bad Trissl*

AMBULANZ  
KRANKENHAUS  
REHABILITATION



## SPEZIALISIERTE MEDIZINISCHE BEHANDLUNG UND VORBILDLICHE MENSCHLICHE BETREUUNG

Das anerkannte onkologische Kompetenzzentrum der Klinik Bad Trissl hat mehr als 45 Jahre Erfahrung in der Behandlung von krebserkrankten Menschen.

- Hohe Fachkompetenz und umfangreiche therapeutische Möglichkeiten
- Moderne medizinische Technik und Behandlungsverfahren
- Individuelle Zuwendung und ganzheitliche Betrachtung in angenehmem Ambiente
- Enge Zusammenarbeit mit den Münchner Universitätskliniken

### Das Leistungsspektrum der Klinik Bad Trissl

- Früherkennung: [www.onkocheck.de](http://www.onkocheck.de)
- Diagnostik / Zweite Meinung
- Medikamentöse Therapien wie Chemo-, Immun-, Hormon- und Antikörpertherapie
- Strahlentherapie
- Regionale Tiefenhyperthermie
- Kombinationsbehandlungen aus Hyperthermie, Chemo- und Strahlentherapie
- Schmerztherapie
- Komplementärmedizin
- Palliativmedizin
- Stomatherapie
- Medizinische Rehabilitation
- Physiotherapie, physikalische Therapie
- Sport- und Bewegungstherapie
- Ergotherapie, Logopädie
- Ernährungsmedizin
- Kunsttherapie
- Psychologie und Psychoonkologie

inkomplettes Staging kann durch adjuvante Therapie-maßnahmen nicht kompensiert werden.

*Längsschnitt:* Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms sollte grundsätzlich das Abdomen über einen Längsschnitt eröffnet werden. Falls erforderlich, kann dieser Schnitt nach Umschneidung des Nabels bis zum Xyphoid verlängert werden. Nur so kann die gesamte Bauchhöhle einschließlich des Zwerchfellperitoneums sorgfältig exploriert werden.

### Stagingmaßnahmen

Bei frühen Stadien sind folgende Stagingmaßnahmen erforderlich:

#### Entnahme einer Peritonealzytologie

Nach Eröffnung des Bauchraums sollte Peritonealflüssigkeit oder Aszites zur zytologischen Untersuchung asserviert werden. Falls keine Flüssigkeit vorgefunden wird, sollte mit 100–200 ml Kochsalzlösung gespült und danach eine zytologische Probe entnommen werden.

#### Exploration des gesamten Bauchraumes

Mit Inspektion und Palpation von Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus und minus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis zur Ileozökalklappe inkl. Mesenterialwurzel, parakolischen Rinnen, Dickdarm vom Zökum bis zum Rektum, paraaortalen und pelvinen Lymphknoten, Adnexen beidseits, Uterus und Beckenperitoneum.

#### Peritonealbiopsien

Aus beiden parakolischen Rinnen, Biopsien von Harnblasen-, Becken-, Douglas- und Zwerchfellperitoneum, da dies die häufigsten Lokalisationen des peritonealen Befalls sind. Von den Zwerchfellkuppeln können bei makroskopischer Unauffälligkeit auch zytologische Abstriche entnommen werden. Die mit einem Holzspatel entnommenen Abstriche werden auf einem Objektträger ausgestrichen, luftgetrocknet und unfixiert zur zytologischen Begutachtung gegeben.

Entscheidend für das Staging ist die sorgfältige Exploration der gesamten Bauchhöhle und die

#### Biopsie

aller suspekten Areale des Peritoneums

#### Adnexexstirpation beidseits

(hohes Absetzen der Gefäßbündel, Vermeidung einer Kapselruptur)

#### Hysterektomie

(bei Adhäsionen retroperitoneales Vorgehen).

Hysterektomie und beidseitige Adnektomie sind obligate Bestandteile der Gesamtoperation (Ausnahme Organerhaltung, s. u.). Im Stadium I sollte der Adnextumor immer in toto entfernt werden. Eine Ruptur oder Punktion von zystischen Tumoren sollte vermieden werden, da hierdurch ein primär als Stadium pT1a (FIGO IA) eingestuft Tumor als Stadium pT1c (FIGO IC) klassifiziert werden muss und die Prognose hierdurch (nach Angaben einiger Studien) verschlechtert wird [11]. Nach einer aktuellen Metaanalyse kam es häufiger bei vorbestehenden Adhäsionen und G2- bis G3-Tumoren zur intraoperativen Ruptur. In den Fällen mit kompletter Tumorsektion und anschließender platinhaltiger Chemotherapie war die Ruptur jedoch nicht mit einem ungünstigeren Überleben assoziiert [12]. Die Ovarialgefäße werden hoch abgesetzt, die V. ovarica rechts im Bereich der Einmündung in die Vena cava inferior, die V. ovarica links nahe der Einmündung in die Vena renalis sinistra, die Aa. ovaricae an ihren Abgängen aus der Aorta.

#### Omentektomie

Infragastrisch, ggf. nur infrakolisch. Bisher liegen keine Studien vor, die infragastrische und infrakolische Omentektomie beim frühen Ovarialkarzinom untersucht haben. Der gastrolienale Anteil des Omentums ist jedoch beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine häufige Lokalisation des Rezidivs.

Systematische paraaortale Lymphonodektomie bds. der Aorta/V. cava bis Höhe der Vv. renales und pelvine Lymphonodektomie bds.

Die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie hat einen klaren diagnostischen Wert beim primären Ovarialkarzinom und ist integraler Bestandteil eines korrekten Stagings (FIGO- oder TNM-Stadium). Der Nachweis positiver Lymphknoten kann die Entscheidung zur systemi-

schen Therapie beeinflussen. Die Rate an positiven Lymphknoten ist vom Tumortyp und vom Stadium abhängig [13–15]. In einer retrospektiven Studie betrug in den FIGO-Stadien I–II die durchschnittliche Inzidenz befallener Lymphknoten 14,2 % (Range 6,1 bis 29,6 %). Die Lymphknotenmetastasen waren in 7,1 % der Fälle paraaortal, in 2,9 % pelvin und in 4,3 % sowohl pelvin als auch paraaortal lokalisiert. G1-Tumoren zeigten in 4,0 %, G2- in 16,8 % und G3-Karzinome in 20 % der Fälle positive Lymphknoten. In Abhängigkeit vom histologischen Subtyp zeigten die serösen Karzinome die durchschnittlich höchste Inzidenz für positive Lymphknoten (23,3 %), während muzinöse Karzinome nur in 2,5 % der Fälle tumorbefallene Lymphknoten aufwiesen [16].

Der Lymphabfluss erfolgt beim Ovarialkarzinom entlang der Ovarialgefäße zu den paraaortalen Lymphknoten sowie über die Parametrien zu den pelvinen Lymphknoten. Die höchste Rate an Lymphknotenmetastasen findet sich paraaortal zwischen Nierenvene und Abgang der A. mesenterica inferior [17]. Chan et al. ermittelten retrospektiv an den SEER-Daten für das Stadium FIGO I einen signifikanten 5-Jahres-Überlebensvorteil von absolut 5,6 % für die Patientinnen mit erfolgter Lymphonodektomie (92,6 % vs. 87 %,  $p < 0,001$ ). Für die Stadien FIGO I und II berechnete die Arbeitsgruppe einen tendenziellen Anstieg für das 3-Jahres-Überleben von 86,1 auf 88,8 % ( $p = 0,076$ ) und erklärte dies mit dem gleichzeitigen Anstieg der Lymphonodektomierate von 26,2 auf 54,2 % in diesem Zeitraum [18]. Aufgrund dieser Daten sollte bei korrekter Durchführung der Lymphonodektomie stets die beidseitige pelvine Dissektion entlang der Vasa iliaca communia, iliaca externa, iliaca interna bis in die Obturatorgrube sowie die paraaortale Dissektion links paraaortal, interaortokaval und rechts parakaval von der Aortenbifurkation bis zu den Vv. renales nach kranial durchgeführt werden. In einem mathematischen Modell wurde berechnet, dass mindestens 3 infrarenale, 5 inframesenterische und 15 pelvine Lymphknoten pro Seite entfernt werden müssen, um eine zuverlässige Aussage über den Lymphknotenstatus zu erhalten [19]. Eine Indikation zur eingeschränkten alleinigen pelvinen Lymphonodektomie ergibt sich auch beim frühen Ovarialkarzinom aus den angeführten Studien nicht. Ebenso ist ein Lymphknoten-sampling als unzureichend einzustufen [20].

Sämtliche bildgebenden Methoden besitzen keine ausreichende Sensitivität oder Spezifität, um den Nodalstatus präoperativ zuverlässig prognostizieren zu können. Eine niederländische Arbeitsgruppe evaluiert unter Studienbedingungen die Wertigkeit der Sentinel-Node-Biopsie beim Ovarialkarzinom [21].

---

Appendektomie bei muzinösem oder intraoperativ unklarem histologischen Subtyp

---

Die Appendektomie erfolgt beim muzinösen Subtyp zum Ausschluss eines primären Appendixkarzinoms. In einer retrospektiven Untersuchung an 77 Fällen mit muzinösen Tumoren wurde ausschließlich bei makroskopisch auffälliger Appendix ein Appendixkarzinom ( $n = 11$ ) gefunden. In allen anderen Fällen mit makroskopisch unauffälliger Appendix wurde auch histopathologisch kein primäres Appendixkarzinom nachgewiesen [22].

#### *Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV*

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist die maximal mögliche Zytoreduktion das Ziel der Operation. Bisher können Operabilität und Erfolg der Tumorreduktion durch keine präoperative Diagnostik vorhergesagt werden. Die Beurteilung der Operabilität erfolgt intraoperativ nach Eröffnen des Abdomens über Längsschnitt von der Symphyse bis unter das Xyphoid durch sorgfältige Inspektion und Palpation des gesamten Abdomens wie beim frühen Ovarialkarzinom beschrieben.

Folgende Maßnahmen sind beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zur optimalen Zytoreduktion erforderlich:

---

Hysterektomie und beidseitige Adnektomie

---

Hysterektomie und beidseitige Adnektomie mit hohem Absetzen der ovariellen Gefäßbündel sind bei gegebener extrapelviner Operabilität obligate Bestandteile der Gesamtoperation. Zur besseren Übersicht empfiehlt sich ein retroperitonealer Zugang zum kleinen Becken von kranial her, wobei beide Ureteren dargestellt werden sollten. Liegt ein Konglomerattumor aus Adnexen, Uterus und Sigma/Rektum vor, ist eine sogenannte En-bloc-Resektion des inneren Genitale zusammen mit dem Rektosigmoid sowie dem Blasen- und Beckenperitoneum zu empfehlen. Diese erfolgt durch die retroperitoneale Mobilisierung der Beckenorgane mit

Darstellung der Harnblase, des Rektosigmoids und der vaginalvorderwand, Inzision der Scheide und retrograder Präparation des Douglas-Peritoneums bis zur häufig bestehenden Sigmmainfiltrationsregion und anschließender Resektion des tumorösen Gewebes in toto. Der aborale Resektionsrand des Rektums liegt dabei knapp unterhalb des Douglas, da so mit hoher Wahrscheinlichkeit Tumorfreiheit zu erreichen ist. Eine tiefe Rektumanastomose ist dann in der Regel gut durchführbar.

---

#### Omentektomie

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sollte die infragastrische Omentektomie distal der gastroepiploischen Gefäße (innerhalb der Gefäßarkade, wenn Tumor nahe der großen Magenkurvatur nachweisbar ist) unter Mitnahme des infrakolischen Netzes, des Ligamentum gastrocolicum und des gastrolialen Netzanteils erfolgen.

---

#### Peritonektomie

Bei Befall wird das Peritoneum des kleinen Beckens einschließlich des Blasenperitoneums und der Kolonrinnen reseziert. Darüber hinaus sollte überall dort, wo makroskopische Tumorabsiedlungen nachzuweisen sind, das Peritoneum großzügig entfernt werden. Von *Aletti* et al. [23] konnte ein signifikanter Überlebensbenefit durch die Peritonektomie im Becken gezeigt werden.

Befallenes Zwerchfellperitoneum sollte reseziert werden, wenn hierdurch die Gesamttumormasse und der postoperative Tumorrest reduziert werden. Durch die Tumorsektion am Zwerchfell wird die Überlebenszeit der Patientinnen signifikant verlängert [24]. Eine Zwerchfelldeperitonealisierung ist bei 40–60 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erforderlich. Neben der Deperitonealisierung kann die Exzision einzelner Tumorherde oder die einfache Kauterisation von Tumorknoten, z. B. mit dem Argon-Plasma-Beamer, durchgeführt werden. Bei tief infiltrierenden Tumorherden ist mitunter eine Teilresektion des Zwerchfells erforderlich. Postoperative Pleuraergüsse treten bei 40 % bis 60 % der Patientinnen auf. Eine postoperative Thoraxdrainage ist bei etwa 15 % der Patientinnen erforderlich. Bei breitflächiger Eröffnung des Zwerchfells wird meist bereits intraoperativ eine Thoraxdrainage gelegt [22, 25, 26].

---

#### Darmergriffe

Im FIGO-Stadium IIIC sind in 30–40 % der Fälle Darmresektionen notwendig, um eine makroskopische Tumorfreiheit oder eine weitgehende Tumorreduktion (Tumorrest < 1 cm) zu erzielen und um eine Passagestörung zu verhindern. Die Anlage eines Anus praeter sollte möglichst vermieden werden. Häufigste Tumorlokalisationen sind der rektosigmoidale Übergang, gefolgt von Ileozökalpol und Querkolon. Neben der beschriebenen En-bloc-Resektion von Rektosigmoid und innerem Genitale können zur maximalen Reduktion der intraabdominalen Tumormassen die rechts- oder linksseitige Hemikolektomie, Dünndarmresektionen, die tiefe anteriore Rektum-, Sigma- oder Ileozökalresektion erfolgen. Eine Kolektomie bzw. langstreckige Dünndarmresektionen sollten möglichst nicht durchgeführt werden, um die Entstehung eines Kurzdarmsyndroms zu vermeiden. Durch die retroperitoneale Präparation kann in der Regel ein ausreichend langes tumorfreies Rektumsegment präpariert werden, um eine primäre End-zu-End-Anastomose vornehmen zu können. Ein protektives Ileostoma ist nur selten erforderlich. Die Rate an Anastomoseninsuffizienzen nach Darmergriffen beim Ovarialkarzinom liegt in den Studien unter 2 % [23, 27–29]. Das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz ist bei multiplen Dickdarmresektionen erhöht [30].

---

#### Urologische Eingriffe

Eine Stauung der ableitenden Harnwege oder eine hydronephrotische Niere wird beim Ovarialkarzinom meist nicht durch eine Infiltration des Ureters, sondern durch eine Tumorkompression bedingt. Ebenso ist eine Tumordinfiltration der Harnblase die Ausnahme. In der Regel ist nur das Blasenperitoneum befallen und kann reseziert werden, ohne die Harnblase zu eröffnen. Eine distale Ureterresektion mit Neuimplantation oder eine Blasenteilresektion ist nur selten erforderlich.

---

#### Oberbaucheingriffe

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom findet sich in der Mehrzahl der Fälle ein Befall des Oberbauches. Am häufigsten ist die Zwerchfellkarzinose. Die erforderlichen chirurgischen Maßnahmen und ihre Bedeutung für das Überleben sind oben unter „Peritonektomie“ beschrieben. Bei ausgedehntem

Omentumtumor im gastrolialen Netzanteil kann per continuitatem eine Infiltration von Milz, Magen und Pankreasschwanz vorliegen. Lebermetastasen kommen bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms selten vor. Meist handelt es sich um Auflagerungen auf der Leber und eine oberflächliche Leberinfiltration im Rahmen der Peritoneal- und Mesenterialkarzinose. Bei Befall des Oberbauches können Teilresektionen von Leber, Magen oder distalem Pankreas und gegebenenfalls eine Splenektomie (Pneumokokkenimpfung!) die Rate an postoperativer Tumorfreiheit und damit die Prognose der Patientinnen signifikant verbessern [31, 32]. Das Ausmaß der Oberbaucheingriffe ist in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin zu indizieren. Nach Pankreasschwanzresektionen beim Ovarialkarzinom ist eine Fistelbildung in bis zu 24 % der Fälle beschrieben, die aber meist konservativ durch Drainage behandelt werden kann [33]. Operative Maßnahmen im Oberbauch sind mit einem Überlebensvorteil verbunden, wenn hierdurch eine Komplettresektion des Tumors erreicht wird [34]. Oberbaucheingriffe sind nicht sinnvoll, wenn an anderer Stelle ein postoperativer Tumorstrest  $> 1$  cm zurückbleibt.

---

#### Lymphonodektomie

---

In den fortgeschrittenen Stadien beträgt die Rate des Lymphknotenbefalls 54 bis 75 %. Nach den Daten des Tumorregisters München haben im Stadium FIGO III 65 %, im Stadium FIGO IV 72,8 % aller Patientinnen mindestens einen tumorbefallenen Lymphknoten (www.tumorregister-muenchen.de, Auswertung Typ A, Tabelle 171).

Der therapeutische Effekt der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie ist nach wie vor unklar. Die Studienlage ist heterogen, in vielen Studien wird nicht unterschieden zwischen einem „Sampling“ (Entfernung von vergrößerten, suspekten oder bulky Lymphknoten) und einer systematischen Lymphonodektomie (Entfernung aller Lymphknoten innerhalb einer definierten anatomischen Region). In einer prospektiven randomisierten Studie zur Bedeutung der systematischen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit optimalem Debulking und Tumorstrest  $< 1$  cm wurde ein Benefit von 7 Monaten bezüglich des progressionsfreien Überlebens für die Gruppe mit der systematischen Lymphonodektomie (LNE) nachgewiesen [35]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben

durch die Lymphonodektomie konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

In einer 2006 publizierten randomisierten Studie wurde bei 268 Patientinnen ebenfalls die systematische LNE mit einem Sampling verglichen: Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 88 Monaten waren die absoluten Risiken für eine Progression in der Samplinggruppe höher, die Ergebnisse für das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied [13].

In einer retrospektiven Auswertung von drei randomisierten Studien der Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie war die Lymphonodektomie insbesondere bei Patientinnen mit kompletter Tumorsektion mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden. Bei Patientinnen mit Tumorstrest  $< 1$  cm war der Einfluss der Lymphonodektomie auf das Überleben nur knapp signifikant. Ein Effekt der Lymphonodektomie konnte auch bei klinisch unauffälligen Lymphknoten nachgewiesen werden [36]. Der Stellenwert der systematischen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit kompletter Tumorsektion und klinisch unauffälligen Lymphknoten wird derzeit im Rahmen einer prospektiven Studie (LION-Studie) untersucht. Die Rekrutierung in die Studie ist abgeschlossen, Überlebensdaten werden für 2015 erwartet.

Aufgrund der zitierten Daten und aufgrund des Mangels an diagnostischen Alternativen ist die systematische Lymphonodektomie im Rahmen der Primärchirurgie des Ovarialkarzinoms nach wie vor essenzieller Bestandteil der Operation, wenn bei der Primäroperation der Tumor makroskopisch komplett reseziert werden kann. Nur mit der Lymphonodektomie ist eine sichere Aussage über den Nodalstatus und eine retroperitoneale Tumorfreiheit bis zum Abgang der Nierengefäße möglich. Es lässt sich keine tumorbiologische Subgruppe identifizieren, bei der im Routinefall auf die LNE verzichtet werden kann. Bei Tumorreduktion  $< 1$  cm kann durch die systematische Lymphonodektomie eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls erreicht werden.

Ist der postoperativ verbleibende Tumorstrest  $> 1$  cm, profitieren die Patientinnen nicht von einer systematischen Lymphonodektomie. Aus diesem Grund ist bei diesen Patientinnen eine systematische Lym-

phonodektomie nicht indiziert. Unabhängig davon sollten je nach klinischer individueller Einschätzung große Lymphknotenpakete (bulky nodes) als Maßnahme der Tumorreduktion soweit möglich entfernt werden.

Symptomatische Lymphozelen nach systematischer paraaortaler und pelviner Lymphonodektomie werden bei 28 % der Patientinnen beschrieben [37].

*Grenzen der Radikalität:* Bei Befall der gesamten Dünndarmoberfläche sowie bei einem ausgedehnten Befall der Mesenterialwurzel ist eine komplette Tumorresektion meist nicht möglich. Es konnte aber gezeigt werden, dass auch Patientinnen mit Resttumor auf der Dünndarmoberfläche von einer radikalen Tumorresektion (Resttumor < 1 cm) profitieren [38].

---

#### Hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

---

Bei der Methode der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie wird nach radikaler zytoreduktiver Operation der Peritonealraum mit 3,5 bis 5,0 Litern einer isotonen Trägerlösung (z. B. Peritonealdialyse-, Kochsalz- oder Dextrose-5 %-Lösung) gefüllt. Dieses Volumen wird über einen liegenden Inflow-Katheter im Epigastrium und drei Outflow-Katheter (Douglas, rechtes und linkes Subphrenium) mithilfe einer ROLLerpumpe zum Zirkulieren gebracht und über einen Wärmeaustauscher erwärmt. Nach Erreichen von 41 bis 42 °C wird der zirkulierenden Perfusionslösung das Chemotherapeutikum (meist Cisplatin) zugesetzt. Diese Chemoperfusion wird in der Regel über eine Dauer von 30 bis 90 Minuten angewendet [39].

Einen möglichen theoretischen Vorteil der HIPEC stellt die homogene Verteilung der Zytostatikallösung intraperitoneal bei fehlenden Adhäsionen dar. Die präklinische Rationale für den Einsatz der hyperthermen Chemotherapie begründet sich auf In-vitro-Untersuchungen und Untersuchungen an Tiermodellen, in denen durch die Temperaturerhöhung eine gesteigerte Wirksamkeit von Cisplatin und anderen Chemotherapeutika beschrieben wurde. Hierbei ergaben sich Hinweise, dass durch die Hyperthermie möglicherweise eine Cisplatinresistenz durchbrochen werden kann. Zudem wurde von einer erhöhten Eindringtiefe des intraperitoneal applizierten Zytostatikums durch die Hyperthermie berichtet [40].

Die Morbidität nach Einsatz der HIPEC ist höher als nach alleiniger zytoreduktiver Operation (Hämatotoxizität, Blutung, Anastomoseninsuffizienz, Dünndarmfisteln).

Bislang liegen nur Studien zur Durchführbarkeit und Morbidität der Methode vor [41–48]. Studien, die ein radikales Debulking mit nachfolgender intravenöser Chemotherapie versus einem radikalen Debulking plus HIPEC verglichen haben, liegen nicht vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie einen additiven Effekt zur Zytoreduktion hat oder nicht.

Das Verfahren ist bisher als experimentell einzuordnen und sollte nur im Rahmen von prospektiven kontrollierten Studien durchgeführt werden. Die Kommission Ovar der AGO hat zum Einsatz der HIPEC beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom eine Stellungnahme verfasst [49].

---

#### Morbidität

---

In Abhängigkeit von der Radikalität beträgt die perioperative Morbidität nach Debulkingoperationen 10–50 %, die operative Mortalität 1–4 % [50–54]. Die Morbidität ist durch Blutung, postoperative Infektionen (Pneumonie, Wundinfektion), Anastomoseninsuffizienz, Ileus, Subileus und thromboembolische Ereignisse bedingt. Relaparotomien sind bei ausgedehnten Debulkingoperationen in ca. 2 % der Fälle, bei Oberbaucheingriffen in bis zu 12 % der Fälle erforderlich [53, 55].

Das Risiko operativer Komplikationen und auch die Mortalität scheinen mit zunehmendem Alter der Patientinnen und in Abhängigkeit der Ausdehnung der Operation zuzunehmen [54, 56]. *Aletti et al.* konnten zeigen, dass vor allem ältere Patientinnen und Patientinnen mit hoher Tumorlast oder im Stadium FIGO IV und reduziertem Allgemeinzustand (ASA > 3) oder Serumalbuminwerten < 3,0 g/dl nach einem von ihnen definierten operativen Komplexitätsscore nicht von einer Zunahme der Radikalität der Operation profitieren [57]. Die Zukunft wird zeigen, ob sich solche Scores zur operativen Planung durchsetzen werden.

In einer Analyse von *Bristow et al.* [8] waren Qualifikation des Operateurs und vorbestehende Komorbidität der Patientin die einzig unabhängigen Faktoren für die postoperative Mortalität. Die Sterblichkeit war um 69 % niedriger bei Operation durch

einen in gynäkologischer Onkologie spezialisierten Operateur im Unterschied zu nicht spezialisierten Chirurgen. Bei Eingriffen mit ausgedehnter Oberbauchchirurgie und Darmresektion sollte die postoperative Überwachung der Patientin auf einer Intensivstation erfolgen.

#### *FIGO IV*

Die Prognose im Stadium IV lässt sich ebenfalls durch maximale Tumorreduktion verbessern. Patientinnen im Stadium IV profitieren von einer Tumorreduktion auf Reste < 1 cm [58–60]. Beim alleinigen Vorliegen eines Pleuraergusses mit positiver Zytologie (Stadium FIGO IV) wird ein radikales Vorgehen befürwortet, da auch in diesem Stadium der verbliebene Resttumor die Prognose der Patientin entscheidend mitbestimmt [61].

#### **Tumordebulking nach präoperativer (neoadjuvanter) Chemotherapie**

Über den Wert einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom wurde über Jahre spekuliert und auch nach Publikation klinischer Studienergebnisse reißt die kontroverse Diskussion weltweit nicht ab [62–66].

In einer Phase-III-Studie der EORTC/NCICCTG 55971 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group) wurden Patientinnen in den Stadien FIGO IIIC und IV randomisiert, und der Therapiestandard (Operation gefolgt von 6 Zyklen platinhaltiger Chemotherapie) wurde mit dem Studienarm (3 Zyklen präoperative Chemotherapie, Operation und 3 Zyklen postoperative Chemotherapie) verglichen. Die Auswertung dieses Non-inferiority-Protokolls zeigt in beiden Kollektiven nahezu identische Raten an progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben [67]. Eine weitere Studie des Medical Research Councils MRC-CHORUS kommt mit einem vergleichbaren Design zum selben Ergebnis [68].

Somit zeigen zwei prospektive Studien, dass zwar die Rate tumorfrei operierter Patientinnen nach primärer Chemotherapie im Vergleich zum primär operativen Vorgehen gesteigert werden kann, dies

aber nicht ein verbessertes Überleben zur Folge hat. Ein Nachteil der neoadjuvanten Therapie ist in diesen Studien – wie bei den meisten soliden Tumoren – auch beim Ovarialkarzinom nicht zu belegen. In einer nachträglichen explorativen Analyse der EORTC-Studie war das Überleben nur bei Patientinnen im Stadium FIGO IIIC und Tumorlast > 4,5 cm und bei Patientinnen im Stadium FIGO IV und geringer Tumorlast unabhängig vom Zeitpunkt der Operation. Patientinnen im Stadium FIGO IIIC und Tumorabsiedlungen < 4,5 cm hatten einen Überlebensvorteil bei primärer Operation gegenüber Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie, während Patientinnen im Stadium IV und Tumorlast > 4,5 cm ein längeres Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender Operation aufwiesen [69]. Die Interpretation der Daten ist schwierig, ein Vergleich mit den gewohnten postoperativen Medikamentenstudien problematisch: Die Randomisation erfolgte vor jeglicher Therapie, die perioperative Morbidität und Mortalität fließen in die Ergebnisse mit ein. Die Auswahl der Patientinnen für eine Studie zur neoadjuvanten Therapie kann das Ergebnis beeinflussen, die Patientinnen sind meist deutlich älter und leiden möglicherweise häufiger an relevanten Komorbiditäten oder an höherer Tumorlast. Eine niedrige mediane Operationszeit lässt nicht auf mangelndes Engagement oder fehlende operative Expertise schließen, wenn bei bis zu 61 % der Patientinnen ein Tumorrest von mehr als 1 cm maximalem Durchmesser belassen werden muss, denn hier sind radikale Debulkingmaßnahmen kontraindiziert.

Befürworter der neoadjuvanten Therapie propagieren diese Methode als eine Alternative zur Standardtherapie. Gegner bemängeln vor allem, dass die Studien keine greifbaren Auswahlkriterien hervorgebracht haben, welche Patientinnen neoadjuvant behandelt werden sollten. Sie befürchten ferner, dass die überragende Bedeutung der radikalen Chirurgie, die nachweislich mit der Hinzunahme der Oberbauchchirurgie zu höheren Raten an Tumorfreiheit und längerem Überleben führen kann, bei der neoadjuvanten Therapie nicht ausreichend zur Geltung kommt. Daher bleibt die primäre Operation gefolgt von der Chemotherapie der Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (aktuelle S3 Leitlinie, [www.ago-online.com](http://www.ago-online.com)).

## Operative Folgeeingriffe

Nach der Primäroperation eines Ovarialkarzinoms kann sich bei unterschiedlichen Konstellationen die Frage nach einem erneuten operativen Eingriff stellen:

- Komplettierungsoperation nach inkomplettem ersten Eingriff
- sekundäres Debulking (Intervalllaparotomie nach Ersteingriff, Chemotherapie und Remission des initial verbliebenen Resttumors)
- Second-look-Operation

### *Operation nach „unvollständiger“ Primäroperation (Komplettierung)*

Wenn bei der Primäroperation die apparativen, strukturellen und personellen Voraussetzungen für eine radikale Tumorreduktion nicht gegeben waren, ist eine Nachoperation als Komplettierung sinnvoll. In diesem Fall sollte der Ersteingriff als Probelaparotomie mit alleiniger Gewinnung der Histologie beendet werden und die Zuweisung in ein gynäko-onkologisch spezialisiertes operatives Zentrum erfolgen.

### *Sekundäres Debulking (Intervalllaparotomie)*

Für Patientinnen, bei denen trotz radikaler Chirurgie Resttumor nach der Erstoperation verbleibt, stellt sich die Frage, ob nach der zytostatischen Therapie ein erneuter operativer Eingriff zur Tumorreduktion Erfolg versprechend sein könnte. Die vorliegenden Daten zum sekundären Debulking zeigen widersprüchliche Ergebnisse: Während eine Studie der EORTC einen Vorteil in progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben für Patientinnen nach erneuter Operation feststellt [70], sind die Überlebensraten einer Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) in beiden Studienarmen nahezu gleich [71]. Die Diskrepanz der Ergebnisse wird weitgehend einheitlich interpretiert [64], die mehrheitlich ausgewiesenen „pelvic surgeons“ der GOG-Studie haben bei dem Ersteingriff die chirurgischen Möglichkeiten zur Tumorentfernung maximal angewandt, wohingegen die Patientinnen der EORTC-Studie z. T. bei dem Ersteingriff „inkomplett“ operiert worden waren. Bei entsprechender operativer Expertise wäre bezüglich des Resttumors ein günstigeres

OP-Ergebnis möglich gewesen. Da lediglich in der Gruppe der inkomplett operierten Patientinnen durch die erneute Operation eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden konnte, ist in Bewertung der Studienergebnisse folgendes Vorgehen zu empfehlen: Patientinnen mit postoperativem Tumorrest nach maximaler, fachgerecht durchgeführter Tumorreduktion sollten nicht einer Intervalloperation nach erfolgter Chemotherapie unterzogen werden, da hierdurch kein Überlebensvorteil zu erwarten ist. Patientinnen mit inkompletter Primäroperation aufgrund fehlender Infrastruktur sollten möglichst zeitnahe einer Komplettierungsoperation zugeführt werden; wurde bereits mit der postoperativen Chemotherapie begonnen, kann eine anschließende Intervalloperation mit maximaler Tumorresektion von Vorteil sein.

### *Second-look-Operation*

Die Second-look-Operation (geplante Zweitlaparotomie nach Operation und Chemotherapie) wurde früher durchgeführt, um eine Komplettremission zu bestätigen. Diese diagnostische Maßnahme hat nach Etablierung der serologischen und apparativen Rezidivdiagnostik ihren Stellenwert verloren. In mehreren Studien hat der Einsatz dieser operativen Maßnahme keinen Benefit für den Verlauf der Erkrankung gezeigt: Bei Nachweis von persistierendem Tumor haben weder der erneute Versuch der Tumorreduktion noch die Gabe zusätzlicher Chemotherapiezyklen oder die Umstellung des Chemotherapie-regimes eine Verlängerung der Überlebenszeit erbracht [72]. Daher besteht für diesen Eingriff heute keine Indikation mehr.

## Die Rolle der „minimalinvasiven“ Chirurgie

Die Laparoskopie ist bei der Abklärung persistierender Unterbauchbefunde unklarer Dignität und Genese mittlerweile etabliert. Durch sorgfältige Operationsweise und Verwendung eines Endobags gelingt es im Allgemeinen ohne erhöhtes Risiko einer Tumorzell dissemination, einen Adnextumor laparoskopisch zu entfernen. Dieses Vorgehen sollte jedoch nur dann zum Einsatz kommen, wenn der Tumor ohne die Gefahr der Ruptur in toto im Endobag entfernt werden kann.

Nach „laparoskopischem Anoperieren“ eines primär nicht erkannten Ovarialkarzinoms sollte möglichst rasch nach erfolgter histologischer Diagnose-sicherung die definitive Therapie erfolgen. Klinische Daten zeigen, dass eine Verzögerung über 7 Tage zu einer Prognoseverschlechterung führt [73, 74]. Die Einstichkanäle der Laparoskopie sollten bei der definitiven Operation reseziert werden, um Implantationsmetastasen zu vermeiden.

Zur laparoskopischen Primärchirurgie liegen nur wenige Studien mit akzeptablen Fallzahlen ( $n > 100$  Patientinnen) vor, meistens handelt es sich um Beobachtungsstudien mit historischen Vergleichskollektiven. In einem systematischen Review zeigten *Covens et al.*, dass das Staging bei der Laparoskopie und bei der Laparotomie vergleichbar ist und auch hinsichtlich der Überlebensraten keine Unterschiede bestehen [75]. Die meisten Autoren berichten über eine höhere Rupturrate bei der Laparoskopie (bis zu 34,6 %), wobei die Bedeutung dieser Komplikation bislang nicht durch prospektive Studien abgesichert ist und auch bei der Laparotomie Rupturraten zwischen 11,4 und 30,3 % berichtet werden. *Park* [76] führte eine Metaanalyse von 11 Beobachtungsstudien durch (Fallzahlen 17–82). Bei frühen Stadien der Erkrankung lag die Konversionsrate zur Laparotomie bei 3,7 %, die Rupturrate bei 25,4 %, in 22,6 % erfolgte ein Upstaging. Der Blutverlust bei laparoskopischen Operationen war signifikant geringer im Vergleich zur Laparotomie. Die Rezidivrate bei Studien mit einem medianen Follow-up von  $\geq 19$  Monaten lag bei 9,9 %, nur in einem Fall wurde über eine Metastase in der Trokareinstichstelle berichtet. In einer prospektiv randomisierten Untersuchung zum Vergleich der beiden Operationsmethoden haben *Tozzi et al.* [77] in einem Zeitraum von 8 Jahren bei 24 Patientinnen im Stadium FIGO IA und B ein laparoskopisches Staging durchgeführt. Das krankheitsfreie Überleben dieser Patientinnen lag nach einem Follow-up von 4 Jahren bei 91,6 %. In der Serie von *Park et al.* [78] trat bei 2 von 19 Patientinnen ein Rezidiv auf. *Fanning et al.* [79] berichten über laparoskopische zytoreduktive Eingriffe bei fortgeschrittenen Karzinomen. Bei 23 von 25 Patientinnen gelang eine Zytoreduktion  $< 2$  cm, bei 36 % konnte makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Zur Entfernung der Tumoren wurde allerdings eine 6 cm lange periumbilikale Inzision angelegt. Bei einem medianen Follow-up von 1,6 Jahren zeigte sich bei 19 Patien-

tinnen (76 %) kein Rezidiv. In einer multizentrischen Studie berichten *Ghezzi et al.* [80] über 82 Patientinnen im Stadium I, die laparoskopisch operiert worden waren. In 5 Fällen erfolgte ein „Upgrade“ zu Stadium IIIa, in 21,9 % kam es intraoperativ zu einer Tumorrupturn. Nach einem medianen Follow-up von 28,5 (3–86) Monaten lag die Überlebensrate bei 98,8 %. Berichte über den Einsatz der Laparoskopie im Rahmen der Rezidivchirurgie sind eher kasuistischer Natur (*Magrina*: 9 Fälle, *Nezhat*: 23 Fälle): Nach einer sorgfältigen Selektion mittels apparativer Untersuchungen und diagnostischer Laparoskopie wurden nur die Patientinnen mit einem lokalisierten Rezidiv erfolgreich laparoskopisch operiert [81, 82].

In mehreren Studien wurde der Stellenwert der diagnostischen Laparoskopie zur Einschätzung der Operabilität überprüft. Bei standardisiertem laparoskopischem Vorgehen kann die Wahrscheinlichkeit einer optimalen Zytoreduktion mit einer Genauigkeit von 90 % vorhergesagt werden [83–85]. Zu diesem Thema rekrutiert derzeit auch die kontrollierte randomisierte „LapOvCa-trial“-Multicenterstudie [86].

### Organerhaltende Operation

Obwohl das Ovarialkarzinom häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, zeigt sich in ca. 25 % der Fälle eine Begrenzung auf die Ovarien. 7,2 % der Patientinnen mit epitheliales Ovarialkarzinom sind bei Erstdiagnose jünger als 40 Jahre, 2,7 % sogar jünger als 29 Jahre [87] und haben teilweise ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen. Daten zur Sicherheit eines organerhaltenden operativen Vorgehens sowie anschließender Schwangerschaftserfolgsrate existieren nur aus retrospektiven Analysen und können als Grundlage für die Beratung von Patientinnen mit dringendem Kinderwunsch herangezogen werden.

Grundsätzlich sollte auch bei fertilitätserschonendem Vorgehen ein adäquates operatives Staging (Peritonealbiopsien, Omentektomie, systematische Lymphonodektomie) durchgeführt werden. Die routinemäßige Biopsieentnahme aus dem kontralateralen, makroskopisch unauffällig imponierenden Ovar wird nicht empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit eines mikroskopischen Befalls lediglich bei serösen Tumoren mit bis zu 33 % [88], bei allen anderen

histologischen Entitäten jedoch mit circa 2,5 % deutlich geringer [89] beschrieben wird. Zudem besteht durch eine Keilexizision das Risiko einer Fertilitätsreduktion durch Gewebeverlust. Bei makroskopischen Auffälligkeiten sollte jedoch in jedem Fall eine Biopsie erfolgen.

In der Literatur sind bisher über 700 Patientinnen mit Fertilitätserhalt im Stadium FIGO IA–IC beschrieben. Die größte retrospektive Analyse mit 240 Patientinnen (IA: n = 130; IB: n = 2; IC: n = 105) zeigte nach einer medianen Nachbeobachtung von 9 Jahren eine Rezidivrate von 11 % (n = 27) [90]. Die Rezidive waren sowohl ovariell (13/27) als auch extraovariell (peritoneal 14/27) lokalisiert. Im weiteren Verlauf sind 11 der 14 (79 %) Patientinnen mit extraovariellem Rezidiv an ihrer Erkrankung verstorben, jedoch keine mit ovariellen Rezidiv. Die Schwangerschaftsrate nach organerhaltendem Vorgehen lag bei den 105 Patientinnen, die eine Schwangerschaft angestrebt hatten, bei 80 %. Ein Teil dieser Patientinnen hatte zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten. In multivariater Analyse war nur die schlechte histologische Differenzierung (G3) mit einer ungünstigen Prognose und dem Auftreten eines extraovariellen Rezidivs assoziiert. In anderen retrospektiven Studien wurden neben höherem FIGO-Stadium (FIGO IC) auch die mäßige und schlechte histologische Differenzierung (G2 und G3) mit einem höherem Rezidivrisiko assoziiert [91–94].

Bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch kann, sofern ein adäquates Staging durchgeführt wurde, unter folgenden Voraussetzungen organerhaltend (belassen des makroskopisch unauffälligen Uterus und des makroskopisch unauffälligen kontralateralen Ovars) vorgegangen werden:

- FIGO IA, G1/G2
- FIGO IC (iatrogen), G1/G2 (kein Klarzelltyp)

In Anlehnung an die ESGO-Empfehlungen [95] sollte kein Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit einem G3-Tumor durchgeführt werden, da diese ein höheres Risiko für ein extraovarielles Rezidiv und somit ein verkürztes Gesamtüberleben zeigen. Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass Patientinnen mit bereits präoperativ vorliegendem FIGO-IC-Stadium (im Gegensatz zu intraoperativ durch Zystenruptur verursachtem IC-Stadium) ein schlechteres progressionsfreies und Gesamtüberleben haben [96].

In Anbetracht der insgesamt ungünstigen Prognose von Ovarialkarzinomen und der schwierigen Beurteilung bei oft vorliegender Heterogenität dieser Tumoren muss ein eingeschränktes Operationsverfahren sorgfältig mit der Patientin besprochen werden. Die Beratung in einer Tumorrisikosprechstunde sollte der Patientin empfohlen werden (siehe Kapitel „Hereditäres Ovarialkarzinom“). Ob die Patientin nach erfülltem Kinderwunsch von der Durchführung der Hysterektomie und Adnektomie profitiert, ist bisher nicht geklärt.

### Operationsbericht

Ein ausführlicher Operationsbericht mit Darstellung sämtlicher operativer Schritte und Beschreibung aller präoperativ und postoperativ makroskopisch sichtbaren Tumorlokalisationen und die Angabe der präoperativen Aszitesmenge sind für die weitere Betreuung der Patientin unabdingbar. Hierzu ist eine graphische Darstellung der Tumorlokalisationen im Abdomen hilfreich (siehe Anhang). In Einzelfällen kann die Markierung von Tumoren oder deren Resektionsstelle mit röntgenkontrastgebenden Clips nützlich sein. Dem Operationsbericht sollte am Ende eine knappe, stichwortartige Zusammenfassung mit der exakten Beschreibung der Größe und Lokalisation des verbliebenen Resttumors angefügt werden. Dieser ist definiert als der Durchmesser, bei flächiger Peritonealkarzinose als die Dicke des größten verbliebenen Tumorrestes.

Zur objektiven Darstellung des Tumorrestes ist auch eine Fotodokumentation des Situs am Ende der Operation hilfreich.

### Literatur

- 1 Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S et al (2000) Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 88: 389–397
- 2 Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20(5): 1248–1259
- 3 Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al (2009) Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* March 15: 1234–1244

- 4 Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J für die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Ovar (2009) Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt* 50(9): 742–751
- 5 Engelen MJA, Kos HE, Willemsse PHB et al (2006) Surgery by consultant oncologist improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 106: 589–598
- 6 Earle CC, Schrag D, Neville BA et al (2006) Effect of surgeon specialty on process of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 98(3): 151–154
- 7 Mercado C, Zingmond D, Karlan BY et al (2010) Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. *Gynecol Oncol* 117: 18–22
- 8 Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montez TP et al (2009) Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol* 115: 334–338
- 9 Powless CA, Bakkum-Gamez JN, Aletti GD et al (2009) Random peritoneal biopsies have limited value in staging of apparent early stage epithelial ovarian cancer after thorough exploration. *Gynecol Oncol* 115: 86–89
- 10 Garcia-Soto AE, Boren T, Wingo SN et al (2012) Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 206: 242.e1–5
- 11 Mizuno M, Kikkawa F, Shibata K et al (2003) Long-term prognosis of stage I ovarian carcinoma. Prognostic importance of intraoperative rupture. *Oncology* 65(1): 29–36
- 12 Kim HS, Ahn JH, Chung HH et al (2013) Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a metaanalysis. *Eur J Surg Oncol* 39(3): 279–289
- 13 Maggioni A, Benedetti Panici P et al (2006) Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 95(6): 699–704
- 14 Morice P, Joulie F, Camatte S et al (2003) Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 197(2): 198–205
- 15 Nomura H, Tsuda H, Susumu N et al (2010) Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20: 341–345
- 16 Kleppe M, Wang T, Van Gorp T et al (2011) Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 123(3): 610–614
- 17 Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS (2013) Analysis of para-aortic lymphadenectomy up to the level of the renal vessels in apparent early stage ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 24(1): 29–36
- 18 Chan JK, Munro EG, Cheung MK et al (2007) Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 109(1): 12–19
- 19 Pereira A, Irishina N, Perez-Medina T et al (2013) Defining the optimal lymphadenectomy cut-off value in epithelial ovarian cancer staging surgery utilizing a mathematical model of validation. *Eur J Surg Oncol* 39(3): 290–296
- 20 Trimbos JB (2000) Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling. *Int J Gynecol Cancer* 10(S1): 8–11
- 21 Kleppe M, van Gorp T, Slangen BFM et al (2013) Sentinel node in ovarian cancer: study protocol for a phase I study. *Trials* 14: 47
- 22 Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z et al (2013) Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasms beneficial? *Int J Gynecol Cancer* July 2013, epub ahead of print
- 23 Aletti GD, Podratz KC, Jones MB et al (2003) Role of rectosigmoidectomy and stripping of pelvic peritoneum in outcomes of patients with advanced ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 203(4): 521–526
- 24 Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC et al (2006) Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gyn Oncol* 100: 283–287
- 25 Dowdy SC, Loewen RT, Aletti G et al (2008) Assessment of outcomes and morbidity following diaphragmatic peritonectomy for women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 109(2): 303–307
- 26 Tsolakidis D, Amant F, Van Gorp T et al (2010) Diaphragmatic surgery during primary debulking in 89 patients with stage IIIB–IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 116(3): 489–496
- 27 Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR et al (2005) Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 99: 608–614
- 28 Salani R, Zahurak ML, Santillan A et al (2007) Survival impact of multiple bowel resections in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a case-control study. *Gynecol Oncol* 107(3): 495–499
- 29 Peiretti M, Bristow RE, Zarpardiel I et al (2012) Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multicenter analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol* 126(2): 220–223
- 30 Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A et al (2013) Multiple large bowel resections: Potential risk factor for anastomotic leak. *Gynecol Oncol* 130 (1): 213–218
- 31 Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y et al (2006) The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC–IV epithelial ovarian cancer. *Gyn Oncol* 103: 1083–1090
- 32 Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O et al (2009) Improved progression-free and overall survival in

- advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 114: 26–31
- 33 Kehoe SM, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR et al (2009) Incidence and management of pancreatic leaks after splenectomy with distal pancreatectomy performed during primary cytoreductive surgery for advanced ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 112: 496–500
  - 34 Rodriguez N, Miller A, Richard SD et al (2013) Upper abdominal procedures in advanced stage ovarian or primary peritoneal carcinoma patients with minimal or no gross residual disease: An analysis of Gynecologic Oncology Group (GOG) 182. *Gynecol Oncol* June epub ahead of print
  - 35 Benedetti-Panici P, Maggioni A, Hacker N et al (2005) Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 97: 560–566
  - 36 Du Bois A, Reuss A, Harter P et al (2010) Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *JCO* 28(10): 1733–1739
  - 37 Gauthier T, Uzan C, Lefevre D et al (2012) Lymphocele and ovarian cancer: risk factors and impact on survival. *Oncologist* 17(9): 1198–1203
  - 38 Barlin JN, Long KC, Tanner EJ et al (2013) Optimal (< 1 cm) but visible residual disease: is extensive debulking warranted? *Gynecol Oncol* 130: 284–288
  - 39 Hettinga JV, Lemstra W, Meijer C et al (1997) Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumor cells. *Br J Cancer* 75: 1735–1743
  - 40 Van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA et al (1998) Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 34: 148–154
  - 41 Warschkow R, Tarantino I, Lange J et al (2012) Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg* 6: 12
  - 42 Deraco M, Kusamura S, Virzi S et al (2011) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 122: 215–220
  - 43 Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al (2008) Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 113: 315–325
  - 44 Bakrin N, Cotte E, Golfier F et al (2012) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 19: 4052–4058
  - 45 Chan DL, Morris DL, Rao A et al (2012) Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res* 4: 413–422
  - 46 Dovern E, de Hingh IH, Verwaal VJ et al (2010) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to the treatment of ovarian cancer. A review of achieved results and complications. *Eur J Gynaecol Oncol* 31: 256–261
  - 47 Chua TC, Roberstoson G, Liauw W et al (2009) Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 135: 1637–1645
  - 48 Pomel C, Ferron G, Lorimier G et al (2010) Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using Oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg* 36 (6): 589–93
  - 49 Harter P, Mahner S, Hilpert F et al (2013) Stellungnahme der AGO Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) beim primären und rezidivierten Ovarialkarzinom. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)
  - 50 Tentes A-AK, Mirelis CG, Markakidis SK et al (2006) Long-term survival in advanced ovarian carcinoma following cytoreductive surgery with standard peritonectomy procedures. *Int J Gynecol Cancer* 16: 490–495
  - 51 Fader AN, Rose PG (2007) Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 25: 2873–2883
  - 52 Zivanovic O, Aldini A, Carlson JW, Chi DS (2009) Advanced cytoreductive surgery: American perspective. *Gynecol Oncol* 114: S3–S9
  - 53 Kuhn W, Florack G, Roder J et al (1998) The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and FIGO IV. *Int J Gynecol Cancer* 8: 56–63
  - 54 Gerestein CG et al (2009) The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma. *BJOG* 116(3): 372–380
  - 55 Raffi A, Stoeckle E, Jean-Laurent M et al (2012) Multi-center evaluation on post-operative morbidity and mortality after optimal cytoreduction surgery for advanced ovarian cancer. *PLoS One* 7(7): e39415
  - 56 Wright JD et al (2011) Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 123(3): 476–473
  - 57 Aletti GD et al (2011) Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 120(1): 23–28
  - 58 Bristow RE et al (1999) Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 72(3): 278–287

- 59 Mateo R, Singh G, Jabbour N et al (2005) Optimal cytoreduction after combined resection and radiofrequency ablation of hepatic metastases from recurrent malignant ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 97: 266–270
- 60 Wimberger P, Wehling M, Lehmann N et al (2010) Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 17(6): 1642–1648
- 61 Munkarah AR, Hallum AV 3rd, Morris M et al (1997) Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 64(1): 13–17
- 62 Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS (2007) Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 104(2): 480–490
- 63 Kuhn W, Rutke S, Späthe K et al (2001) Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in international federation of gynecology and obstetrics stage IIIc ovarian carcinoma. *Cancer* 92: 2585–2591
- 64 Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M et al (2013) Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006014
- 65 Bristow RE, Chi DS (2006) Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 103(3): 1070–1076
- 66 Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T et al (2007) Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIc and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up. *Gynecol Oncol* 106: 591–595
- 67 Vergote I, Tropé CG, Amant F et al for the European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group and the NCIC Clinical Trial Group (2010) Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in Stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 363: 943–953
- 68 Kehoe SM et al (2013) Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 31 (suppl; abstr 5500)
- 69 Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH et al (2013) Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc or IV ovarian Cancer? An exploratory analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer*. Epub ahead of print
- 70 van der Burg ME, van Lent M, Buyse et al (1995) The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 332: 629–634
- 71 Rose PG, Nerenstone S, Brady M et al (2004) A phase III study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 351: 2489–2497
- 72 Luesley D, Lawton F, Blackledge G et al (1988) Failure of second look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 10(2): 599–603
- 73 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008) S1 Leitlinie zur laparoskopischen Operation von Ovarialtumoren. [www.dggg.de](http://www.dggg.de)
- 74 Kindermann G, Maassen V, Kuhn W (1995) Laparoscopic preliminary surgery of ovarian malignancies. Experiences from 127 German gynecologic clinics. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 55(12): 687–694
- 75 Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C et al (2012) Surgical management of a suspicious adnexal mass: A systematic review. *Gynecol Oncol* 126: 149–156
- 76 Park HJ, Kim DW, Yim GW et al (2013) Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 209: 1.e1–1.e8
- 77 Tozzi R, Köhler C, Ferrara A et al (2004) Laparoscopic treatment of ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 93(1): 199–203
- 78 Park JY, Bae J, Lim MC et al (2008) Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer* 18(6): 1202–1209
- 79 Fanning J, Yacoub E, Hojat R et al (2011) Laparoscopic-assisted cytoreduction for primary advanced ovarian cancer: success, morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 123: 47–49
- 80 Ghezzi F, Malzoni M, Vizza E et al (2012) Laparoscopic staging of early ovarian cancer: results of a multi-institutional cohort study. *Ann Surg Oncol* 19: 1589–1594
- 81 Magrina JF, Cetta RL, Chang Y-H et al (2013) Analysis of secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer by robotics, laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 129: 336–340
- 82 Nezhat FR, Denoble SM, Cho JE et al (2012) Safety and efficacy of video laparoscopic surgical debulking of recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *JLS* 16: 511–518
- 83 Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M et al (2005) Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 96(3): 729–735
- 84 Angioli R, Palaia I, Zullo MA et al (2006) Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 100: 455–461
- 85 Varnoux C, Huchon C, Bats AS et al (2013) Diagnostic accuracy of hand-assisted laparoscopy in predicting resectability of peritoneal carcinomatosis from gynecological malignancies. *EJSO* 39(7): 774–9
- 86 Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Gorp TV et al (2012) Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients

- (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer* 12: 31–36
- 87 Heinz APM, Odicino F, Maisonneuve P et al (2006) Carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Obstet* 95 (Suppl 1): S161–S192
- 88 Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R (2009) Fertility preservation for young female cancer patients [Review]. *In Vivo* 23: 123–130
- 89 Benjamin I, Morgan MA, Rubin SC (1999) Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 72: 288–291
- 90 Fruscio R, Corso S, Ceppi L et al (2013) Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 24: 138–144
- 91 Colombo N, Parma G, Lapresa MT et al (2005) Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience. *Int J Gynecol Cancer* 15(Suppl 3): 206–211
- 92 Park JY, Kim DY, Suh DS et al (2008) Outcomes of fertility sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer. Oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 110: 345–353
- 93 Satoh T, Watanabe HM, Yaegashi N et al (2010) Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 28(10): 1727–1732
- 94 Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD et al (2002) Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 87(1): 1–7
- 95 Morice P, Denschlag D, Rodolakis A et al (2011) Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 21(5): 951–963
- 96 Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S et al (2010) Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 36: 404–408

## Systemische Primärtherapie einschließlich molekularbiologischer Therapieansätze

*A. Burges, B. Ataseven, L. Lutz, B. Rack, K. Seck, M. Pölcher, B. Schmalfeldt, K. Späthe*

### Indikationen zur Primärtherapie

Der wichtigste beeinflussbare Faktor für das Überleben der Patienten ist die möglichst komplette Tumorresektion bei der Erstoperation. In Abhängigkeit von der Größe des Tumorrestes verschlechtert sich die Prognose der Patientinnen mit Ovarialkarzinom erheblich [1].

### Status vor Chemotherapie

Vor Beginn einer Polychemotherapie empfiehlt sich neben der Erhebung des körperlichen Status und laborchemischer Untersuchungen (Leber-, Nierenparameter, Blutbild mit Thrombozytenzahl) unter Berücksichtigung der einzusetzenden Substanz zusätzlich folgende Diagnostik:

- endogene Kreatinin-Clearance (Sollwert > 60 ml/min)
- Röntgen-Thorax (Herzgröße, Stauung, Infiltrat, Erguss)
- EKG (Rhythmusstörungen wie z. B. Vorhofflimmern)
- neurologischer Status (Polyneuropathie)

### Entwicklung des derzeitigen Standards und aktuelle Studienprotokolle

#### *Cisplatin vs. Carboplatin*

Carboplatin ist weniger emetogen, nephrotoxisch und neurotoxisch als Cisplatin und dabei mindestens äquieffektiv und deshalb die erste Wahl. Wie für Cisplatin gibt es auch für Carboplatin keinen

eindeutigen Beleg, dass durch Steigerung der Dosisintensität eine erhöhte Wirkung erzielt werden kann. So zeigte ein Vergleich von AUC 4 mit AUC 8 nach *Calvert* in der Kombination mit Cyclophosphamid keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit. In der Monotherapie waren AUC 6 und AUC 12 ebenfalls ohne Unterschied. In der überwiegenden Anzahl der Studien wurden Carboplatindosen zwischen AUC 5 und AUC 7,5 verwendet, sodass aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils AUC 5 empfohlen wird.

Die Dosierung von Carboplatin wird aus der individuellen aktuellen glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach *Calvert* (Erwachsene) berechnet.

Carboplatin in mg  
= angestrebter AUC-Wert × (GFR + 25)

Computerprogramme oder auch Schiebepfeile ermöglichen die Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance (entspricht GFR), aus der sich die Carboplatin-Absolutdosis entsprechend dem gewünschten AUC-Wert ergibt (AUC = area under the curve = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve in mg/ml × min).

Bei Einschränkung der Nierenfunktion (Clearance < 60 ml/min) empfiehlt sich auch bei Carboplatin ein Hyperhydratationsprogramm, allerdings über ein kürzeres Zeitintervall (3 h vor bis etwa 12 h nach Applikation).

#### *Paclitaxel vs. Docetaxel*

Paclitaxel und Docetaxel sind die Taxane, für die am meisten klinische Daten zur Verfügung stehen. Unter den Taxanen liegen beim Ovarialkarzinom für

**Tabelle 1.** Therapieschemata beim primären Ovarialkarzinom.

Carbo mono
Carboplatin AUC 5 i.v. (Calvert-Formel)
Tag 1
Wiederholung Tag 22
Paclitaxel-Carboplatin
Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> als 3-h-Infusion i.v.
Carboplatin AUC 5 i.v. (Calvert-Formel)
jeweils Tag 1
Wiederholung Tag 22

**Tabelle 2.** Prämedikation vor Therapie mit Paclitaxel.

Dexamethason 20 mg i.v. 30 Min. vor Therapie
H <sub>1</sub> -Blocker z. B. Clemastin 2 mg i.v. 30 Min. vor Therapie
H <sub>2</sub> -Blocker z. B. Ranitidin 50 mg i.v. 30 Min. vor Therapie

Paclitaxel derzeit deutlich mehr klinische Daten vor als für Docetaxel. In einer randomisierten Studie der Phase III, in der Carboplatin + Paclitaxel versus Carboplatin + Docetaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom untersucht wurde, hatten beide Substanzen die gleiche Wirksamkeit, in dem Nebenwirkungsprofil unterschieden sie sich jedoch deutlich.

Das „Flüssigkeitsretentionssyndrom“ mit Ödembildung und Ergüssen wird nur bei der Anwendung von Docetaxel beobachtet. Es tritt bei einem Teil der Patientinnen insbesondere mit zunehmender Zahl der verabreichten Zyklen auf und ist nach Absetzen vollständig reversibel. Darüber hinaus können bei Docetaxel Veränderungen im Bereich der Nägel mit Hyperpigmentierung und Onycholysen auftreten, die meist reversibel sind und durch Kühlung der Hände vermindert werden können. Die Hämatotoxizität ist bei Docetaxel deutlicher ausgeprägt als bei Paclitaxel. Hinsichtlich der Neurotoxizität treten jedoch bei Docetaxel signifikant seltener Polyneuropathien auf [2]. Die bei beiden Taxanen beobachtete Hypersensitivitätsreaktion (HSR) (Hypotonie, Angioödem, Bronchospasmus, Urtikaria) kommt bei Paclitaxel etwas häufiger vor als bei Docetaxel und kann durch die obligate Prämedikation mit Dexamethason, H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Blockern im Allgemeinen verhindert oder abge-

schwächt werden (Tab. 2). Es wird vermutet, dass diese Reaktion durch den Lösungsvermittler Cremophor hervorgerufen wird. Neue albumingebundene Taxane (nab-Paclitaxel), wie ABI-007 (Abraxane®), die gleich wirksam zu sein scheinen, weisen deutlich weniger HSR auf und können daher auch nach einer durch Paclitaxel induzierten HSR eingesetzt werden [3]. Darüber hinaus wird eine niedrigere Rate an Neutropenien beschrieben [4, 5].

Die Verwendung von PVC-freien Infusionsbesteckungen bei der Verabreichung von Paclitaxel ist obligatorisch, da das Cremophor EL die „Weichmacher“ des PVC im Material der Infusionsbestecke herauslöst. Diese Substanzen können im Patienten kumulieren und Toxizität verursachen.

Nach Verabreichung von Taxanen tritt im Allgemeinen bereits nach den ersten Zyklen eine komplette Alopezie auf. Die Patientinnen müssen darauf vorbereitet sein, dass auch Augenbrauen und Wimpern ausfallen.

Bei etwa 10 % der Patientinnen treten dumpfe Schmerzen in Muskeln, z. T. auch in Gelenken auf. Diese Arthromyalgien werden vereinzelt recht intensiv empfunden, sprechen aber auf nichtsteroidale Antirheumatika in der Regel rasch an.

Eine Sensibilitätsstörung der Fingerspitzen und Fußsohlen im Sinne einer Polyneuropathie ist relativ häufig, aber selten schwerwiegend, teilweise jedoch irreversibel. Die Neurotoxizitäten von Paclitaxel und Cisplatin in der Kombinationstherapie (15 % Grad 3–4 nach WHO) potenzieren sich, in der Kombination mit Carboplatin ist dieser Effekt weniger deutlich.

Die Kardiotoxizität besteht vor allem in Herzrhythmusstörungen während der Applikation. Hinweise auf eine durch Taxane induzierte Kardiomyopathie liegen nicht vor. Die Kardiotoxizität ist in Kombination mit Anthrazyklinen häufiger zu beobachten.

Da die Taxane hauptsächlich über die Leber ausgeschieden werden, ist eine Interferenz mit der potenziell nephrotoxischen Wirkung der Platinderivate nicht zu befürchten. Wegen der möglichen Reduktion der Paclitaxelelimination durch vorherige Platintherapie sollte Paclitaxel immer vor dem Platinpräparat infundiert werden.

Hämatologische Hauptnebenwirkung der Taxane ist eine deutliche, aber kurz dauernde Neutropenie, dagegen ist eine Thrombozytopenie sehr selten (< 1 %).

### *Kombinations-/Polychemotherapie*

Die besten Daten hinsichtlich Verbesserung des OAS und PFS wurden bisher mit Kombinationen aus einer Platinverbindung und Paclitaxel erzielt. Hierbei führt der Ersatz von Cyclophosphamid durch Paclitaxel in der Kombination mit Cisplatin beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zu einer längeren progressionsfreien und auch längeren Gesamtüberlebenszeit. Die Äquieffektivität von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin ist bei besserer Verträglichkeit auch in Kombination mit Paclitaxel hinreichend belegt, sodass Cisplatin durch Carboplatin ersetzt wurde [6-9]. Für die früher zeitweilig eingesetzte Kombination aus Cyclophosphamid und Carboplatin gibt es keine Daten, die eine Verbesserung der Effektivität durch Einsatz der Kombinationstherapie gezeigt hätten. Daher sollte sie nicht mehr eingesetzt werden.

### *3. Substanz*

Um die Wirksamkeit der Chemotherapie zu verbessern, wurden viele Studien durchgeführt, die die Effektivität einer dritten Substanz zusätzlich zum Standard aus Carboplatin und Paclitaxel untersuchten. Keine dieser Studien konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens durch die Applikation einer dritten Substanz zeigen.

So wurde zusätzlich Epirubicin in unterschiedlichen Dosierungen (AGO-Ovar-5-Studie 60 mg/m<sup>2</sup>, NSGO-Studie 75 mg/m<sup>2</sup>) appliziert, liposomales pegyliertes Doxorubicin (GOG 30 mg/m<sup>2</sup>, GOG-182-ICON5), Topotecan (sequenziell 4 Zyklen nach 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel, AGO-GINECO-Studie Ovar 7; unterschiedliche Applikationsmuster NCIC-EORTC-Studie; GOG-182-Studie, GOG-182-ICON5) und auch Gemcitabin (GINECO/NSGO-Studie, AGO Ovar 9 [10], GOG-182-ICON5) [11, 12].

Die Sequenztherapie aus Topotecan, Cisplatin über 4 Zyklen gefolgt von Paclitaxel und Carboplatin wurde in der OV16 der NCIC CTG, EORTC GCG und GEICO-Gruppe untersucht. Auch hierbei konnte kein Unterschied hinsichtlich PFS und OAS im Vergleich zur Standardtherapie gezeigt werden [13].

In der ICON3-Studie war der Standard Paclitaxel/Carboplatin einer Carboplatin-Monotherapie und

einer Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin nicht überlegen. Ein Großteil der Patientinnen hat nach der Carboplatin-Monotherapie oder der Dreifachkombination Paclitaxel erhalten, sodass die Ergebnisse eventuell auch als Effekt der sequenziellen Paclitaxeltherapie interpretiert werden können [8]. Als weiterer Kritikpunkt an der Studie wurde international die mangelnde Qualität des chirurgischen Debulkings in dieser Studie angeführt. Ein Faktor, der nicht durch die Chemotherapie kompensiert werden kann.

### *Dosisintensivierung/Hochdosischemotherapie*

Die Hochdosischemotherapie zeigte in Phase-III-Studien keinen Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie, jedoch eine erhebliche Zunahme der Toxizität [14].

Eine weitere Option, die Effektivität einer Chemotherapie zu verbessern, könnte die Erhöhung der Dosisdichte sein. Dies wurde in einer japanischen Studie untersucht, in der die Carboplatindosis AUC 6 alle 3 Wochen betrug, die Paclitaxeldosis im Standardarm 180 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen oder 80 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 8, 15 im experimentellen Arm. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren und 637 evaluierbaren Patientinnen 17,5 Monate im Standardarm und 28,2 Monate im experimentellen Arm ( $p = 0,0014$ ). Auch das Gesamtüberleben unterschied sich nach 6,4 Jahren deutlich zugunsten des experimentellen Armes, in welchem das mediane OAS noch nicht erreicht wurde, gegenüber dem experimentellen Arm mit 62,2 % ( $p = 0,039$ ), das 5-Jahres-Überleben betrug im experimentellen Arm 58,7 % und im Kontrollarm 51,1 % [15, 16]. In der Studie wurde jedoch ein hohe Rate an Therapieabbrüchen aufgrund der Toxizität der hohen Paclitaxeldosis registriert.

Der dosisdichte Therapieansatz wurde auch in der MITO7/ENGOT ov-10/GCIG-262-Studie untersucht. Der Standardarm wurde mit einer wöchentlichen Gabe von Carboplatin (AUC 2) und Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> mit insgesamt 18 Applikationen verglichen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten konnten keine Unterschiede im PFS (18,8 Monate wCP vs. 16,5 Monate 3wCP) festgestellt werden. Dagegen war die wöchentliche

# Avastin® first-line beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

## Von Beginn an wirksam<sup>1,2</sup>



**Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff:** Bevacizumab, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg Bevacizumab in 4 ml bzw. 400 mg in 16 ml. Sonstige Bestandteile:  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Trehalose 2 H<sub>2</sub>O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. In Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIb, IIIc und IV. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit einem ersten Platin-sensitiven Rezidiv eines epitheliales Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primärem Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig, schwer: Hypertonie, Wundheilungsstörungen, Taubheitsgefühl oder Krämpfe in den Händen oder Füßen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Fatigue, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Häufig, schwer: Magen-Darm-Perforationen, Blutungen, arterielle Thromboembolien, Lungenembolien, Herzinsuffizienz, isophagoragische und andere Fisteln, allergische Reaktionen, Anämie, tumorassoziierte Blutungen, Asthenie, Bauchschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, trockener Mund zusammen mit Durstgefühl, verringert oder dunkel gefärbter Urin, Stomatitis, Schmerzen, Venenthrombosen, verlängerte Prothrombinzeit, Sepsis, Abszess, Harnwegsinfektion, zerebrale Ischämie oder Schlaganfall, Schlafatacken oder Ohnmacht, Nasenbluten, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tachykardie, Ileus, Proteinurie, Dyspnoe, Hypoxie. Selten, schwer: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) mit epileptischen Anfällen, Infekt der Haut od. unter der Haut liegender tieferer Schichten, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Änderungen des Sehvermögens. Sehr häufig, nicht schwerwiegend: Hypertonie, Schmerzen (einschließlich Gelenkschmerzen), Asthenie, Verstopfung, Rektalblutungen, Stomatitis, Anorexie, Proteinurie, Nasenbluten, Fieber, Kopfschmerzen, Augenbeschwerden (einschließlich erhöhter Tränenbildung), Sprechstörungen, Diarrhö. Häufig, nicht schwerwiegend: Dyspnoe, Nasenbluten, Rhinitis, trockene Haut, exfoliative Dermatitis, Hautverfärbung, verändertes Geschmackempfinden, Veränderungen der Stimme, Heiserkeit. **Dosierung: Metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom:** 5 mg/kg oder 10 mg/kg KG einmal alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion bis zum Progress. **Metastasiertes Mammakarzinom:** 10 mg/kg KG einmal alle 14 Tage oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion bis zum Progress. **Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:** 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 6 Zyklen zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie und in der Folge als Monotherapie bis zum Progress. **Metastasiertes Nierenzellkarzinom:** 10 mg/kg KG einmal alle 14 Tage als intravenöse Infusion bis zum Progress. **Fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom:** Primärbehandlung: 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 6 Zyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Progress oder bis zu maximal 15 Monaten. Behandlung des Rezidivs: 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 6–10 Zyklen zusätzlich zu Carboplatin und Gemcitabin und in der Folge als Monotherapie bis zum Progress. **Hinweise der Fachinformation beachten.** Verschreibungspflichtig. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Mai 2013.

**Referenzen:** 1. Burger RA et al. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl.): 337s (Abstract 5023).  
2. Burger RA et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473–2483.

 **AVASTIN®**  
bevacizumab

Gabe mit einer deutliche besseren Lebensqualität und weniger Nebenwirkungen verbunden [17].

Aus den Daten ist derzeit keine Notwendigkeit einer Änderung der Standardtherapie abzuleiten. Die Option der Änderung der Dosisdichte könnte aber eine Verbesserung der Therapie für bestimmte Kollektive darstellen [18].

Bis zu diesem Zeitpunkt konzentrierte sich die Entwicklung der systemischen Therapie beim Ovarialkarzinom vor allem auf die Applikation von Chemotherapeutika. Mit dem zunehmenden Verständnis molekularbiologischer Grundlagen beim Ovarialkarzinom wurden in den letzten Jahren tumorbiologische Therapieoptionen, wie z. B. der Einsatz von Signaltransduktionsinhibitoren, sowie Immun- und Gentherapien untersucht. Aufgrund der Vielzahl der neuen Substanzen und Substanzgruppen, deren klinische Relevanz derzeit aber nur für einzelne Substanzen nachgewiesen ist, sind im Folgenden die wichtigsten Substanzgruppen und deren wichtigste Vertreter zusammengefasst dargestellt. Weitere Informationen sind auch über die Website des U.S. National Institutes of Health abrufbar (<http://clinicaltrials.gov/>).

### *VEGF-Rezeptorfamilie*

VEGF ist ein Angiogenesefaktor, der eine wichtige Rolle in der Progression und Aszitesbildung beim Ovarialkarzinom spielt. VEGF kann immunhistochemisch in 97 % aller Ovarialkarzinome nachgewiesen werden.

Die derzeit in Studien am besten untersuchte Substanz ist Bevacizumab. Es handelt sich hierbei um einen monoklonalen Immunglobulin-G1-Antikörper, der VEGF bindet und hierdurch die Neoangiogenese im Tumor hemmt. Mit Bevacizumab (15 mg/kg, q21d) konnten als Monotherapie bei Patientinnen mit platinsensiblen und refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv Ansprechraten von 17,7 % gezeigt werden [19]. Nebenwirkungen durch Bevacizumab, die bisher so aus der Chemotherapie nicht bekannt waren, sind Blutdruckanstieg und Proteinurie, die in der Regel gut beherrschbar sind. Als schwere Nebenwirkungen können arterielle Thromboembolien (3–5 %), Wundheilungsstörungen (1 %) und gastrointestinale Perforationen (5 %) auftreten. Das Risiko für das Auftreten einer gastrointestinalen Perforation nimmt mit der Zahl der Vor-

therapien zu und ist bei bestehender Obstruktion und bei tumorösem Befall der Darmwand erhöht. Bei extensiv vorbehandelten Patienten konnten allerdings relevante Ansprechraten berichtet werden [20]. Deshalb wurde die Effektivität von Bevacizumab in Kombination mit der Standardchemotherapie Paclitaxel + Carboplatin in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms in der ICON 7/AGO OVAR-11-Studie und der dreiarmligen placebokontrollierten GOG 218 überprüft.

In der ICON 7/AGO OVAR-11-Studie wurde der Standard Carboplatin/Paclitaxel nicht placebokontrolliert mit Standard plus Bevacizumab 7,5 mg/kg simultan und als nachfolgende Erhaltungstherapie über 12 Monate verglichen. Bei 1528 eingeschlossenen Patienten konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Intervalls nach 42 Monaten von 1,7 Monaten (22,4 vs. 24,1 Monate;  $p < 0,04$ ) bei einem maximalen Effekt nach 12 Monaten, dem studienplangemäßen Ende der Bevacizumabtherapie, gezeigt werden. Bei Patienten mit großem Rezidivrisiko (FIGO III, Tumorrest  $> 1$  cm, und FIGO IV) betrug der Unterschied nach 42 Monaten 14,5 vs. 18,1 Monate, der Unterschied im OAS 28,8 und 36,6 Monate. Die Gabe von Bevacizumab führte zu einer Zunahme der Nebenwirkungen verglichen mit dem Standardarm, vornehmlich Hypertension  $\geq$  Grad 2 (18 % vs. 2 %). Die Rate an gastrointestinalen Perforationen unterschied sich nicht signifikant [21].

In der GOG-218-Studie wurde der Standard Carboplatin/Paclitaxel mit Standard plus Bevacizumab 15 mg/kg simultan zur Chemotherapie oder simultan zur Chemotherapie und zusätzlich als Erhaltungstherapie für 15 Monate bei 1873 Patienten untersucht. Eingeschlossen wurden überwiegend Patientinnen mit Tumorrest  $> 1$  cm (39 %) und FIGO IV (27 %).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,4 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben 10,3 Monate in der Kontrollgruppe, 11,2 ( $p = 0,16$ ) in der Gruppe, in der Bevacizumab (BEV) nur zur Chemotherapie gegeben wurde, und 14,1 Monate ( $p < 0,001$ ) bei Gabe von Bevacizumab zur Chemotherapie und daran anschließend für 15 Monate. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 76,3 % der Patienten am Leben, ohne Unterschiede in den Subgruppen. Auch in der GOG-Studie wurde als wesentliche Nebenwirkung Hypertonus festge-

stellt (7,2 % Kontrolle, 16,5 % BEV zur Chemo, 22,9 % BEV 15 Monate). Die Rate der Darmperforationen betrug 1,2 % vs. 2,8 % vs. 2,6 %.

Mit diesen Daten aus zwei Studien konnte erstmals seit 15 Jahren ein positiver Effekt einer Therapie nach Etablierung des Standards aus Carboplatin und Paclitaxel gezeigt werden. Kritisch muss angefügt werden, dass sich dies bisher nur auf das PFS bezieht. Daten zum OAS liegen noch nicht vor. Die Patienten waren aber 12 bzw. 15 Monate länger unter Therapie und hatten neue zusätzliche Nebenwirkungen. Trotz dieser Einschränkungen erlangte Bevacizumab eine Zulassung in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms der Stadien IIIB–IV, bei einer Dosierung von 15 mg/kg KG und einer Behandlungsdauer von 15 Monaten durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA). In den USA waren die Daten für die dortige Zulassungsbehörde (FDA) nicht ausreichend, um eine Zulassung zu erwirken. Die FDA verlangt eine Verbesserung des OAS, um ein Medikament in dieser Indikation zuzulassen.

Bei beiden Studien scheint das Rezidivrisiko mit Beenden der Bevacizumabtherapie deutlich zuzunehmen. Daher wird aktuell der Aspekt der verlängerten Bevacizumabtherapie (15 Monate vs. 24 Monate in der AGO Ovar-19-Studie (Boost-Studie) untersucht. Inwieweit eine Verlängerung des PFS durch Bevacizumab aber die Platinsensibilität der Tumorzellen wirklich beeinflusst und ob die bisherige Einteilung in platinsensibel und platinrefraktär nach Bevacizumab noch Gültigkeit hat, muss abgewartet werden.

Des Weiteren wurden verschiedene niedermolekulare multifunktionelle Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitoren, die den VEGF- und PDGF-Rezeptor, c-Kit oder die Raf-1-Kinase als molekulares Target haben und gleichzeitig Angiogenese und Zellproliferation hemmen können, in Phase-III-Studien beim Ovarialkarzinom getestet.

Pazopanib (GW786034) inhibiert selektiv die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR) 1, 2 und 3, c-kit und den Platelet-derived-growth-factor-Rezeptor (PDGF-R- $\alpha$  und - $\beta$ ). In der Phase-III-AGO-Ovar-16-Studie wurde der oral zu applizierende Multityrosinkinaseinhibitor in der First-line-Therapie im Anschluss an die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bei 940 Patienten mit ausgedehnter Tumorerkrankung,

die nach Operation und Standardchemotherapie keinen Anhalt für ein aktives Tumorgeschehen hatten, untersucht. 800 mg orales Pazopanib oder Placebo wurden bis zum Auftreten eines Rezidives oder maximal über 24 Monate verabreicht. 91 % der Patienten hatten ein Tumorstadium FIGO III oder IV. 58 % der Patienten konnten initial makroskopisch tumorfrei operiert werden. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten konnte eine Verbesserung des PFS von 17,9 Monaten vs. 12,3 Monaten im Placeboarm gezeigt werden. Für das OAS liegen noch keine suffizienten Daten vor. Die Rate der Nebenwirkungen war in der mit Pazopanib behandelten Gruppe höher. Es wurden Hypertonus, Diarrhö, Nausea, Kopfschmerzen, Fatigue und Neutropenie beobachtet. Damit liegen nun erstmals auch für eine Substanz aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren Daten aus einer Phase-III-Studie vor, die eine Verbesserung des PFS bei Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und einer Therapie aus Standardchemotherapie und Erhaltungstherapie zeigen konnten [22].

Sorafenib ist ein Raf-Kinase-Inhibitor, der auch an mehreren Tyrosinkinasen wirkt; unter anderen auf die des VEGF-Signalweges. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde Sorafenib (400 mg per os) zur Chemotherapie und daran anschließend 52 Wochen verabreicht. Aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei den mit Sorafenib behandelten Patienten häufiger zu Therapieabbrüchen (14 % vs. 7 %), besonders wegen Hautausschlag (33 % vs. 0 %) und Hand-Fuß-Syndrom (9 % vs. 0 %). Es konnten keine Unterschiede im 2-Jahres-PFS oder OAS festgestellt werden [23].

Eine weitere interessante Substanz stellt der VEGFR-2-Tyrosinkinaseinhibitor BIBF 1120 (Vargatef®) dar. Nach erfolgreicher Phase-I-Studie mit Addition von BIBF 1120 zur Kombinationstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel wurde BIBF 1120 in einer randomisierten Phase-III-Studie (AGO OVAR 12) untersucht. Ergebnisse stehen noch aus.

Erlotinib ist ein EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor, der bei Patienten, die nach Operation und Chemotherapie ohne Anhalt für aktiven Tumor waren, im Rahmen einer Studie untersucht wurde. Die Patienten erhielten 150 mg Erlotinib per os/die für 2 Jahre, der Vergleichsarm war eine reine Beobachtungsgruppe. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten konnte kein positiver Effekt von Erlotinib nachgewiesen werden. Aufgrund der Nebenwirkungen

gen brachen 25 % der Patienten die Therapie ab (meist Hautausschlag). Auch eine Subgruppenanalyse nach EGFR-, KRAS-, NRAS-, BRAF- und PI3KCA-Mutationen konnte keinen Vorteil von Erlotinib auf das PFS oder OAS zeigen [24].

Das ras-Onkogen steuert Zelldifferenzierung, Proliferation und Apoptose. Ras-Mutationen und aberrante ras-Funktion spielen eine wichtige Rolle in der Tumorgenese. Deshalb stellt der ras-abhängige Signaltransduktionsweg ein Target in der Tumorthherapie dar. Zu Substanzen, die hier interagieren, zählt Lonafarnib, ein Farnesyltransferaseinhibitor (FTI), der sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Taxanen *in vitro* und *in vivo* Wirksamkeit zeigen konnte [25]. Der Effekt einer Addition von Lonafarnib zur Kombinationstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel versus Kombinationstherapie alleine wurde in der Phase-II-Studie AGO-OVAR 15 untersucht. Lonafarnib wurde zur Chemotherapie (100 mg) und für weitere 6 Monate im Sinne einer Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 200 mg verabreicht. Bei vergleichbarer hämatologischer Toxizität traten deutlich mehr nicht hämatologische Nebenwirkungen bei den mit Lonafarnib behandelten Patienten auf (23 % versus 4 %,  $p = 0,005$ ). Es konnte kein Unterschied im PFS oder OAS festgestellt werden [26].

### *Zielgerichtete Antikörpertherapie*

Oregomovab, ein gegen das bei den meisten Ovarialkarzinomen nachweisbare Tumorantigen CA 125 gerichteter Antikörper, zeigte in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 373 Patientinnen, von denen 251 Oregomovab als Konsolidierungstherapie erhielten, in einer Intention-to-treat-Analyse keinen Überlebensvorteil [27, 28]. Interessanterweise zeigte sich ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben bei der Untergruppe von Patientinnen, die einen Residualtumor < 2 cm, einen CA-125-Wert < 65 U/mL als Ausdruck eines Ansprechens auf die Chemotherapie vor dem 3. Zyklus und einen CA-125-Wert im Normbereich zum Zeitpunkt des Studienbeginns aufwiesen [27]. Eine Folgestudie, die Oregomovab genau in diesem Subkollektiv mit Komplettemission nach First-line-Therapie untersuchte, konnte jedoch keine Effektivität dieser Substanz in der Konsolidierung aufzeigen [28]. Trotz dieser negativen Ergebnisse wird Oregomovab derzeit erneut in einer Phase-II-Studie untersucht.

ACA 125 (Abagomovab) ist ein anti-idiotypischer Antikörper, der ebenfalls gegen CA 125 gerichtet ist. Trotz Erfolg versprechender Daten aus Phase-I- und -II-Studien, in denen die Generierung einer Immunantwort gezeigt werden konnte [29], wurde in einer Phase-III-Studie (AGO-Ovar 10/MIMOSA), trotz nachweisbarer Immunantwort, kein Einfluss der Erhaltungstherapie mit Abagomovab auf PFS oder OAS festgestellt [30].

### **Adjuvante Therapie in den Frühstadien FIGO IA–IIA**

Patientinnen mit adäquatem chirurgischem Staging im Stadium IA, G1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie.

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium IB–IIA konnte die Analyse der EORTC-, ACTION- und ICON1-Studien einen eindeutigen Vorteil für Patientinnen zeigen, die zusätzlich mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden. In der ACTION-Studie wurden alle Stadien IA/IB Grad 2–3, IC/IIA Grad 1–3 und alle klarzelligen Karzinome I–IIA Grad 1–3 eingeschlossen. In die ICON1-Studie wurden alle Patientinnen eingebracht, bei denen sich der behandelnde Arzt bezüglich der Indikation zu einer adjuvanten Therapie unsicher war. Insgesamt wurden 925 Patientinnen randomisiert und in eine Beobachtungsgruppe, bei der eine Chemotherapie erst bei Rezidiv durchgeführt wurde, und eine Gruppe mit sofortiger adjuvanter Platinchemotherapie eingeteilt. Es konnte eine signifikante Verbesserung des 5-Jahres-OAS in der Chemotherapiegruppe mit 82 % versus 74 % in der Beobachtungsgruppe gezeigt werden. Ebenfalls war die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate mit 76 % der chemotherapierten Patientinnen versus 65 % in der Beobachtungsgruppe signifikant besser [31, 32]. In einer erneuten Auswertung der ACTION-Studie mit einem medianen Follow-up von 10,1 Jahren(!), zeigte sich, dass der Effekt der Chemotherapie eher geringer ausfiel. Einzig bei primär nicht optimal operierten Patienten zeigte sich ein Vorteil für die Chemotherapie. Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung des operativen Stagings insbesondere auch bei den vermeintlich frühen Tumorstadien [33].

Eine Metaanalyse aus fünf prospektiv randomisierten Studien mit 1277 Patienten mit einem frühen

Ovarialkarzinom zeigte einen Vorteil der Chemotherapie für die Gruppe der Hochrisikopatienten mit FIGO 1A G3, 1B oder 1C G2 oder G3 und alle klarzelligen Typen im Vergleich zu Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko (FIGO 1A G1 oder G2; 1B G1; 1C G1) [34]. Da die Subgruppen allerdings sehr klein sind und diese retrospektiv definiert wurden, ergibt sich keine Änderung der Empfehlungen für Patientinnen in einem frühen Tumorstadium und mit zusätzlichen Risikofaktoren (alle Stadien außer 1A/G1 und alle Patienten mit klarzelligem histologischem Subtyp). Diesen ist eine platinhaltige Chemotherapie zu empfehlen. Entsprechend den Erfahrungen bei fortgeschrittenen Tumorstadien sollten mindestens vier und nicht mehr als sechs Zyklen verabreicht werden. Prospektiv randomisierte Daten zur Therapiedauer liegen bisher noch nicht vor. Ebenso wurde bisher nicht abschließend geklärt, ob die Kombinationstherapie Carboplatin plus Paclitaxel der Carboplatin-Monotherapie in frühen Stadien des Ovarialkarzinoms überlegen ist. In einer retrospektiven Analyse konnte bei relativ kleiner Fallzahl und evtl. zu kurzem Nachbeobachtungsintervall kein Vorteil der Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel gegenüber einer platinhaltigen Therapie nachgewiesen werden [35]. Jüngere Patienten mit high-risk frühem Ovarialkarzinom erhielten nach einer weiteren retrospektiven Analyse eher die Kombinationstherapie, auch wenn sich dies nicht im OAS oder PFS widerspiegelt [36]. In einer Studie der GOG hatte die Gabe von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Patientinnen gegenüber der Gabe von nur 3 Zyklen [37]. In einer retrospektiven Subgruppenanalyse profitierten jedoch die Patientinnen mit serösen high-grade Tumoren von der längeren Kombinationstherapie [38].

### Chemotherapie in den Stadien FIGO IIB–IIIC

Es sollten sechs Zyklen der Kombinationschemotherapie aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KO verabreicht werden. Insbesondere in den Tumorstadien FIGO IIIC mit postoperativem Tumorrest erscheint es sinnvoll, das Ansprechen auf die Chemotherapie zu kontrollieren, um ein Versagen der Therapie rechtzeitig erkennen zu können und gegebenenfalls die therapiebedingte Toxizität, z. B. durch Umstellung der Chemotherapie, zu vermeiden. In den Stadien IIIB, IIIC und IV kann

die zusätzliche Gabe von Bevacizumab im Rahmen der Zulassung erwogen werden.

Neoadjuvante Chemotherapie: siehe Kapitel „Operative Primärtherapie“.

### Primärtherapie bei ausgedehntem Stadium IV

Bei diesen Patientinnen sollte ebenfalls eine Vollremission angestrebt werden. Auch Patientinnen mit ausgedehntem Ovarialkarzinom profitieren deutlich von einer Reduktion der Tumorlast, wenn dies bis auf einen Resttumor von  $\leq 1$  cm möglich ist (siehe Kapitel „Operative Primärtherapie“).

Bei fehlendem Ansprechen auf die Chemotherapie erfolgt die Therapieumstellung. Bei belastender therapieassoziiierter Toxizität sollte aufgrund der palliativen Krankheitssituation ebenfalls eine Therapieumstellung vorgenommen werden, um möglichst wenige Nebenwirkungen zu verursachen. Es ist in diesem Fall eine mit deutlich geringerer Toxizität verbundene Monotherapie zu erwägen.

Patientinnen im Stadium IV mit ausgedehnten Organmetastasen oder extraabdominellem Lymphknotenbefall, bei denen eine sinnvolle Tumorreduktion unter 1 cm nicht möglich ist, profitieren vermutlich nicht von einer radikalen primären Operation. In diesen Fällen steht die Chemotherapie unter dem Gesichtspunkt der Palliation. Grundsätzlich sollte vor jeder Therapieentscheidung stets individuell zwischen Symptomatik der Erkrankung und zu erwartender therapiebedingter Beeinträchtigung des Wohlbefindens abgewogen werden. Die Intensität der Therapie ist hierbei unter Einbeziehung des Patientenwunsches in erster Linie an den Nebenwirkungen auszurichten; deshalb ist in diesen Fällen auch eine primäre Monotherapie in Erwägung zu ziehen [39, 40].

### Supportive Therapie

Carboplatin zeigt gegenüber Cisplatin eine stärkere und länger andauernde Myelotoxizität, insbesondere Neutropenie und Thrombozytopenie. Bei schwerer Myelotoxizität (febrile Neutropenie) ist ein Umsetzen auf Cisplatin zu erwägen. Die durch Cisplatin bedingte Nephro- und Ototoxizität kann durch eine isotonische Hyperhydratation von 200 ml/h mit Angebot von Magnesium und Kalium beginnend 12 h vor bis 24 h nach Applikation von

Cisplatin unter konsequenter Überwachung der Elektrolyte, des Kreatinins und der Ausscheidung vermindert werden. Beim Einsatz von Carboplatin, das eine geringere Langzeittoxizität aufweist, kann bei normaler Nierenfunktion auf die Hyperhydratation verzichtet werden. Subjektiv kommt es bei beiden Substanzen – bei Carboplatin in geringerem Ausmaß – ohne Prophylaxe regelmäßig zu Übelkeit und Erbrechen. Maximale antiemetische Prophylaxe nach den in der Onkologie üblichen Richtlinien (5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und Dexamethason) ist von Anfang an dringend anzuraten, da die subjektive Verträglichkeit des ersten Zyklus maßgeblich die Tolerabilität der folgenden Zyklen beeinflusst. Bei dennoch auftretender Nausea und Emesis ist der Einsatz von Aprepitant eine weitere supportive Option.

Ein wirksamer Schutz gesunder Zellen gegenüber aggressiven Chemotherapien ist von großem klinischem Interesse, derzeit in der klinischen Routine jedoch nicht realisierbar. Die Polyneuropathie ist das Hauptproblem der Chemotherapie mit Platinverbindungen und Taxanen, wobei die Frage nach der Wirksamkeit des Zytoprotektivums Amifostin innerhalb der AGO-Studie OVAR 5 untersucht wurde. Patientinnen, die zusätzlich zur Standardchemotherapie Amifostin erhielten, stufen die Neurotoxizität subjektiv geringer ein. Die objektiven Messparameter in dieser doppelt verblindeten, randomisierten Studie zeigten jedoch keinen positiven Effekt von Amifostin auf die neurotoxischen Nebenwirkungen von Paclitaxel, sodass der Einsatz von Amifostin nicht zu empfehlen ist [41].

Entscheidend für die Verhütung von schwerwiegenden neurologischen Störungen ist weiterhin die sorgfältige klinische Überwachung der Patientinnen, um rechtzeitig eine Dosisreduktion oder eine Änderung der Chemotherapie vornehmen zu können.

### **Intraperitoneale Chemotherapie**

Die intraperitoneale Therapie des Ovarialkarzinoms bietet einen interessanten Ansatz, da sich die Erkrankung zum einen weitgehend intraperitoneal ausbreitet und zum anderen diese Applikation bei einigen Substanzen pharmakologische Vorteile bieten könnte.

Mit der GOG 172 wurde eine für die i.p. Chemotherapie beim Ovarialkarzinom positive Studie

publiziert. Die Studie weist jedoch erhebliche methodische Mängel bei einer ausgesprochen hohen Nebenwirkungsrate auf, sodass die Frage der Effektivität und Verträglichkeit der intraperitonealen Chemotherapie beim Ovarialkarzinom auch weiterhin als unbeantwortet gelten muss. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2011 kommt zu dem Schluss, dass zwar 5 Studien einen möglichen Benefit der i.p. Chemotherapie zeigen, dies aber nur als ein Teil des Entscheidungsprozesses zu werten sei, da die katheterassoziierten Probleme und Nebenwirkungen der i.p. Therapie in der individuellen Therapieentscheidung der Patienten berücksichtigt werden müssen. Die optimale Dosierung, Zeitdauer und Art der Applikation können aus der Metaanalyse nicht abgeleitet werden [42].

Auch der Einsatz der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) ist kritisch zu sehen. Es gibt Daten, die einen möglichen Vorteil zeigen. Dies sind jedoch ausnahmslos maximal Phase-I- und Phase-II-Studien. Bisher gibt es keine systematischen Untersuchungen zu den eingesetzten Substanzen, Temperatur, Art der Applikation (offene oder geschlossene Systeme) [43]. Die Morbidität wird mit 0–40 % und die Mortalität mit 0–10 % angegeben [44]. Diese kritische Einschätzung spiegelt sich auch in einer Stellungnahme der AGO und in den aktuellen S3-Leitlinien der AGO wider [45].

Vor einem uneingeschränkten Einsatz der i.p. Therapie, auch der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) außerhalb von klinischen Studien, insbesondere bei Patientinnen, bei denen ein Darmeingriff durchgeführt wurde, muss aufgrund des Toxizitätsprofils dringend abgeraten werden [46–49].

### **Aktuelle Studien**

Die Daten zu Bevacizumab und Pazopanib zeigen, dass die Zukunft der systemischen Therapie des Ovarialkarzinoms in der Kombination einer Chemotherapie mit molekularbiologischen Ansätzen liegt. Inwiefern sich der Einsatz dieser Therapien auf die Definition der Platin sensitivität und die daraus resultierenden Empfehlungen zum erneuten Einsatz einer platinhaltigen Therapie auswirkt, wird die Zukunft zeigen.

Da die Rezidive in der AGO OVAR 11 und GOG 168 zeitnah zum Ende der Bevacizumabtherapie auftraten, wurde in der AGO OVAR 17 der Einfluss einer Verlängerung der Antikörpertherapie untersucht. Die Studie hat die Rekrutierung beendet, Ergebnisse stehen noch aus.

Mit AMG 386 steht eine weitere interessante Substanz zur Verfügung. Es handelt sich um einen Peptidkörper, der die Interaktion von Angiotensin-1 und Angiotensin-2 mit dem Tie2-Rezeptor beeinflusst. Positive Ergebnisse aus Rezidivstudien führten zum Protokoll Trinova-3. In dieser placebokontrollierten Phase-III-Studie wird Carboplatin/Paclitaxel plus AMG386 (Trebananib) in der First-line-Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel/Placebo verglichen (NCT: 01493505).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz wird derzeit in der Trio-014-Studie untersucht, einer Studie der Cancer International Research Group. In dieser randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie wird AMG 479, ein humaner monoklonaler IGF-1R-Antikörper bei optimal debulkierten Patienten untersucht. Durch AMG 479 wird die Phosphatidylinositol-3-Kinase inhibiert. Es wird damit ein Signaltransduktionsweg mit Überlappung des HER2, inklusive mTOR, untersucht (s. a. Anhang „Aktuelle Studien“).

Die aktuellen Daten zeigen, dass es sehr wohl Ansätze der Targettherapie gibt, die zu einem besseren PFS, evtl. auch OAS, beitragen können. Interessant sind hierbei vor allem die Daten zu Bevacizumab, die zu einer weiteren bereits abgeschlossenen Studie (Ovar-17 Boost) geführt haben. Daten liegen noch nicht vor. Ebenfalls positiv die Daten zu Pazopanib. Der Multityrosinkinaseinhibitor zeigte ebenfalls eine Verbesserung des PFS. Die Systemtherapie des Ovarialkarzinoms wird aller Wahrscheinlichkeit nach in Zukunft aus der Kombination Carboplatin/Paclitaxel und einer noch zu definierenden Erhaltungstherapie bestehen. Zu Kombinationen der Targettherapie liegen derzeit nur wenige Daten vor. Auch dies könnte einen vielversprechenden Ansatz in der Maintenance-Therapie darstellen.

## Literatur

- 1 Bristow RE et al (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20(5): 1248–1259
- 2 Vasey PA (2003) Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 21(10 Suppl): 136–144
- 3 Michá JP et al (2006) Abraxane in the treatment of ovarian cancer: the absence of hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol* 100(2): 437–438
- 4 Stinchcombe TE et al (2007) Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin and albumin-bound paclitaxel, ABI-007 (Abraxane) on three treatment schedules in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 60(5): 759–766
- 5 Teneriello MG et al (2009) Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 27(9): 1426–1431
- 6 McGuire WP et al (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334(1): 1–6
- 7 McGuire W, Markman M (2003) Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *Br J Cancer* 89 (Suppl 3): S3–S8
- 8 McGuire WP 3rd (2003) Current status of taxane and platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 21(10 Suppl): 133–135
- 9 du Bois A et al (2003) A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(17): 1320–1329
- 10 du Bois A et al (2008) Randomized phase-III GCG Study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): gemcitabine-paclitaxel-carboplatin (TCG) vs. paclitaxel-carboplatin (TC) as first-line treatment of ovarian cancer (OC): Abstract 480
- 11 Copeland LJ, Bookman M, Trimble E (2003) Clinical trials of newer regimens for treating ovarian cancer: the rationale for Gynecologic Oncology Group Protocol GOG 182-ICON5. *Gynecol Oncol* 90(2 Pt 2): S1–S7
- 12 Bookman MA et al (2009) Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 27(9): 1419–1425
- 13 Cervantes-Ruiperez A, Vergote Ignace HP et al (2013) Final results of OV16, a phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel (CP) versus CP in first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (EOC): A GCG study of NCIC CTG, EORTC-GCG, and GEICO. *J Clin Oncol* 31: Suppl, Abstr 5502
- 14 Mobus V et al (2007) Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemothe-

- rapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 25(27): 4187–4193
- 15 Isonishi S et al (2008) Randomized phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology. *J Clin Oncol* 26(May 20 suppl; abstr 5506)
  - 16 Katsumata N, YM, Isonishi S et al (2012) Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol* 30 Suppl(Abstr 5003)
  - 17 Pignata SG, Rossella L, Raspagliesi F et al (2013) A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 weeks carboplatin (C) plus paclitaxel (P) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-7)—European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-ov-10) and Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) trial. *J Clin Oncol* 31: Suppl, Abstr LBA5501
  - 18 Katsumata N et al (2009) Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698): 1331–1338
  - 19 Burger RA et al (2007) Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25(33): 5165–5171
  - 20 Cannistra S, MU A, Penson R et al (2006) Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 24(18S): 5006
  - 21 Li CL et al (2012) [Interstitial implantation of (1)(2)(5) I seed therapy for recurrent ovarian cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 92(39): 2760–2763
  - 22 Du Bois et al. (2013) Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): Results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16). *J Clin Oncol* 31: Suppl; Abstr LBA5503
  - 23 Thompson DS, Bismayer JA et al (2013) Paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer: A randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute. *J Clin Oncol* 31: Suppl, Abstr 5513
  - 24 Ignace B, Vergote FJ, Katsaros D et al (2012) Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platinum-based chemotherapy for ovarian carcinoma: A GCIG and EORTC-GCG study. *J Clin Oncol* 30: Suppl Astr LBA5000
  - 25 Johnston S (2001) Farnesyl transferase inhibitors: a novel target therapy for cancer. *Lancet Oncol* 2(1): 18–26
  - 26 Meier W et al (2012) Randomized phase II trial of carboplatin and paclitaxel with or without lonafarnib in first-line treatment of epithelial ovarian cancer stage IIB-IV. *Gynecol Oncol* 126(2): 236–240
  - 27 Berek JS et al (2004) Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 22(17): 3507–3516
  - 28 Berek J et al (2009) Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 27(3): 418–425
  - 29 Wagner U et al (2001) Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125: immune responses and survival in palliative treatment. See The biology behind: K. A. Foon and M. Bhattacharya-Chatterjee, Are solid tumor anti-idiotypic vaccines ready for prime time? *Clin. Cancer Res* 7: 1112–1115. *Clin Cancer Res* 7(5): 1154–1162
  - 30 Sabbatini P, HP, Scambia G et al (2013) Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO – the MIMOSA study. *J Clin Oncol* 31(12)(Apr 20): 1554–1561. doi: 10.1200/JCO.2012.46.4057. Epub 2013 Mar 11
  - 31 Colombo N et al (2003) International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(2): 125–132
  - 32 Trimbos JB et al (2003) Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95(2): 113–125
  - 33 Trimbos B et al (2010) Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 102(13): 982–987
  - 34 Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO (2009) Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004706
  - 35 García-Sáenz JA, Casado A, Vidart JA et al (2011) Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review. *Clin Transl Oncol* 13: 121–132
  - 36 Adams G et al (2010) Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG* 117(12): 1459–1467
  - 37 Bell J et al (2006) Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a

- Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 102(3): 432–439
- 38 Chan JK et al (2010) The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 116(3): 301–306
- 39 Trope C, Kristensen G (1997) Current status of chemotherapy in gynecologic cancer. *Semin Oncol* 24(5 Suppl 15): S15-1–S15-22
- 40 Covens A et al (2002) Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 85(1): 71–80
- 41 Hilpert F et al (2005) Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy - a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer* 13(10): 797–805
- 42 Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA (2011) Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (11): CD005340
- 43 Herzog TJ (2012) The role of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: hope or hoax? *Ann Surg Oncol* 19(13): 3998–4000
- 44 de Bree E, Helm CW (2012) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data. *Expert Rev Anticancer Ther* 12(7): 895–911
- 45 Harter P, Hilpert F, Runnebaum I (2013) Stellungnahme der AGO Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) beim primären und rezidivierten Ovarialkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 73: 1–3
- 46 Alberts DS et al (1996) Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335(26): 1950–1955
- 47 Markman M (2003) Role of intraperitoneal chemotherapy in the front-line setting. *J Clin Oncol* 21(10 Suppl): 145–148
- 48 Armstrong DK et al (2006) Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354(1): 34–43
- 49 du Bois A et al (2006) Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in advanced gynecologic tumors: a prospective phase I/II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR). *Ann Oncol* 17(1): 93–96

## Operative Rezidivtherapie

*A. Burges, I. Bauerfeind, B. Ataseven, C. Höß, J. Rehbock*

Ein Großteil der Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erleidet trotz optimaler primärer zytoreduktiver Chirurgie und optimaler primärer Systemtherapie ein Rezidiv [1].

Bislang existieren allerdings nur retrospektive Daten, die den Einfluss einer Rezidivoperation auf das Überleben der Patienten untersuchten. Diese legen eine mögliche Verlängerung des Überlebens nahe, gleichzeitig zeigen sie aber auch, dass die Rezidivchirurgie nicht kurativ ist [2, 3].

Ein Rezidiv kann in Form einzelner Knoten oder diffuser Ausbreitung im gesamten Abdomen mit Peritonealkarzinose und Aszitesbildung auftreten, lokal auf das kleine Becken beschränkt sein, als rein retroperitoneales Lymphknotenrezidiv oder mit einer Fernmetastasierung assoziiert sein. Diese können in der Leber, Lunge, Pleura und seltener auch im Bereich des ZNS auftreten. Es stellt sich die Frage, welche Patientinnen in der Rezidivsituation von einer chirurgischen Intervention mit anschließender Chemotherapie profitieren und welche primär einer Chemotherapie zugeführt werden sollten [4].

Bislang gibt es aber noch keine Daten, die die grundlegende Frage der Wertigkeit einer Rezidivoperation mit folgender Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie in der Rezidivsituation untersucht hätten. So konnte ein Cochrane-Review aus dem Jahre 2010 keine Studie identifizieren, die die Effektivität und Sicherheit einer Rezidivoperation mit einer alleinigen Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv untersucht hätte [5]. Diese Frage ist aktuell Gegenstand der DESKTOP-III-Studie.

Bei einem platinresistenten Rezidiv oder primärer Progression ist die Lebenserwartung der Patienten so sehr eingeschränkt, dass auch durch eine erneute Intervention das Überleben nicht günstig beeinflussbar zu sein scheint. Daher werden in dieser Situation Operationen meist nur unter palliativen Aspekten durchgeführt [4, 6–11].

Wahrscheinlich profitieren nur Patienten mit platin-sensiblen Rezidiv, die tumorfrei operiert werden können, von einer Operation. Daher müssen hinsichtlich der Indikationsstellung für eine Rezidivchirurgie zusätzlich Faktoren, wie Platinsensibilität, klinische Beeinträchtigung und ggfs. palliative Indikation zwingend berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der Diagnostik eines Rezidivs scheint die Güte der PET/CT möglicherweise einen gewissen Vorteil gegenüber CT und MRT zu bieten. Unklar bleibt jedoch, ob sich dies auch in einer Verbesserung des Überlebens der Patienten niederschlägt [12]. Die PET/CT scheint jedoch auch hinsichtlich der Detektion kleinerer Peritonealherde einen Vorteil zu bieten [13].

Unabhängig von der eingesetzten Methode sollte vor einer geplanten Rezidivchirurgie ein ausgehnter Befall der Mesenterialwurzel und ein massiver Befall der Leberpforte präoperativ ausgeschlossen werden.

Siehe auch Kapitel „Früherkennung und Diagnostik“.

Eine retrospektive Erhebung zur Evaluation präoperativer Selektionskriterien ist die DESKTOP-Studie der AGO. Nach diesen Daten profitieren Patientinnen von einer Rezidivoperation hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens nur dann, wenn durch den Eingriff eine komplette Tumorsektion möglich ist [14, 15].

In einer großen gepoolten retrospektiven internationalen Studie mit 1100 Patienten, in die auch ein Teil der Patienten der DESKTOP-Studie eingingen, zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, wenn in der Rezidivsituation der Tumor komplett entfernt werden konnte. Dies war assoziiert mit einem progressionsfreiem Intervall > 23 Monate, dem Fehlen von Aszites im Rezidiv und der Ausdehnung des Rezidivs (unilokuläres vs. multilokuläres Rezidiv) [16].

Nach *Salani* und Mitarbeitern gibt es drei unabhängige signifikante Parameter, die bei einer Rezidivoperation mit einer Verbesserung des Überlebens der Patienten assoziiert sind. Rezidivfreies Intervall > 18 Monate, komplette Tumorsektion und Anzahl der Rezidivlokalisationen [17]. Die Bedeutung der makroskopisch kompletten Tumorsektion wird durch eine aktuellen Cochrane-Analyse bestätigt [11, 18–22].

Weitere retrospektiven Arbeiten zeigen, dass das Überleben, ähnlich wie bei der Primäroperation, bei kleinen Tumorresten < 1 cm günstiger sein kann als bei Tumorresten > 1 cm [19, 20, 23].

Prognostisch günstige Voraussetzungen für das Erreichen einer Tumorfreiheit scheinen ein guter Allgemeinzustand, Tumorfreiheit nach Primäroperation und Aszites < 500 ml beim Rezidiv zu sein [24]. Eine gute und kritische Übersichtsarbeit zu den Daten der Rezidivchirurgie erschien 2012 von *Lorusso* [25].

Da die zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten bis heute die Frage der Resektabilität nicht klären können, wurde in der Desktop-I-Studie retrospektiv ein Score zur Vorhersage der Resektabilität untersucht. Hierbei sind ein guter Allgemeinzustand, eine makroskopisch komplette Tumorsektion bei Primäroperation und das nicht Vorhandensein von Aszites im Rezidiv relevant. Dieser Score wurde prospektiv in der DESKTOP-II-Studie überprüft. Aktuell dient der Score in der prospektiven international rekrutierenden DESKTOP-III-Studie als Einschlusskriterium für Patienten, die dann in den operativen Arm, gefolgt von Chemotherapie oder primäre Chemotherapie ohne Operation, randomisiert werden. Mit dieser wichtigen Studie soll erstmals die Frage der Bedeutung der Operation in der Rezidivsituation geklärt werden.

Der Stellenwert eines tertiären zytoreduktiven Vorgehens nach erneutem Rezidiv eines epithelialen

Ovarialkarzinoms ist weiterhin unklar. Eine retrospektive, internationale Erhebung an 406 Patientinnen unterstrich erneut die Bedeutung der kompletten Zytoreduktion als prognostischen Faktor für das Überleben. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten nach tertiärer zytoreduktiver Chirurgie mit kompletter Tumorfreiheit betrug 49 Monate verglichen mit 12 Monaten für Patienten ohne komplette Tumorreduktion. Die Indikation zur tertiären Operation sollte in jedem Fall individuell entschieden werden und sollte prinzipiell den strengen Kriterien, die für die Rezidivchirurgie entwickelt wurden, entsprechen [26].

Der Einsatz der HIPEC (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) muss sehr kritisch gesehen werden. Es gibt derzeit keine prospektiven Daten zur HIPEC beim Ovarialkarzinomrezidiv und die Methode ist mit einer relativ hohen Morbidität verbunden. Im Gegensatz z. B. zur Situation beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom, für die es wenig therapeutische Optionen und wenig positive Studiendaten gibt, liegen für das Ovarialkarzinom, insbesondere für das platinensible Rezidiv, prospektiv evaluierte Daten zur Effektivität und Toxizität der platinhaltigen Reinduktionschemotherapie vor, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen [25, 27].

Die HIPEC soll derzeit daher nicht außerhalb von prospektiv randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt werden.

### Palliative Operationen

Unabhängig von der Frage der Beeinflussung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens durch eine Rezidivoperation ist das Ziel einer palliativen Operation die akute Verbesserung der Lebensqualität durch Linderung der klinischen Symptomatik. Unter Berücksichtigung der Lebenserwartung und der weiteren therapeutischen Optionen kann z. B. bei Vorliegen eines Ileus die Anlage eines Anus praeter notwendig werden.

### Fazit

Patientinnen mit einem platinempfindlichen Ovarialkarzinomrezidiv (therapiefreies Intervall > 6 Monate), bei denen durch eine Operation die Erzielung einer

Tumorfreiheit möglich scheint, kann die Rezidivoperation angeboten werden. Es gibt keine Daten, die eine Prognoseverbesserung durch eine Rezidivoperation bei platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv aufzeigen.

Ziel der sekundären oder tertiären Rezidivoperation sollte die makroskopische Komplettresektion sein.

Patienten sollten nach Möglichkeit in die DESKTOP-III-Studie eingebracht werden, da in dieser Studie die wichtige Frage geklärt werden wird, ob eine Operation bei einem platinresistenten Rezidiv gegenüber einer alleinigen Chemotherapie einen Überlebensvorteil für die Patienten darstellt.

## Literatur

- Burke TW, Morris M (1994) Secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 21(1): 167–178
- Gungor M et al (2005) The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 97(1): 74–79
- Tebes SJ et al (2007) Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 106(3): 482–487
- Parazzini F et al (2001) Role of secondary surgery in relapsed ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 37(2): 121–125
- Galaal K et al (2010) Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD007822
- Janicke F et al (1992) Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 70(8): 2129–2136
- Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY (1996) Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer* 78(10): 2049–2062
- Kuhn W et al (1998) Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. *Int J Oncol* 13(1): 57–63
- Zang RY et al (2000) Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 26(8): 798–804
- Tay EH et al (2002) Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 99(6): 1008–1013
- Chi DS et al (2006) Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 106(9): 1933–1939
- IQWiG (2012) Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom
- Sanli Y et al (2012) Diagnostic value of PET/CT is similar to that of conventional MRI and even better for detecting small peritoneal implants in patients with recurrent ovarian cancer. *Nucl Med Commun* 33(5): 509–515
- Harter P, du Bois A (2005) The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Curr Opin Oncol* 17(5): 505–514
- Schmalfeldt B et al (2006) Diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors 2005: recommendations of the Kommission Ovar of the AGO. *Zentralbl Gynakol* 128(1): 11–17
- Zang RY et al (2011) Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 105(7): 890–896
- Salani R et al (2007) Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 109(4): 685–691
- Scarabelli C, Gallo A, Carbone A (2001) Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 83(3): 504–512
- Tian WJ et al (2010) Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on survival for patients with residual disease of 0.1–1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol* 101(3): 244–250
- Oksefjell H, Sandstad B, Trope C (2009) The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 20(2): 286–293
- Bristow RE et al (2009) Secondary cytoreductive surgery including rectosigmoid colectomy for recurrent ovarian cancer: operative technique and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 114(2): 173–177
- Al Rawahi T et al (2013) Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD008765
- Park JY et al (2010) Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 101(5): 418–424
- Bristow RE, Puri I, Chi DS (2009) Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 112(1): 265–274
- Lorusso D et al (2012) The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Surg Oncol*: 613980
- Fotopoulou C et al (2013) Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Ann Surg Oncol* 20(4): 1348–1354
- AGO (2013) Stellungnahme der AGO Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) beim primären und rezidivierten Ovarialkarzinom. AGO-online.de

## Systemische Therapie bei Progression oder Rezidiv

L. Lutz, V. Aivazova-Fuchs, C. Kern, P.E. Petrides, K. Seck, H. Sommer, U. Späthe

Die Hälfte der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erfährt heute durch die Primärtherapie mit einer Platin-Taxan-Kombination eine Komplettremission. Trotzdem erleiden die meisten innerhalb der ersten drei Jahre einen Rückfall, 3–5 % werden sogar noch während der Primärtherapie progredient. Eine retrospektive Auswertung zeigte, dass 20 % der Patientinnen innerhalb von 6 Monaten nach platinhaltiger Therapie, 25 % innerhalb von 6–12 Monaten und 30 % erst nach mehr als 12 Monaten progredient sind; dies bedeutet dass lediglich 20–25 % aller Patientinnen kein Rezidiv erleiden [1].

Unter Rezidiv wird im Nachfolgenden der eindeutige Nachweis einer Tumormanifestation bezeichnet. Liegt lediglich eine isolierte Markererhöhung ohne klinisches oder bildgebendes Korrelat vor, besteht im Allgemeinen keine Indikation zur Chemotherapie.

Die Ansprechrate einer Rezidivtherapie ist nach der Standard-Primärtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel geringer als bei Taxan-Naivität. In jedem Fall hängen die Erfolgsaussichten einer Second-line-Therapie von der Remissionsqualität und vor allem der Remissionsdauer der Primärbehandlung ab [2, 3].

Das Management eines Rezidivs unterscheidet sich dementsprechend abhängig von der Zeit zwischen dem Abschluss einer platinhaltigen Therapie und der Feststellung des Rezidivs, vom sogenannten platinfreien Intervall (PFI).

Deshalb erscheint eine Unterteilung in 2 Gruppen klinisch sinnvoll zu sein (Abb. 1):

- Rezidiv bei platinempfindlicher Erkrankung: behandlungsfreies Intervall > 6 Monate

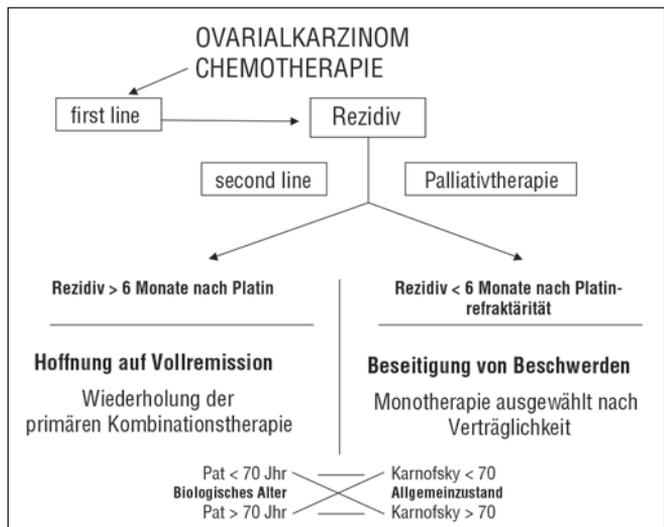


Abbildung 1. Chemotherapie beim Ovarialkarzinom.

- Rezidiv bei platinrefraktärer Erkrankung: behandlungsfreies Intervall < 6 Monate; hier ist die primäre Progression mit eingeschlossen
- Das Problem der Taxanresistenz stellt sich im klinischen Alltag nur selten, weil eine primäre Therapie mit Taxanen ohne Platinverbindungen wenigen Einzelfällen vorbehalten bleibt.

### **Therapie bei Progress (Platinrefraktarität) oder Remissionszeit von weniger als 6 Monaten (Platinresistenz)**

Bei einem platinresistenten Rezidiv, besonders aber bei Progression unter platin- und taxanhaltiger Primärtherapie ist wegen der schlechten Ergebnisse grundsätzlich einer Salvage-Monotherapie der Vorzug zu geben. Bei primärer Progression oder einer therapiefreien Zeit von weniger als 6 Monaten nach platinhaltiger Kombinationstherapie ohne Taxan wird durch mehrere Studien die Therapie mit Paclitaxel als einer der wirksamsten Substanzen bei paclitaxel-naiven platinresistenten Rezidiven favorisiert, da die Ansprechrate zwischen 13 und 50 % liegt [4–7].

Bei Frauen mit einem platinresistenten Rezidiv nach platin- und taxanhaltiger Kombinationstherapie erzielt die Monotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin vergleichbare Remissionsraten wie Topotecan. Aufgrund des niedrigeren Risikos einer Myelosuppression und sehr geringer Alopezierate wird die Therapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) favorisiert. Durch den Einsatz von pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Topotecan ist eine Remission nur bei etwa 20 % der Patientinnen zu erreichen. Ein evidenter Unterschied zwischen einem platinrefraktären und einem platinresistenten Rezidiv ist klinisch nicht wahrscheinlich [8, 9]. Insgesamt ist von einer schlechten Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von unter 8 Monaten auszugehen. Die Behandlung sollte daher in diesen Fällen auf eine Vermeidung von Toxizität gerichtet sein, sodass sich aggressive Therapien von Haus aus verbieten.

Die North Eastern German Society of Gynecologic Oncology führte eine randomisierte Studie bei 194 Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv durch. Die Patientinnen bekamen entweder 1,25 mg/m<sup>2</sup> Topotecan täglich d1–d5 alle 21 Tage oder 4 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, d1, d8, d15, Wdh. d28, wobei sich abgesehen von einer niedrigeren Remissionsrate

(9 % vs. 19 %) und einem geringeren Neutropenie-risiko (Grad 3/4) in der wöchentlich behandelten Gruppe kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen ergab [10].

Gemcitabin, das bisher nur in Kombination mit Carboplatin beim platin sensitiven Rezidiv zugelassen ist, führt auch in der Monotherapie zu Remissionsraten um 20 % [11].

Vinorelbin (auch oral verfügbar) und Pemetrexed, die beim Ovarialkarzinom keine Zulassung besitzen, sind grundsätzlich auch beim platinresistenten Rezidiv aktiv, zeigen aber weder höhere Ansprechraten noch einen besseren clinical benefit als die vorgenannten Substanzen.

Nab-Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> d1, d8, d15, Wdh. d29, das derzeit beim Ovarialkarzinom auch keine Zulassung besitzt, wurde bei 51 Patientinnen in der Gynecologic Oncology Group(GOG)-Studie untersucht. Die objektive Ansprechrate lag bei 23 % mit einem Anteil der stabilen Erkrankung (stable disease) bei 36 %. Außer Grad-3-Neutropenie kombiniert mit moderater Neuropathie (Grad 2 bis 3) bei 12 % der Frauen wurden keine weiteren signifikanten Toxizitäten beobachtet [12].

Alle wirksamen Zytostatika zeigen zusammenfassend die gleichen Ansprechraten (ca. 20 %) und progressionsfreien Remissionsdauern (häufig weniger als 10 Wochen, immer unter 4 Monaten) und sind nicht in der Lage, das Gesamtüberleben zu verbessern, das bei platinresistenten Patientinnen durchweg unter 40 Wochen liegt.

Auch der humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab bringt alleine oder in Kombination mit Chemotherapie keine besseren Resultate.

Alle genannten Substanzen sind subjektiv relativ gut verträglich, sodass sie im Konsens mit der Patientin durchaus auch in der klinisch ungünstigen Situation einer Platin/Taxanresistenz eingesetzt werden können. Im Vordergrund steht hier ganz besonders der klinische Nutzen im Sinne der Beschwerdelinderung.

Die Behandlungsdauer muss ebenso wie die Länge der Therapieintervalle individuell entschieden werden und ist maßgeblich davon abhängig, ob der erreichte klinische Nutzen in einem akzeptablen Verhältnis zur Belastung durch die Behandlung steht.

### **Therapie beim Rezidiv nach mehr als 6-monatiger Remission (Platinsensitivität)**

Die Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms richtet sich nicht nur nach der therapiefreien Zeit, sondern auch nach der Qualität und Quantität der primär erreichten Remission. Für das Rezidiv, das nach einer Remissionsdauer von 4–6 Monaten auftritt, überschreitet das mediane Gesamtüberleben 1 Jahr und die Remissionsraten sind mit 25 % etwas höher als bei platinrefraktärer Erkrankung, wobei der zusätzlich zu erwartende clinical benefit durch Stillstand der Erkrankung nicht gesichert ist (ca. 20–30 %).

Beim klinisch fassbaren Rezidiv mehr als 12 Monate nach Vollremission durch die primäre Chemotherapie (Spätrezidiv) kann je nach der individuellen Situation der Patientin eine sekundäre tumorreduktive Operation in Erwägung gezogen werden (siehe Kapitel „Operative Rezidivtherapie“). Bei umschriebenem Tumorrest im kleinen Becken ist in Einzelfällen auch eine Strahlentherapie zu erwägen (siehe Kapitel „Strahlentherapie“). Allerdings liegen bisher nur retrospektive Daten zu diesem therapeutischen Ansatz vor. Gute prospektive Daten existieren nicht und können deshalb dieses Vorgehen nicht prinzipiell stützen.

In jedem Fall sprechen mit zunehmendem Abstand, insbesondere mehr als 12 Monate nach dem Ende der systemischen Primärtherapie, objektive Remissionsraten bis zu 50 % und fehlender Progress (clinical benefit) in bis zu 25 % für den erneuten Einsatz der medikamentösen Primärtherapie. Neben dem Intervall zur ersten platinhaltigen Chemotherapie hängt die Erfolgswahrscheinlichkeit für Second-line-Chemotherapien von günstigen klinischen Prognosefaktoren ab: guter Allgemeinzustand, Histologie eines serösen Karzinoms, kleine Tumormasse des Rezidivs und unilokuläres Rezidiv zum Zeitpunkt der Rezidiverkennung.

Eine signifikante Überlegenheit einer Kombinationschemotherapie von Platinverbindungen mit Paclitaxel, Gemcitabin oder liposomalem Doxorubicin ist gegenüber einer Monochemotherapie mit Platinverbindungen im Hinblick auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen, ist aber mit einer mäßig höheren Toxizität der Kombination verbunden [13]. Möglicherweise ist die Kombination von Carboplatin mit liposomalem Doxorubicin gegen-

über der Kombination mit Paclitaxel etwas effektiver bei geringerer Toxizität [14]. Die CALYPSO-Studie (CAeLYx in Platinum-Sensitive Ovarian Cancer, Phase III) untersuchte an 976 Patientinnen mit einem platinsensiblen Ovarialkarzinom die Wirksamkeit und Verträglichkeit von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) kombiniert mit Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel, ebenfalls kombiniert mit Carboplatin. Die Ergebnisse zeigten eine effektivere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit der Kombination von Carboplatin mit PLD. So lag das progressionsfreie Überleben unter PLD mit Carboplatin nach 22 Monaten Follow-up bei median 11,3 Monaten signifikant höher (9,4 Monate unter Paclitaxel mit Carboplatin) ( $p = 0,005$ ) [15, 16]. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit zeigten sich Vorteile für die Kombination von PLD mit Carboplatin gegenüber der Kombination von Paclitaxel mit Carboplatin (PC) bei der Behandlung von Patientinnen mit platinsensiblen Ovarialkarzinomen.

Die Abbruchrate, bedingt durch schwere nicht hämatologische Nebenwirkungen, lag unter dem paclitaxelhaltigen Regime höher als unter dem Therapieregime mit PLD (15 % vs. 6 %,  $p = 0,001$ ) bei äquivalentem Gesamtüberleben [16].

Basierend auf den Daten der CALYPSO-Studie wurde auch die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin (Carbo-PLD) in der Untergruppe der älteren Patientinnen ( $> 70$  Jahre) evaluiert. Das mediane PFS betrug hier 11,6 Monate unter Carbo-PLD und 10,3 Monate unter Paclitaxel/Carboplatin (Pacli-Carbo). Hinsichtlich Myelosuppression zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen [17].

Es stellte sich heraus, dass bei älteren Patientinnen signifikant seltener allergische Reaktionen auftraten (5,8 % vs. 14,0 %,  $p = 0,005$ ), dafür aber häufiger Neurotoxizitäten  $> \text{Grad } 2$  (24,7 % vs. 15,6 %,  $p = 0,006$ ). Die Studie kommt zum Schluss, dass Carbo-PLD bei älteren Patientinnen ( $> 70$  Jahre) mit einem platinsensiblen, rezidivierten Ovarialkarzinom als gut wirksam und verträglich zu beurteilen ist und damit in diesen Fällen als bevorzugte Therapieoption angesehen werden sollte [17].

Der Wirkstoff Trabectedin, der marinen Ursprungs ist und einen neuartigen, aber noch nicht klar definierten Wirkungsmechanismus aufweist, ist in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxoru-

bicin [18] für die Behandlung des platinsensitiven Rezidivs zugelassen. In der Studie OVA 301 konnte im platinsensitiven Rezidiv mit dieser Kombination im Vergleich zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin alleine eine Verbesserung im progressionsfreien und Gesamtüberleben gezeigt werden; insbesondere in der Subgruppe des Rezidivs zwischen 6–12 Monaten zeigte sich ein deutlicher Benefit von 6 Monaten im Gesamtüberleben [19].

Diese Kombination wurde aber bisher nicht gegen eine platinhaltige Kombination getestet, sodass nach wie vor keine valide Empfehlung auszusprechen ist, wenn nichts gegen Platin spricht.

Bei einer wöchentlichen Applikation scheint das Toxizitätsprofil von Carboplatin und Paclitaxel, Carboplatin und Gemcitabin oder Carboplatin und Vinorelbin günstiger zu sein; allerdings empfinden viele Patientinnen den wöchentlichen Chemotherapietermin mit zunehmender Dauer als immer belastender [20]. Bei vorbestehender Polyneuropathie könnte das Toxizitätsprofil der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin günstiger sein [21].

Seit Oktober 2012 ist der VEGF-Inhibitor Bevacizumab für die Therapie des rezidivierten platinsensitiven Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms zugelassen.

Basis der Zulassung ist die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie OCEANS mit 484 Patientinnen, die zuvor weder hinsichtlich ihrer rezidivierenden Erkrankung noch jemals mit VEGF-spezifischen Substanzen behandelt worden waren. Die Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg alle 21 Tage) in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin AUC 4 Tag 1 plus Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 alle 21 Tage) über 6 bis 10 Zyklen und anschließende kontinuierliche Bevacizumab-Monotherapie bis zum Progress oder Toxizität bewirkte bei diesem Patientinnenkollektiv im medianen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten eine signifikante Verlängerung des PFS um 4 Monate von median 8,4 auf 12,4 Monate (HR = 0,484;  $p < 0,0001$ ) [22]. Die objektive Ansprechrate (ORR) steigerte sich von 57,4 % auf 78,5 % (HR = 0,534;  $p < 0,001$ ). Allerdings schmälerte die höhere Rate an nebenwirkungsbedingtem Therapieabbruch (23 versus 5 %) im Bevacizumabarm, unter anderem wegen häufigerer schwerer Hypertonie (17 versus  $< 1$  %), Proteinurie  $>$  Grad 3 (9 versus 1 %) und Blutungen (6 versus 1 %) den Nutzen erheblich. Reife Daten zum

Gesamtüberleben (OS) liegen noch nicht vor, aber ein bahnbrechender Unterschied im Gesamtüberleben zeigt sich bei einem medianen Follow-up von 35 Monaten noch nicht (33 (Bevacizumabarm) versus 35 Monate) [22], sodass der Einsatz von Bevacizumab durchaus kritisch gesehen werden kann.

### **Therapie beim Rezidiv nach Second-line-Behandlung**

Je kürzer die objektive Remissionsdauer der ersten systemischen (platinhaltigen) Therapie ist und je mehr erfolglose Chemotherapien schon appliziert wurden, umso mehr steht bei der Wahl einer Zweit-, Dritt- oder allgemein Salvagebehandlung die Abwägung zwischen Belastung und Wirkung im Vordergrund, wobei durchaus auch ökonomische Überlegungen mit einbezogen werden sollten.

Die Beratung durch einen erfahrenen, onkologisch versierten Arzt ist wesentlich, um gerade in dieser Krankheitsphase eine zu toxische Therapie zu vermeiden und vor allem auch auf eine Verbesserung der Lebensqualität zu achten.

Falls auch bei längerem therapiefreiem Intervall die stattgehabte Primärtherapie als Rezidivtherapie nicht effektiv oder zu nebenwirkungsreich ist, kann ebenso wie bei platin- und/oder taxanresistenten Ovarialkarzinomen eine Reihe von Substanzen in Form der Monotherapie eingesetzt werden. Die Entscheidung, welche Therapieform zur Behandlung eines zweiten Rezidivs im Einzelfall gewählt wird, muss sich neben der zu erwartenden Remissionsrate insbesondere am Allgemeinzustand der Patientin und der zu erwartenden Toxizität orientieren. Bei der Beurteilung sollte die Tatsache Berücksichtigung finden, dass auch eine No-change-Situation ein erhebliches palliatives Potenzial haben kann. Weiterhin sind bei der Therapieentscheidung nach mehrfacher Vorbehandlung angesichts der beschränkten Ressourcen im Gesundheitswesen die wirtschaftlichen Aspekte einer Salvagetherapie durchaus von Belang.

### *Endokrine Therapie und molekularbiologische Ansätze*

Nach Versagen einer Second-line-Behandlung hat die Durchführung einer Dritt- und Viertlinien-Che-

motherapie nur eine geringgradige Auswirkung auf die Überlebenszeit. In dieser klinisch ausgesprochen ungünstigen Situation stellen endokrine Therapien durchaus eine Option dar. Die Ansprechraten von Tamoxifen ( $2\text{--}3 \times 20$  mg) liegen zwischen 10 % und 15 % und sind nur unwesentlich schlechter als die berichteten Ergebnisse einer Second-line-Chemotherapie bei primär platinresistenten Patientinnen. Die Ergebnisse für Fulvestrant [23] und Letrozol [24] sind vergleichbar. Für den Einsatz von LH-RH-Agonisten (GnRH-Analoga) werden im Mittel objektive Remissionsraten von 10 % angegeben. Diese sind nicht wirklich schlechter als z. B. eine Alkylanzientherapie mit Treosulfan bei Patientinnen mit platinrefraktärem Karzinom. Für Gestagene liegt die Ansprechrate in der palliativen Therapie des Ovarialkarzinoms bei 7 %. Hinzu kommt der anabole, roborierende Effekt der Gestagene vor allem bei Tumorkachexie.

Die molekularbiologische Therapieansätze mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab wurden bei Patientinnen mit bereits vorbehandeltem platinresistentem Ovarialkarzinom im Rahmen der AURELIA-Studie untersucht. In die multizentrische randomisierte offene Phase-III-Studie AURELIA waren 361 Patientinnen mit platinresistentem rezidivierendem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom eingeschlossen, die zuvor nicht mehr als zwei Therapieregime erhalten hatten. Im experimentellen Arm wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab (15 mg/kg q3w oder 10 mg/kg q2w) in Kombination mit einer Standardchemotherapie (Paclitaxel oder Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie untersucht. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate, die Lebensqualität sowie die Sicherheit und Verträglichkeit [25].

Die AURELIA-Studie erreichte ihren primären Endpunkt: Die Kombination aus Bevacizumab und Chemotherapie reduzierte das Progressionsrisiko der Patientinnen mit rezidivierendem platinresistenten Ovarialkarzinom um 52 % (HR = 0,48,  $p < 0,001$ ). Dabei zeigte sich ein PFS-Vorteil von 3,3 Monaten (6,7 Monate vs. 3,4 Monate). Zusätzlich bestätigt die Auswertung der Daten einen signi-

fikanten Anstieg der Ansprechrate unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (30,9 % vs. 12,6 %,  $p = 0,001$ ). Überlebensdaten stehen bisher noch aus. Die Therapie erwies sich insgesamt als gut verträglich – das Sicherheitsprofil von Bevacizumab entsprach dem vorausgegangener Studien [25].

Eine Reihe neuer Substanzen ist gegenwärtig in klinischer Prüfung. Dazu zählt Olaparib, ein oraler PARP-Inhibitor. In einer randomisierten Phase-II-Doppelblind-Studie an 265 Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv konnte gezeigt werden, dass eine Erhaltungstherapie mit Olaparib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,4 vs. 4,8 Monate) führen kann [26].

### Vorgehen bei der Rezidivtherapie

Neben Carboplatin sind auch die Taxane Paclitaxel (zugelassen) und Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage; z. Zt. keine Zulassung) zur Monotherapie des Ovarialkarzinomrezidivs gut geeignet (Tab. 1).

Tabelle 1. Rezidivtherapie Ovarialkarzinom.

Carboplatin mono	Carboplatin AUC 4–5 i. v. Tag 1 Wiederholung Tag 22
Paclitaxel mono	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> als 3-h-Infusion Tag 1 Wiederholung Tag 22 (29) oder Paclitaxel 70 mg/m <sup>2</sup> als 1-h-Infusion wöchentlich oder 80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1, Tag 8, Tag 15, Wdh. Tag 29 [27]
Carboplatin/Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> als 3-h-Infusion Tag 1 Carboplatin AUC 5 Tag 1 Wiederholung Tag 22 (29)

Ein interessanter Ansatz ist die wöchentliche Applikation, weil sie bei gleicher Wirksamkeit weniger Toxizität aufweist. Allerdings empfinden im klinischen Alltag viele Frauen die Tatsache einer Chemotherapie jede Woche oft als besondere psychische Belastung, sodass der Toxizitätsvorteil partiell aufgehoben wird.

Für die Rezidivbehandlung des platin-sensitiven Ovarialkarzinoms ebenfalls bereits zugelassen sind Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin und (in Kombination mit Carboplatin) Gemcitabin [21].

Der Topoisomerase-I-Hemmer Topotecan ist subjektiv gut verträglich und weist auch bei primärer Platinresistenz und bei „Third-line“-Therapie eine gewisse Aktivität auf (objektives Ansprechen zwischen 15 % und 20 %) (Tab. 2). Insbesondere ist Topotecan bei Patientinnen, die mit Platinverbindungen und/oder Paclitaxel vorbehandelt sind, zu erwägen [28]. Allerdings ist die erhebliche Myelotoxizität zu beachten, die bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verstärkt wird. Die Dosierung wird daher an die Kreatinin-Clearance angepasst [29].

*Tabelle 2.* Topotecan-Monotherapie.

Topotecan-Monotherapie	Topotecan (1,0–) 1,25* mg/m <sup>2</sup> i. v. als Kurzinfusion über 30 Min. Tag 1–5 Wiederholung Tag 22 (29)
*Die zugelassene Dosierung von 1,5 mg/m <sup>2</sup> Topotecan ist in der Regel mit zu hoher Myelotoxizität verbunden.	

Das pegylierte liposomale Doxorubicin weist gegenüber dem klassischen Doxorubicin im Hinblick auf Myokardtoxizität, Alopezie, Mukositis und subjektive Verträglichkeit unbestrittene Toxizitätsvorteile auf (Tab. 3).

*Tabelle 3.* Pegyliertes liposomales Doxorubicin.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin	pegliposomales Doxorubicin 40* mg/m <sup>2</sup> i. v. als Infusion (ca. 1 mg/min) (bei guter Verträglichkeit Infusion über ca. 60 Min.) Tag 1 Wiederholung Tag 29
*Die zugelassenen 50 mg/m <sup>2</sup> sind in der klinischen Praxis mit zu hoher Toxizität verbunden.	

Allerdings stellt die palmar-plantare Erythrodysesthesie (Hand-Fuß-Syndrom) eine unangenehme Nebenwirkung dar, die gelegentlich zum Abbruch zwingt, jedoch bei frühzeitiger Behandlung und Dosisreduktion gut beherrscht werden kann. In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv wurde die Second-line-Therapie mit Topotecan und pegyliertem liposomalem Doxorubicin verglichen. Dabei zeigte sich bei Patientinnen mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv kein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen bezüglich des Gesamtüberlebens. Bei Patientinnen mit platinenswertem Rezidiv war

pegyliertes liposomales Doxorubicin der Topotecantherapie signifikant überlegen [30].

Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass eine erneute platinhaltige Therapie die erste Präferenz hat und nur bei Unverträglichkeit eine andere Substanz erwogen werden sollte (Tab. 4) [31].

*Tabelle 4.* Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin.

Carboplatin/pegliposomales Doxorubicin	Carboplatin AUC 4 Tag 1 pegyliertes liposomales Doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 Wiederholung Tag 29
--	--

*Tabelle 5.* Gemcitabin-Schemata.

Carboplatin/Gemcitabin	Carboplatin AUC 4 Tag 1 Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 + 8 Wiederholung Tag 22 (29)
Cisplatin/Gemcitabin	Cisplatin 80–100 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1, 8 Wiederholung Tag 22
Gemcitabin-Monotherapie*	800–1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1, 8, 15 (Tag 15 in Abhängigkeit von Myelotoxizität) Wiederholung Tag 29
*noch nicht zugelassen	

*Tabelle 6.* Trabectedin mit PEG-liposomalem Doxorubicin.

Trabectedin/pegliposomales Doxorubicin	Trabectedin 1,1 mg/m <sup>2</sup> über 3 h, Tag 1 pegyliertes liposomales Doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> , Tag 1 Wiederholung Tag 22
--	--

Gemcitabin, das derzeit nur in Kombination mit Carboplatin zugelassen ist, und Vinorelbin (noch nicht zugelassen, aber auch oral verfügbar) erscheinen für die palliative Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs besonders geeignet, weil beide subjektiv ausgesprochen gut verträglich sind.

In Tabelle 7 werden zugelassene Monotherapien aufgeführt, die bei palliativer Indikation eingesetzt werden können. Inzwischen sind die Alkylanzien in ihrer Bedeutung weit in den Hintergrund gerückt. Die Möglichkeit einer Anthrazyklinbehandlung bei nicht mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin vorbehandelten Frauen sollte vor

**Tabelle 7.** Dosierung der für eine sogenannte Salvagetherapie geeigneten Medikamente.

Treosulfan	400–600 mg/m <sup>2</sup> /die per os, Einnahme Tag 1–28, 28 Tage Pause Wiederholung Tag 57 oder: 5–7 g/m <sup>2</sup> i.v., Wiederholung Tag 22–29
Cyclophosphamid (Uromite-xan-Begleittherapie)	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1, Wiederholung Tag 22–29 oder: 100 mg/m <sup>2</sup> /die per os Tag 1–14 (Wiederholung Tag 29) oder 100 mg/die per os kontinuierlich (Pause bei Myelotoxizität)
Etoposid	200 mg/m <sup>2</sup> /die per os Tag 1–5 (maximale orale Tagesdosis: 300 mg) oder: 50 mg/m <sup>2</sup> /die per os Tag 1–14 oder: 50 mg per os kontinuierlich (Pause bei Myelotoxizität) oder: 130 mg/m <sup>2</sup> /die als Kurzinfusion i.v. Tag 1–3 (Gesamtdosis abrunden, Wdh. Tag 29 oder nach Knochenmarkerholung)
Ifosfamid	1,0–1,5 mg/m <sup>2</sup> /die Tag 1–5 i.v. (Urometixan-Begleittherapie) Wiederholung Tag 29
Trofosfamid	50–150 mg/die per os (Pause bei Myelotoxizität)
Epirubicin	25–30 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich

allem bei einem Hand-Fuß-Syndrom in die Therapieerwägungen mit einbezogen werden, da z. B. die wöchentliche Applikation von Epirubicin gut verträglich ist.

Vorrangiges Ziel sollte immer die Beseitigung und Linderung tumorbedingter Beschwerden sein. Kann dies durch Chemotherapie nicht erreicht werden, ist eine Fortführung der Behandlung nicht vertretbar. Es sollte daher immer mit Sorgfalt entschieden werden, ob die Fortführung einer wie auch immer gearbeteten Chemotherapie gerechtfertigt ist oder ob der Patientin ein Umschwenken auf best supportive care nicht viel mehr nützen würde. So ist nach Versagen einer Drittlinienbehandlung eine weitere Chemotherapie im Allgemeinen nicht sinnvoll.

## Literatur

- Du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, et al (2003) A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Natl Cancer Inst* 95: 1320–1330
- Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M (1997) Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 8: 963–968
- Piccart MJ, Lamb H, Vermorken JB (2001) Current and future potential roles of the platinum drugs in the treatment of ovarian cancer. *Ann Oncol* 12: 1195–1203
- Seewaldt VL, Greer BE, Cain JM et al (1994) Paclitaxel (Taxol) treatment for refractory ovarian cancer: phase II clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 170: 1666
- Gore ME, Levy V, Rustin G et al (1995) Paclitaxel (Taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the UK and Eire experience. *Br J Cancer* 72: 1016
- Buzzone M, Catsafados E, Miglietta L et al (1996) Salvage chemotherapy with paclitaxel in platinum-resistant advanced ovarian cancer patients. *Oncology* 53: 349
- Ezcurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz E et al (1997) Paclitaxel in platinum-resistant ovarian cancer patients. Argentine Multicenter Taxol Group. *Semin Oncol* 24: S15
- ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J et al (1997) Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 15: 2183–2193
- Thigpen JT, Aghajanian CA, Alberts DS et al (2005) Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 96: 10–18
- Sehouli J, Stengel D, Harter P et al (2011) Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 29: 242
- Rose PG, Mossbruger K, Fusco N et al (2003) Gemcitabine reverses Cisplatin resistance: demonstration of activity in platinum- und multidrug-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 88: 17–21
- Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS et al (2011) A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 122: 111
- The ICON and AGO Collaborators (2003) Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGOVAR 2.2 trial. *Lancet* 361: 2099–2106
- Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al (2010) Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for

- patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 28(20): 3323–3329
- 15 Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M et al (2011) Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin – paclitaxel combination: analysis from the GCG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol* 122: 226
  - 16 Wagner U, Marth C, Largillier R et al (2012) Final overall survival results of phase III GCG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 107: 588
  - 17 Kurtz J et al (2010) Can elderly patients with recurrent ovarian cancer (ROC) be treated with a platinum-based doublet? Results from the CALYPSO trial. *J Clin Oncol* 28(7s): Abstr 5031
  - 18 Monk JB, Coleman RL (2009) Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to nonplatinum doublets and adding antiangiogenesis compounds. *Int J Gynecol Cancer* 19 Suppl 2: 63–67
  - 19 Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al (2011) Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 22 (1): 39–48
  - 20 Havrilesky LJ, Alvarez AA, Sayer RA et al (2003) Weekly lowdose Carboplatin and Paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 88: 51–57
  - 21 Kose MF, Meydanli MM, Tulunay G (2006) Gemcitabine plus carboplatin in platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 6: 437–443
  - 22 Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al (2012) OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 30: 2039
  - 23 Argenta PA, Thomas SG, Judson PL et al (2009) A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 113: 205–209
  - 24 Smyth JF, Gourley C, Walker G et al (2007) Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen-receptor-positive patients. *Clin Cancer Res* 13: 3617–3622
  - 25 Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al (2012) AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus Chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 30 (Suppl): abstr LBA5002
  - 26 Ledermann J, Harter, Gourley C et al (2012) Olaparib maintenance therapy in platinum sensitive relapsed ovarian cancer. *New Engl J Med* 366: 1382–1392
  - 27 Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J et al (2006) Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 101: 436
  - 28 Chen XY, Wu TX, Liu GJ (2006) Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <http://www.cochrane.org/reviews/>
  - 29 Meier W, du Bois A, Kuhn W et al (2003) Topotecan vs treosulfan in recurrent ovarian cancer (OC) after initial therapy with platinum and paclitaxel. A prospective randomized phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: abstract 1810
  - 30 Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al (2001) Recurrent epithelial ovarian carcinomas: a randomised phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 19: 3312–3322
  - 31 Markman M, Rothman R, Hakes T et al (1991) Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 9: 389–393

## Strahlentherapie

*H. Lindner, P. Schaffer, H. Sommer*

### Primäre adjuvante Strahlentherapie

#### *Grundlagen und Ergebnisse*

Die Wirksamkeit adjuvanter Strahlentherapie ist eindeutig nachgewiesen. 10-Jahres-Rezidivfreiheitsraten von 30–60 % bei Patientinnen in den Tumorstadien I–III mit makroskopischem Tumorrest nach Primäroperation können erreicht werden [1]. Dies entspricht den Ergebnissen moderner Chemotherapie-Regime.

Die Strahlentherapie wird dennoch im Vergleich zur Chemotherapie nur selten eingesetzt. Die Ursachen für die spärliche Evidenz der Gleichwertigkeit der adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie liegen darin, dass im Allgemeinen nur Studien mit kleinen Fallzahlen vorliegen, dazu wenige randomisierte Studien, dass die operative Radikalität und damit auch das Staging in den Studien uneinheitlich waren und zum Teil unterschiedliche Strahlentherapietechniken und -dosen verwendet wurden. In den wenigen randomisierten Untersuchungen, die die Ganzabdomenbestrahlung (GAB) mit Alkylanzien- oder Platinchemotherapie verglichen, ergab sich meist eine gleiche Wirksamkeit der Methoden [2, 3].

Einen weitgehend immer noch aktuellen Überblick geben *Winter-Roach* et al. in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2003, wonach sich in der adjuvanten Situation kein signifikanter Unterschied zwischen Strahlen- und Chemotherapie findet [4].

Eine EORTC-Studie zum Vergleich der GAB mit platinhaltiger Polychemotherapie wurde wegen mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen.

Das Indikationsgebiet der primären adjuvanten Strahlentherapie erstreckt sich bei Berücksichtigung des Gradings vor allem auf die Stadien I und II nach R0-Resektion oder nach R1- oder R2-Resektion, wenn die Tumorreste im Oberbauch keinen größeren Durchmesser als 4 mm aufweisen. Bei diesen „Intermediate-risk“-Patientinnen (Einteilung nach DEMBO) wurden in zahlreichen Studien, die bis in das Jahr 2008 hineinreichen [5, 6], in weitgehender Übereinstimmung 5-Jahres-Rezidivfreiheitsraten von 60–80 % erzielt [7–9].

Die Evidenzstärke (LOE) für die postoperative adjuvante GAB beim Ovarialkarzinom beträgt III.

Gesonderte Entitäten stellen die Klarzellkarzinome dar, bei denen in einer kleinen retrospektiven japanischen Studie von *Nagai* et al. die adjuvante Radiotherapie der Chemotherapie überlegen war [10], sowie die kleinzelligen Karzinome [11].

Das Zielvolumen muss beim Ovarialkarzinom immer das ganze Abdomen erfassen; im Beckenbereich wird in der Regel ein Boost appliziert. Die Vorteile der GAB liegen in der relativ kurzen Therapiedauer von sechs bis sieben Wochen, der im Allgemeinen geringen Toxizität und der Tatsache, dass die beim Rezidiv erforderliche Chemotherapie nicht durch Resistenzen behindert ist. Die Nachteile liegen vor allem in der Erschwerung von operativen Folgeeingriffen, bedingt durch Adhäsionen und strahleninduzierte Gewebeveränderungen.

#### *Nebenwirkungen der GAB*

Akutreaktionen sind Diarrhö, Nausea und Meteorismus (70–90 %), Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie Grad II und III (20–30 %). Als

Spätreaktionen sind besonders revisionsbedürftige Dünndarmkomplikationen (nach unseren Erfahrungen  $\leq 5\%$ ; laut [12] auch bis zu  $15\%$ ) sowie die Neigung zu chronischen Diarrhöen ( $10\text{--}20\%$ ) zu nennen. Die Rate an Sekundärmalignomen liegt nach 15 Jahren mit  $< 10\%$  gleich hoch wie nach adjuvanter Chemotherapie [12].

### Technik

Die GAB wird als „Open-field“-Methode durchgeführt. Die Einzeldosis beträgt meist  $1,0\text{--}1,2$  Gy. Die Frage der notwendigen Gesamtdosis wurde von Fyles in einer prospektiv randomisierten Studie an 125 Patientinnen untersucht [13]. Im Kontrollarm wurden die üblichen  $22,5$  Gy appliziert, im experimentellen Arm  $27,5$  Gy; in beiden Gruppen wurde im Becken eine Boostdosis von  $22,5$  Gy gegeben. Nach fünf Jahren unterschieden sich das Gesamtüberleben ( $83\%$  im Kontrollarm versus  $72\%$  im experimentellen Arm), das krankheitsfreie Überleben ( $74\%$  versus  $67\%$ ) und die hämatologische Spättoxizität nicht. Die Nierendosis wird durch Individualabsorber  $< 18\text{--}20$  Gy gehalten. Noch höhere Dosen (z. B. mediane Ganzabdomendosis von  $36$  Gy), die Firat et al. [14] experimentell eingesetzt haben, haben zu einer erheblichen Steigerung der Toxizität geführt und sollten nicht angewendet werden. Neue Techniken (siehe unten) können in Zukunft die Dosisverteilung erheblich verbessern.

### Strahlentherapie nach Operation und Chemotherapie

Die Rationale für diese Strahlentherapiemodalität ist die Tatsache, dass nach modernster Chemotherapie zwar hohe Remissionsquoten erzielt werden, trotzdem jedoch unbefriedigende Langzeitüberlebensraten, sodass zusätzliche Therapiemodalitäten wünschenswert sind.

Nach Erreichung einer kompletten Remission durch Operation und Chemotherapie soll die *konsolidierende Strahlentherapie* zumindest die Lokalrezidivrate im Becken minimieren. Die nach Erreichung einer R1- oder R2-Situation eingesetzte Strahlentherapie wird als *Salvage-Strahlentherapie* bezeichnet.

Neben zwei älteren randomisierten Studien [15, 16], die keine signifikanten Unterschiede in den Resultaten nach *Konsolidierungsstrahlentherapie* im Vergleich zur Weiterführung einer Chemotherapie gesehen haben, zeigt die randomisierte Studie von Pickel [17] an 64 Patientinnen der Stadien IC–IV, dass die Strahlentherapie nach radikaler Operation und carboplatinhaltiger Chemotherapie die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben signifikant verlängern kann. Alle Patientinnen erhielten eine Hysterektomie, Salpingoophorektomie, Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie und anschließend eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin, Epirubicin und Prednimustin. Randomisiert wurde die Konsolidierungs-GAB mit  $30$  Gy mit pelvinem ( $21,6$  Gy) und paraaortalem ( $12$  Gy) Boost gegen keine weitere Therapie. Die Raten an rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben betragen nach fünf Jahren  $49\%$  (Strahlentherapiearm) versus  $26\%$  (Kontrollarm) bzw.  $59\%$  versus  $33\%$ . Besonders ausgeprägt waren die Unterschiede im Stadium III ( $45\%$  versus  $19\%$ ,  $59\%$  versus  $26\%$ ). Die Nebenwirkungen der zusätzlichen Strahlentherapie wurden als akzeptabel beschrieben.

In der Studie der Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group [18] zur adjuvanten Therapie bei kompletter Remission nach operativ und chemotherapeutisch vorbehandeltem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III wurden 172 Patientinnen randomisiert für Strahlentherapie, weitere Chemotherapie oder keine weitere Behandlung. Die Rate des progressionsfreien 5-Jahres-Überlebens war in der strahlenbehandelten Gruppe mit  $56\%$  den anderen beiden Armen signifikant überlegen (Chemotherapie  $36\%$ , keine weitere Therapie  $35\%$ ,  $p = 0,032$ ); auch die Rate des Gesamtüberlebens war mit  $69\%$  in der Strahlentherapiegruppe am günstigsten. Allerdings traten im Strahlentherapiearm in  $10\%$  der Fälle Grad-III-Nebenwirkungen am Darm auf [18]. In einer nicht randomisierten Studie haben Einhorn et al. [19] bei 173 Patientinnen nach Operation und Chemotherapie mit einer Ganzabdomenbestrahlung von  $40$  Gy eine 5-Jahres-Progressionsfreiheitsrate von  $29,3\%$  erzielt, ohne weitere Konsolidierungstherapie dagegen nur von  $12,2\%$  ( $p = 0,01$ ) [19].

Sehr gute Ergebnisse erreichten auch Dinniwell et al. [20] bei 29 Patientinnen mit einer Ganzabdomenbestrahlung von  $23$  Gy und einer Aufsättigung des Beckens auf  $45$  Gy: Die 4-Jahresrate für krank-

heitsfreies Überleben betrug 57 % bei einem Gesamtüberleben von 92 % [20].

Eine französische Arbeitsgruppe konnte an 106 Stadium-III-Patientinnen nach Debulkingoperation und Cisplatin-Chemotherapie bei residualen Krankheitsresten < 1 cm in der Second-look-Laparotomie durch die AB und Beckenbestrahlung  $\pm$  12 Gy Dosis an den paraortalen Lymphknoten nach 5 Jahren ein overall survival von 53 % erreichen, bei allerdings schwerer intestinaler Toxizität bei 28 % der Patientinnen [21].

Wesentliche Verbesserungen in Bezug auf die nach Operation und Chemotherapie erhöhte Hämatotoxizität und die nicht unbeträchtliche gastrointestinale Toxizität lassen sich durch moderne strahlentherapeutische Techniken bei der GAB erreichen und zwar mit intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT), z. B. in Form der Arc-Therapie, und mit der Tomotherapie. Dies beweisen die ersten Resultate mit IMRT durch *Duthoy et al.* [22] und *Rochet et al.* aus Heidelberg [23] mit IMRT und Tomotherapie. Hier konnte die Grad-III-Toxizität am Darm erheblich reduziert werden, mit Tomotherapie konnten *Jamema et al.* [24] bei sehr günstiger homogener Dosisverteilung die Durchschnittsdosis an den Nieren auf  $9,6 \pm 1,2$  Gy, an der Leber auf  $17 \pm 2,7$  Gy und am Knochenmark auf  $22 \pm 1,4$  Gy reduzieren. Entsprechend konnten auch *Mahantshetti et al.* 2010 mit Tomotherapie eine günstigere Dosisverteilung nachweisen als mit Fixed-beam-IMRT [25]. In der dortigen Klinik wurden auch mit dieser Therapie erste Erfahrungen in der Konsolidierungstherapie fortgeschrittener Ovarialkarzinome gewonnen [26]. In Heidelberg läuft derzeit die monozentrische Phase-II-Studie OVAR-IMRT-02 bei 37 Patientinnen zur Konsolidierungstherapie bei FIGO-III-Patientinnen [27].

Interessant, wenngleich auch sicherlich noch nicht allgemein einsetzbar, ist die Einzeitganzabdomenbestrahlung als Konsolidierungstherapie nach negativer Second-look-Operation von *Debby et al.* [28]. Mit 8 Gy als Einzeitdosis wurde bei 32 pCR-Patientinnen eine aktuarielle 10-Jahres-Überlebensrate von 63 % erzielt.

Einen Sonderfall stellen möglicherweise laut einer großen, 2008 von *Chan et al.* publizierten SEER-Zusammenstellung, aggressivere Klarzellkarzinome dar [29]. In einer retrospektiven Studie in British Columbia wurde im Stadium IC (nicht nur durch Ruptur definiert) und II durch zusätzliche

Radiotherapie nach Carboplatin/Taxoltherapie ein um 20 % höheres DFS erzielt [30].

Zur Frage der *Salvage-Radiotherapie* bei Persistenz von Tumorgewebe nach Operation und Chemotherapie liegen vier nicht randomisierte Studien vor, die keine sichere Aussage zur Wertigkeit dieser Methode treffen lassen, auch wenn zum Teil günstige Langzeiteffekte berichtet wurden [31, 32]. Die Ergebnisse sind eindeutig besser, wenn nur mikroskopisches Resttumorgewebe vorlag; *Dowdy et al.* [33] erreichten dann eine 5-Jahres-Progressionsfreiheitsrate von 41 % bei einem medianen Follow-up von 98 Monaten.

### Palliative perkutane Strahlentherapie

Umschriebene Rezidive, besonders im Becken, können eine Indikation zur palliativen Strahlentherapie darstellen. Bei etwa 70 % der Patientinnen kann ein Ansprechen der Tumoren, vor allem hinsichtlich Schmerzen, Blutungen und neurologischer Symptome erwartet werden. So haben *Tinger et al.* [34] bei 28 % eine komplette, bei weiteren 45 % eine partielle Symptomkontrolle erzielt. 16 % blieben unverändert, nur 11 % waren progredient. Selbst bei chemotherapieresistenter peritonealer bulky disease konnten 2011 mit IMRT-Arc-Therapie des ganzen Abdomens gute palliative Resultate erzielt werden. Außer bei Vorliegen von Aszites wurde nach vollständiger Therapie eine komplette Symptombefreiheit erreicht, die median 37 Wochen anhielt, speziell auch im Hinblick auf (Sub-)Obstruktionen [35].

Speziell bei nodalen und umschriebenen nicht nodalen Rezidiven wurde in einer retrospektiven koreanischen Studie von 2011 [36] mit Radiotherapie eine höhere Responderate als mit Chemotherapie beschrieben (64 % vs. 17 %;  $p = 0,003$ ).

Je nach Einschätzung der weiteren Prognose kann eine konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung durchgeführt werden oder, wie in einer prospektiven Phase-I/II-Studie an 16 Patientinnen mit chemotherapieresistenter Ovarialkarzinom [37] beschrieben wurde, eine GAB mit einer Einzeldosis von 7 Gy oder  $2 \times 3$  Gy an einem Tag. Insbesondere bei Patientinnen mit zu erwartender kurzer Überlebenszeit kann die hypofraktionierte Strahlentherapie eine effektive, wenig belastende, gute palliative Effekte erzielende Methode sein.

Hochpräzisionsradiochirurgie kann bei Beckenrezidiven auch nach früherer Bestrahlung noch gute palliative Ergebnisse erzielen [38], ebenso wie bei Hirnmetastasen [39].

### Intraoperative Strahlentherapie

Die intraoperative Strahlentherapie (IORT) kann bei Rezidiven insbesondere im Beckenbereich zum Einsatz kommen, bei denen eine vollständige Resektion schwierig oder unwahrscheinlich ist. Durch die IORT kann lokal eine hohe Einzeldosis von 12–15 Gy auf die Tumorregion unter Schonung strahlenempfindlicher Organe wie Dünn- oder Dickdarm appliziert werden. In der Mehrzahl der Fälle wird die IORT mit einer postoperativen perkutanen Strahlentherapie kombiniert, deren Gesamtdosis meist im Bereich von 40–45 Gy in täglichen Dosen von 1,8–2 Gy liegt. Die IORT kann entweder mittels Elektronen eines Linearbeschleunigers [40,41] oder als HDR-Brachytherapie mit Ir-192 in Afterloadingtechnik erfolgen. Bei der Brachytherapie werden sogenannte Flabs (1 cm dicke Kunststoffkissen unterschiedlicher Größe) in das Tumorbett eingelegt, in die Kunststoffnadeln in Abständen von z. B. 1 cm eingebracht werden. Die Nadeln werden anschließend mit der Strahlenquelle belegt.

Randomisierte Studien mit einem Vergleich alleiniger postoperativer Strahlentherapie versus IORT und postoperative Strahlentherapie existieren nicht.

### Intraperitoneale Radionuklidtherapie

Ähnlich wie die regionale Chemotherapie (siehe Kapitel „Systemische Primärtherapie“) wird auch die intraperitoneale oder intrapleurale Instillation von Radionukliden (vor allem P-32) mehr und mehr verlassen. Gründe hierfür sind die geringe Reichweite der Strahlung im Gewebe (2–4 mm) und die nur schwer berechenbare und häufig inadäquate Dosisverteilung. In der randomisierten GOG-Studie [42] bei Ovarialkarzinompatientinnen mit frühen Stadien, aber hohen Risiken, zeigte die intraperitoneale 32-Phosphor-Therapie gegenüber Cyclophosphamid und Cisplatin in der Adjuvanzsituation leichte, wenn auch nicht statistisch signifikante Nachteile bezüglich der Rezidivrate. In einer rando-

misierten Studie an 202 Patientinnen im Stadium FIGO III erbrachte die intraperitoneale Applikation von 15 mCi P-32 in der adjuvanten Situation nach negativer Second-look-Laparotomie keinen Vorteil im direkten Vergleich zu keiner weiteren Therapie [43]. Die Rezidivrate betrug im Beobachtungszeitraum von median 63 Monaten 65 bzw. 64 %.

Keine wesentlichen Fortschritte erzielte bisher die Therapie mit Radionuklid-Antikörpern (Radioimmunotherapie), z. B. in einer Phase-III-Studie mit  $^{90}\text{Y}$ -muHMFG 1 [44] oder mit  $^{211}\text{At}$ -MX 35 F (ab<sup>7</sup>) 2 in einer Phase-I-Studie [45]. Bei der letztgenannten RIT könnte eine prätherapeutische Sensibilitätstestung möglicherweise hilfreich werden [46].

### Nichtepitheliale Ovarialtumoren

#### *Dysgerminome*

Dysgerminome sind grundsätzlich sehr strahlensensible Tumoren, deren adjuvante Therapie analog dem Seminom des Hodens eine Dosis von nur 20 Gy erfordert. Wenn im Stadium IA2 und/oder bei Vorliegen von postoperativen Tumorresten nach unilateraler Adnexektomie zur Erhaltung der Fertilität eine Chemotherapie nicht durchgeführt werden kann oder abgelehnt wird, kann mit guten Resultaten bezüglich der Fertilität und der Überlebensrate eine adjuvante Radiotherapie der ipsilateralen Iliaca-communis-LK und der paraaortalen, evtl. auch der mediastinalen LK vorgenommen werden [47, 48]. Bei den seltenen lokalisierten Rezidiven nach Operation ± Chemotherapie bietet die Radiotherapie gute Erfolgchancen.

#### *Granulosazelltumoren*

Die Rolle der adjuvanten Therapie bei den seltenen Granulosazelltumoren ist nicht eindeutig geklärt. In einer 2011 publizierten retrospektiven Auswertung von 103 Patientinnen des Princess Margaret Hospital University Health Network [49] betrug das mediane DFS 251 Monate bei den Patientinnen, die adjuvante Radiotherapie erhalten hatten, gegenüber 112 Monaten bei den Patientinnen ohne RT ( $p = 0,02$ ). Auch in der Multivariatanalyse war adjuvante RT ein signifikant positiver prognostischer Faktor ( $p = 0,04$ ). Wolf et al. vom MDAH [50] sahen bei Patientinnen mit persistierenden oder rezidivierenden Granulosa-

zelltumoren nach RT z. T. langdauernde Remissionen. Eine randomisierte Vergleichsstudie adjuvante Chemotherapie (z. B. BEP-Schema) vs. adjuvante WAB-RT steht aus.

## Literatur

- 1 Thomas GM (1994) Radiotherapy in early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 55: 573–579
- 2 Redman CWE, Mould J, Warwick J et al (1993) West Midlands Epithelial ovarian cancer adjuvant therapy. *Clin Oncol* 5: 1–5
- 3 Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM et al (1992) Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphor or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 69: 741–749
- 4 Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H (2003) Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 13: 395–404
- 5 Hepp R, Baeza MR, Olfos P et al (2002) Adjuvant whole abdominal radiotherapy in epithelial cancer of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 360–365
- 6 Mosalaei A, Kazerooni T (2008) Results of post-operative abdomino-pelvic radiotherapy in intermediate- and high-risk epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Cancer Care* 17: 371–376
- 7 Fyles A, Bolis G, Ferraris C et al (1997) Is abdomino-pelvic radiation therapy the optimal treatment for completely resected stage I and II high risk ovarian cancer? *Eur J Cancer* 33: 12–19
- 8 Lindner H, Willich N, Atzinger A (1990) Primary adjuvant whole abdominal irradiation in ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1203–1206
- 9 Sedlacek TV, Spyropoulos P, Cifaldi R et al (1997) Whole-abdomen radiation therapy as salvage treatment for epithelial ovarian carcinoma. *Cancer J Sci Am*: 358–363
- 10 Nagai J, Inamine M, Hirakawa M et al (2007) Postoperative whole abdominal radiotherapy in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Gyn Oncol* 107: 469–473
- 11 Baeyens L, Amat S, Vanden Houte K et al (2008) Small cell carcinoma of the ovary successfully treated with radiotherapy only after surgery: Case report. *Eur J Gynec Oncol* 29: 535–537
- 12 Engelen MJA, Snel BJ, Schaapveld M et al (2009) Long term morbidity of adjuvant whole abdominal radiotherapy (WART) or chemotherapy for early stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 45: 1193–1200
- 13 Fyles AW, Thomas GM, Pintilie M et al (1998) A randomized study of two doses of abdominopelvic radiation therapy for patients with optimally debulked stage I, II and III ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 543–549
- 14 Firat S, Murray K, Erickson B (2003) High-dose whole abdominal and pelvic irradiation for treatment of ovarian carcinoma: long-term toxicity and outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 201–207
- 15 Lambert HE, Rustin GJS, Gregory WM et al (1993) A randomized trial comparing single-agent carboplatin with carboplatin followed by radiotherapy for advanced ovarian cancer: A North Thames ovary group study. *J Clin Oncol* 11: 440–448
- 16 Lawton F, Luesley D, Blackledge G et al (1990) A randomized trial comparing whole abdominal radiotherapy with chemotherapy following cisplatin cytoreduction in epithelial ovarian cancer. West Midlands Ovarian Cancer Group Trial II. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2: 4–9
- 17 Pickel H, Lahousen M, Petru E et al (1999) Consolidation radiotherapy after carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 72: 215–219
- 18 Sorbe B (2003) Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 13: 278–286
- 19 Einhorn N, Lundell M, Nilsson B et al (1999) Is there place for radiotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer? *Radiother Oncol* 53: 213–218
- 20 Dinniwell R, Lock M, Pintilie M et al (2005) Consolidative abdomino-pelvic radiotherapy after surgery and carboplatin/paclitaxel chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 104–110
- 21 Petit T, Yelten M, d’Hombres A et al (2007) Long-term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy. *Gynecol Oncol* 104: 104–108
- 22 Duthoy W, de Gerssem W, Vergote K et al (2005) Whole abdomino-pelvic radiotherapy (WAPRT) using intensity-modulated arc therapy (IMAT): first clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 1019–1032
- 23 Rochet N, Sterzing F, Jensen AD et al (2010) Intensity-modulated whole abdominal radiotherapy after surgery and carboplatin/taxane chemotherapy for advanced ovarian cancer: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 1382–1389
- 24 Jamema S V, Mahantshetty U, Goel V et al (2009) Treatment planning of epithelial ovarian cancers using helical tomotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 10: 96–104
- 25 Mahantshetty U, Jamema S, Engineer R et al (2010) Whole abdomen radiation therapy in ovarian cancers: a comparison between fixed beam and volumetric arc based intensity modulation. *Radiat Oncol*. 5: 106
- 26 Mahantshetty U, Shankar S, Engineer R et al (2012) Whole abdominal radiation using helical tomotherapy-based intensity-modulated radiotherapy: a potential for consolidation therapy in adequately treated locally

- advanced epithelial ovarian cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24: 457–458
- 27 Rochet N, Kieser M, Sterzing F et al (2011) Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III – The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer* 11: 41–48
- 28 Debby A, Levy T, Hayat H et al (2004) Whole abdomen, single-dose consolidation radiotherapy in patients with pathologically confirmed complete remission of advanced ovarian epithelial carcinoma: long term survival analysis. *Int J Gynaecol Cancer* 14: 794–798
- 29 ChanJK, Teoh D, Hu LM et al (2008) Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 109: 370–376
- 30 Hoskins PJ, Le N, Gilks B et al (2012) Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J Clin Oncol* 30: 1656–1662
- 31 Cmelak AJ, Kapp DS (1997) Long term survival with whole abdominopelvic irradiation in platinumrefractory persistent of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 65: 453–460
- 32 Fujiwara K, Suzuki S, Yoden E et al (2002) Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 12: 250–256
- 33 Dowdy SC, Metzinger DS, Gebhart JB et al (2005) Salvage whole-abdominal radiation therapy after second-look laparotomy or secondary debulking surgery patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 96: 389–394
- 34 Tinger A, Waldron T, Peluso N et al (2001) Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 1256–1263
- 35 De Meerleer G, Vandercastele R, Ost P et al (2011) Whole abdominopelvic radiotherapy using intensity-modulated arc therapy in the palliative treatment of chemotherapy-resistant ovarian cancer with bulky peritoneal disease: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 775–781
- 36 Lee M, Kim SW, Lee SH et al (2011) Comparison of the efficacy and toxicity between radiotherapy and chemotherapy in nodal and isolated nonnodal recurrence of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 21: 1032–1039
- 37 Faul C, Gerszten K, Edward R et al (2000) A phase I/II study of hypofractionated whole abdominal radiation therapy in patients with chemoresistant ovarian carcinoma: Karnofsky score determines treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 749–754
- 38 Kunos C, Chen W, DeBernardo R et al (2009) Stereotactic body radiosurgery for pelvic relapse of gynecologic malignancies. *Techn Cancer Res Treat* 8: 393–400
- 39 Ogino A, Hirai T, Fukushima T et al (2012) Gamma knife surgery for brain metastases from ovarian cancer. *Acta Neurochir (Wien)* 154: 1669–1677
- 40 Berney BM, Petersen IA, Dowdy SC et al (2011) Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) in the management of recurrent ovarian malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 21: 1225–1231
- 41 Gao Y, Liu Z, Chen X et al (2011) Intraoperative radiotherapy electron boost in advanced and recurrent epithelial ovarian carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 11: 439
- 42 Young RC, Dradi MF, Nieberg RK et al (2003) Adjuvant treatment for early ovarian cancer: randomised phase III trial of intraperitoneal 32 P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin – Gynaecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 21: 4350–4355
- 43 Varia MA, Stehman FB, Bundy BN et al, Gynecologic Oncology Group (2003) Intraperitoneal radioactive phosphorus (32P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 21: 2849–2855
- 44 Verheijen RH, Massiger LF, Benigno BB et al (2006) Phase-III-trial of intraperitoneal therapy with Y-90-labeled HMF1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J Clin Oncol* 24: 571–578
- 45 Andersson H, Cederkrantz E, Bäck T et al (2009) Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: Pharmacokinetics and dosimetry of 211 At-MX 35 F (ab')<sub>2</sub> – a phase I study. *J Nucl Med* 50: 1153–1160
- 46 Elgqvist J, Johansson BR, Partheen K et al (2010) Tumor cure probability during alpha-RIT of ovarian cancer with different radiation sensitivity. *Anticancer Res* 30: 2545–2551
- 47 Buskirk SJ, Schray MF, Podratz KC et al (1987) Ovarian dysgerminoma: a retrospective analysis of results of treatment, sites of treatment failure, and radiosensitivity. *Mayo Clin Proc* 62: 1149–1157
- 48 Teinturier C, Gelez J, Flamant F et al (1994) Pure dysgerminoma of the ovary in childhood: treatment results and sequelae. *Med Pediatr Oncol* 23: 1–7
- 49 Hauspy J, Beiner ME, Harley I et al (2011) Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 770–774
- 50 Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ et al (1999) Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 73: 35–41

## Borderlinetumoren

*P. Dettmar, S. Anthuber, S. Avril, C. Höß, D. Mayr, C. Kern, B. Schmalfeldt, E. Schmöckel*

Von allen epithelialen Tumoren des Ovars sind nicht invasive Formen mit zytologischen Atypien bekannt, diese werden als Borderlinetumoren (Synonyme: LMP (low malignant potential)-Tumor, atypisch proliferierender Tumor) bezeichnet. Etwa 10–20 % der epithelialen Ovarialtumoren sind Borderlinetumoren [1] (siehe auch Kapitel „Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren“).

### Histologie

Intraovarielle, zumeist zystische Tumoren und Tumoren auf der Ovaroberfläche, deren Epithel im Unterschied zu den Adenomen deutliche vermehrte Zellproliferationen und -atypien sowie höhere architekturelle Komplexität (Mehrrichtigkeit, mikropapilläre Strukturen, gering- bis mittelgradige Kernatypien, vermehrte Mitosen) aufweist. Da diese Veränderungen, vor allem bei muzinösen Läsionen, z. T. nur fokal entwickelt sein können, sollten in der Regel pro 1 cm Tumordurchmesser eine Gewebeprobe und ab 10 cm Tumordurchmesser zwei Gewebeproben pro 1 cm histologisch untersucht werden. Das mikroskopisch wichtigste, im Einzelfall allerdings nicht immer eindeutig beurteilbare Kriterium eines Borderlinetumors ist die fehlende destruktive Stromainvasion.

Wie bei Adenomen und Karzinomen des Ovars sind auch bei Borderlinetumoren seröse (50 %) und muzinöse (intestinale und endozervikale Typen) Differenzierungen (46 %) der Tumorzellen am häufigsten. Bei den muzinösen Borderlinetumoren tritt am häufigsten der intestinale Subtyp (85 %) neben dem selteneren endozervikalen Typ (15 %) auf [2].

30–50 % der serösen Borderlinetumoren, etwa 5 % der muzinösen Borderlinetumoren vom intestinalen Typ und bis 40 % der muzinösen Borderlinetumoren vom endozervikalen Typ sind bilateral [3, 4].

In 10–15 % der serösen Borderlinetumoren des Ovars können vereinzelt Tumorzellen oder Zellgruppen im Tumorstroma gefunden werden. Wenn keines dieser Areale größer als 10 mm<sup>2</sup> ist, wird die Läsion als Mikroinvasion definiert. Bei größeren Invasionsherden liegt definitionsgemäß ein hoch differenziertes seröses Karzinom vor. Die Datenlage zur prognostischen Relevanz der Mikroinvasion ist nicht ganz einheitlich.

Bei etwa 20–30 % der serösen Borderlinetumoren des Ovars finden sich zum Zeitpunkt der Operation mikroskopische oder kleine makroskopische extraovarielle Herde im Peritoneum und im Netz, sogenannte Implantate [4, 5]. Bei etwa 20 % der serösen Borderlinetumoren können Implantate auch in Lymphknoten des Beckens und paraaortal nachgewiesen werden und haben keinen prognostischen Einfluss auf das Rezidivrisiko oder das Gesamtüberleben [6]. Die Frage, ob es sich bei den Implantaten um direkte Absiedlungen des primären Borderlinetumors handelt oder ob diese Herde Ausdruck einer multifokalen Tumorentstehung sind, ist nicht abschließend geklärt. Möglicherweise existieren beide pathogenetischen Wege nebeneinander [7–9].

Bei muzinösen Borderlinetumoren werden extraovarielle Implantate nahezu ausschließlich beim endozervikalen Typ (in etwa 20 %) gefunden.

Bei muzinösen Ovarialtumoren vom intestinalen Typ wird in bis zu 17 % der Fälle synchron ein Pseudomyxoma peritonei gefunden. Klinische und mole-

kulargenetische Erkenntnisse der letzten Jahre lassen allerdings den Schluss zu, dass es sich bei diesen Fällen nahezu ausschließlich um metastatische Tumorerkrankungen handelt, deren häufigste Ursache eine muzinöse Neoplasie der Appendix ist [3].

### Molekularbiologie

Die ovariellen Borderlinetumoren zeigen ähnliche molekulare und genetische Aberrationen wie die hochdifferenzierten Ovarialkarzinome und in manchen Fällen liegt möglicherweise eine kontinuierliche Tumorprogression von Adenom über Borderlinetumor zum hochdifferenzierten Karzinom vor. Etwa 30 % der serösen Borderlinetumoren weisen KRAS-Mutationen auf und weitere 30 % BRAF-Mutationen. Die muzinösen Borderlinetumoren zeigen in etwa 60 % der Fälle KRAS-(aber keine BRAF-)Mutationen [10, 11]. Im Gegensatz dazu kommen p53-Mutationen praktisch nie bei Borderlinetumoren, sondern fast ausschließlich bei schlecht differenzierten serösen Ovarialkarzinomen vor, die nach dem Modell der dualen Karzinogenese einem separaten Pathogeneseweg folgen [5, 10, 11].

Für die muzinösen Neoplasien wird aufgrund molekulargenetischer Beobachtungen eine Sequenz: Adenom – Borderlinetumor – Karzinom angenommen [4]. Aktuelle Untersuchungen zeigen auch eine relativ hohe Amplifikationsrate von HER2 sowohl in muzinösen Karzinomen als auch muzinösen Borderlinetumoren, die mit einer immunhistochemisch nachweisbaren HER2-Überexpression einhergeht [12, 13].

### Klinik

Das mittlere Erkrankungsalter von Patientinnen mit Borderlinetumoren liegt mit ca. 50 Jahren unter dem von Ovarialkarzinomen (ca. 60 Jahre) und bis zu ein Viertel der Patientinnen ist bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre. Entsprechend ist die Frage des Fertilitätsverlusts von größerer Bedeutung und steht in Abwägung zur onkologischen Sicherheit. Borderlinetumoren werden im Vergleich zu Ovarialkarzinomen häufig in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert (75 % gegenüber 10 % FIGO-Stadium I). Die klinische Symptomatik und Bildgebung lassen häufig keine sichere Unterscheidung

von benignen Zystadenomen einerseits oder malignen Ovarialkarzinomen andererseits zu. Das operative Vorgehen erfolgt daher oft explorativ und kann bei unklarer intraoperativer Schnellschnittdiagnose ein zweizeitiges Vorgehen mit späterem Re-Staging erfordern.

### Prognose

Die Abgrenzung der Borderlinetumoren als Sondergruppe wird durch die im Vergleich mit den invasiven Karzinomen deutlich bessere Prognose gerechtfertigt [6, 14]. Die 10- und 20-Jahres-Überlebensraten (für alle Tumorstadien) betragen etwa 95 % und 89 %.

Einen ungünstigeren Verlauf haben die seltenen Fälle, bei denen in den Implantaten ein infiltrierendes Wachstumsverhalten wie bei einem invasiven Karzinom vorliegt (sog. invasive Implantate). In den meisten Studien war das Auftreten von invasiven Implantaten mit einer erhöhten Rezidivrate und einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert [5, 6, 8]. In einer großen Metaanalyse von mehr als 4000 Borderlinetumoren war die Überlebensrate nach 7 Jahren Follow-up 95 % für Patientinnen mit nicht invasiven Implantaten verglichen mit 66 % für invasive Implantate [6]. Daher ist die Beurteilung der peritonealen Implantate der wesentliche prognostische Faktor bei Patientinnen mit Stadium III.

Die bis heute größte Multicenterstudie von Borderlinetumoren (n = 950), die ROBOT-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), hat als wesentliche Prognosefaktoren sowohl operationsabhängige Faktoren (Organerhalt und Staging-Qualität) wie auch tumorabhängige Faktoren (FIGO-Stadium und Implantate) identifiziert [15]. Ein höheres FIGO-Stadium war in dieser Studie fast immer durch das Vorliegen peritonealer Implantate (selten Lymphknotenimplantate) bedingt und ging mit einem höheren Rezidivrisiko einher. Außerdem waren ein inkomplettes Staging (zum Staging siehe Abschnitt „Operative Therapie“) wie auch ein fertilitätsershaltendes oder organerhaltendes Vorgehen (unilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Zystektomie) mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert. Beides hatte jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Für eine abschließende Beurteilung muss jedoch ein längeres Follow-up abgewartet werden. Die Rate an maligner Transforma-

tion, d. h. das Auftreten eines Rezidivs in Form eines invasiven Karzinoms, betrug 2,3 % bezogen auf alle Borderlinetumoren. Risikofaktoren für die maligne Transformation konnten in dieser Studie nicht identifiziert werden [15]. Die Abgrenzung der serösen Borderlinetumoren mit einem überwiegend mikropapillären Baumuster als hoch differenzierte „mikropapilläre seröse Karzinome (MPSC)“ [8] hat sich bislang nicht durchgesetzt und auch nicht Eingang in die aktuelle WHO-Klassifikation gefunden (siehe auch Kapitel „Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren“).

Die Datenlage zur prognostischen Relevanz von mikropapillärem Wachstum oder Mikroinvasion ist nicht ganz einheitlich. In einer Metaanalyse [15] waren beide Faktoren mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert, wobei jedoch nicht dokumentiert ist, wie viele dieser Fälle gleichzeitig invasive Implantate aufwiesen. Andere Studien fanden hingegen keine Assoziation mit Rezidivrate oder Überleben [16–18]. Sowohl für das mikropapilläre Wachstumsmuster wie auch für die Mikroinvasion konnte in der bisher größten multizentrischen Studie an 950 Borderlinetumoren keine prognostische Relevanz nachgewiesen werden [15]. Für die Praxis gilt aktuell, dass ein mikropapilläres Wachstum oder Mikroinvasion in der histopathologischen Diagnose vermerkt werden sollen, eine Konsequenz für das klinische Vorgehen entsteht dadurch jedoch nicht.

### Operative Therapie

Die Therapie der Borderlinetumoren besteht in der Operation mit dem Ziel der Entfernung allen sichtbaren Tumorgewebes (siehe auch Kapitel „Operative Primärtherapie“).

Das Staging beinhaltet die Exploration der gesamten Abdominalhöhle einschließlich der Zwerchfellkuppeln. Bei abgeschlossener Familienplanung erfolgt die Adnektomie beidseits mit hoher Resektion der Ovarialgefäßbündel. Im Rahmen eines adäquaten Stagings sind die Omentektomie, die Entnahme von Biopsien vom Peritoneum des Douglas-Raums, der Harnblase, der parakolischen Rinnen und von allen suspekten Herden sowie die Entnahme einer Spülzytologie erforderlich. Von den Zwerchfellkuppeln werden Abstriche zur zytologischen Untersuchung entnommen. Die Appendektomie ist bei muzinösen Tumoren vom intestinalen

Typ zum Ausschluss eines primären muzinösen Tumors der Appendix indiziert, der oftmals die weitere Therapie und Prognose bestimmt.

Eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie im Stadium I wird bei palpatorisch unauffälligem Befund nicht empfohlen. Bei serösen Borderlinetumoren wurde zwar in 20–30 % der Fälle eine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen, diese scheint jedoch keinen Einfluss auf die Prognose zu haben. In den fortgeschrittenen Stadien FIGO II und III sollte bei vergrößerten Lymphknoten die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden [2, 19, 20].

### Organerhaltendes Vorgehen

Bei jungen Frauen mit Kinderwunsch oder Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion ist ein organerhaltendes Vorgehen möglich. Dabei sollte im Stadium FIGO IA die einseitige Adnektomie auf der Seite des betroffenen Ovars erfolgen. Eine Biopsie des kontralateralen Ovars ist nur bei makroskopischer Auffälligkeit erforderlich. Im Stadium FIGO IB ist die partielle Ovariectomie möglich, wenn der Absetzrand allseits mikroskopisch tumorfrei ist. Voraussetzung für ein organerhaltendes Vorgehen ist in allen Fällen die komplette Resektion des Tumors und das adäquate Staging wie oben beschrieben. Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, dass die Rezidivrate bei einem derartigen organerhaltenden Vorgehen gegenüber der Standardtherapie erhöht ist. Die Rezidivrate liegt bei einseitiger Adnektomie bei etwa 8–15 %, bei alleiniger Zystektomie bei 30 % gegenüber 5–9 % bei beidseitiger Adnektomie [15, 21]. Nach den bisher vorliegenden Daten wird die Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch nicht beeinflusst, sofern das Rezidiv in Form eines Borderlinetumors auftritt und bei Auftreten des Rezidivs die erneute Operation erfolgt [22, 23]. In der ROBOT-Studie lag in 30 % der Rezidive kein Borderlinetumor, sondern ein invasives Karzinom vor, davon wiederum 36 % in Form eines gering differenzierten Karzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensrate der invasiven Rezidive war mit 50 % niedrig [15]. Im Stadium FIGO III wird eine Rezidivrate von 45–56 % im Vergleich zu 14 % beim radikalen Vorgehen beschrieben [21, 24]. In Analogie zu dem Vorgehen beim invasiven Karzinom ist auch bei Borderlinetumoren eine regelmäßige Tumornachsorge erforderlich (siehe

Kapitel „Nachsorge und Rehabilitation“). Nach Abschluss der Familienplanung kann eine Komplettierungsoperation mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie das Rezidivrisiko minimieren, da Rezidive überwiegend im kontralateralen Ovar bzw. Restovar auftreten [15].

### Laparoskopie

In mehreren retrospektiven Studien war das Rezidivrisiko nach laparoskopischem Vorgehen höher als nach Laparotomie. Dies scheint aber weniger durch die Methode als durch das häufiger durchgeführte organerhaltende Vorgehen oder inkomplette Staging bei Laparoskopie bedingt zu sein [25–27]. In der größten hierzu vorliegenden Fallserie, der ROBOT-Studie mit 750 Patientinnen war die Laparoskopie nicht mit einem höheren Rezidivrisiko gegenüber der Laparotomie assoziiert [15].

### Schnellschnittdiagnose

Die sichere Beurteilung eines Borderlinetumors im Schnellschnitt kann insbesondere bei großen Tumoren und beim muzinösen Typ schwierig sein. In diesen Fällen sollte ggf. das operative Vorgehen zweizeitig erfolgen. Zur sicheren Abgrenzung invasiver Implantate von nicht invasiven Implantaten und zur Einstufung einer Mikroinvasion kann das Einholen einer Zweitmeinung sinnvoll sein.

### Adjuvante Therapie

Patientinnen im Stadium FIGO I und II profitieren nicht von einer adjuvanten Radio- oder Chemotherapie (NIH Consensus) [28]. Im Stadium FIGO III ist ebenfalls bei vollständiger Tumorresektion der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nicht belegt [29]. Von einigen Autoren konnte allerdings ein Ansprechen auf Chemotherapie bei Vorliegen von invasiven Implantaten nachgewiesen werden. Wird eine Chemotherapie indiziert, sollte diese in Anlehnung an die Empfehlungen beim invasiven Karzinom erfolgen [2, 19].

### Rezidivtherapie

Bei Auftreten eines Rezidivs ist die erneute chirurgische Resektion allen Tumorgewebes die Therapie der Wahl. In Abhängigkeit von der Tumorbiologie, vom rezidivfreien Intervall und der residuellen Tumorlast kann insbesondere bei invasiven Rezidiven eine zusätzliche Chemotherapie in Anlehnung an das Vorgehen beim invasiven Karzinom angezeigt sein, auch wenn der Nutzen einer Chemotherapie in der Rezidivsituation bisher nicht in kontrollierten Studien überprüft wurde.

### Literatur

- 1 Seidman JD, Russel P, Kurman RJ (2002) Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ (ed) Blaustein's pathology of the female genital tract. Springer, Berlin, pp 791–904
- 2 Seidman JD, Soslow RA, Vang R et al (2004) Borderline ovarian tumors: Diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images *Hum Pathol* 35: 918–933
- 3 Tavassoli FA, Devilee P (eds) (2003) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon
- 4 Prat J (2009) Ovarian serous and mucinous epithelial-stromal tumors in Robboy's Pathology of the female reproductive tract. Robboy SJ, Mutter GM, Prat J et al (eds). Churchill Livingstone
- 5 Bell DA, Weinstock MA, Scully RE (1988) Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 62: 2212–2222
- 6 Seidman JD, Russel P, Kurman RJ (2000) Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 31: 539–557
- 7 Kurman RJ, Trimble C (1993) The behaviour of serous tumors of low malignant potential: Are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 12: 120–127
- 8 Seidman JD, Kurman RJ (1996) Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 20: 1331–1345
- 9 Kempson RL, Hendrickson MR (2000) Ovarian serous borderline tumors: the citadel defended. *Hum Pathol* 31: 525–526
- 10 Stähler A, Diebold J (2007) Molekularpathologie der epithelialen Ovarialneoplasien: Von der Phänotyp-Genotyp-Korrelation zu neuen Ansatzpunkten in Diagnostik und Therapie. *Pathologie* 28(3): 180–186
- 11 Shih I, Kurman RJ (2005) Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new inside and old challenges. *Clin Cancer Res* 11: 7273–7279

- 12 Lin WL, Kuo WH, Chen FL et al (2011) Identification of the Coexisting HER2 gene amplification and novel mutations in the HER2 protein-overexpressed mucinous epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 18: 2388–2394
- 13 McAlpine JN, Wiegand KC, Vang R et al (2009) HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *MBC Cancer* 9: 433
- 14 Suh-Burgmann E (2006) Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol Oncol* 103: 841–847
- 15 duBois A, Ewald-Rieger N, de Gregorio N et al (2013) Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *European J Cancer* 49: 1905–1914
- 16 Prat J, De Nictolis M (2002) Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 26(9): 1111–1128. Epub 2002/09/10
- 17 Ronnett B, Kajdacsy-Balla, A, Gilks CB et al (2004) Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 35(8): 949–960
- 18 McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA (2006) Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Am J Surg Pathol* 30(10): 1209–1221. Epub 2006/09/27
- 19 Trope CG, Kristensen G, Makar A (2000) Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 19: 69–75
- 20 Bell DA, Longacre TA, Prat J et al (2004) Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 35(8): 934–948
- 21 Du Bois A, Ewald-Riegler N, Du Bois O et al (2009) Borderline Tumoren des Ovars: eine systematische Übersicht. *Geburtshilf Frauenheilk* 69: 807–833
- 22 Zanetti G, Rota S, Chiari et al (2001) Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma. A prospective study. *J Clin Oncol* 19: 2658–2664
- 23 Donnez J, Munschke A, Berliere M et al (2003) Safety of conservative management and fertility outcome in women with borderline tumors of the ovary. *Fertility and Sterility* 79: 1216–1221
- 24 Uzan C, Kane A, Rey A et al (2010) Outcomes after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 21 (1): 55–60
- 25 Maneo A, Vignali M, Chiari S et al (2004) Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 94: 387–392
- 26 Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E et al (2006) Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 101(2): 255–260
- 27 Fauvet R, Boccara J, Dufournet C et al (2005) Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a french multicenter study. *Ann Oncol* 16(3): 403–410
- 28 National Cancer Institute (2003) Ovarian low malignant potential tumors: Treatment. Health professional version. [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarian-low-malignant-potential/](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarian-low-malignant-potential/)
- 29 Lackman F, Carey MS, Kirk ME et al (2003) Surgery as sole treatment for serous borderline tumors of the ovary with non-invasive implants. *Gynecol Oncol* 90: 407–412

## Keimstrangstromatumoren, maligne Keimzelltumoren und maligne Müller-Mischtumoren

*C. Anthuber, P. Dettmar, J. Engel, D. Mayr, K. Seck, P. Petrides*

### Keimstrangstromatumoren

Ca. 2 % aller malignen Ovarialtumoren sind Keimstrangstromatumoren. Diese heterogene Gruppe entsteht aus den nicht germinativen Zellen des Ovars, also Abkömmlingen des gonadalen Mesenchyms, den Theka- und Leydig-Zellen und Fibroblasten oder Abkömmlingen der Keimstränge, den Sertoli- und Granulosazellen. Diese Tumoren produzieren mit Ausnahme der Fibrome Östrogene. Auch eine Androgenproduktion ist möglich, diese werden meist peripher in Östrogene umgewandelt. Die Tumoren werden im Gegensatz zum Ovarialkarzinom meist früh diagnostiziert, das maligne Potenzial ist gering und die Langzeitprognose günstig.

### Granulosazelltumoren

Etwa 70 % der Keimstrangstromatumoren sind Granulosazelltumoren, sie enthalten nur ovarielle Zelltypen. Sertoli-Zelltumoren enthalten hingegen nur Zellen vom testikulären Typ. Sind Zelltypen aus weiblichen und männlichen Gonaden vorhanden, spricht man von Gynandroblastomen. Man unterscheidet beim Granulosazelltumor aufgrund histopathologischer Kriterien und dem Zeitpunkt des Auftretens den juvenilen (5 %) und adulten (95 %) Typ. Der adulte Typ tritt v. a. im mittleren Lebensabschnitt auf (durchschnittliches Erkrankungsalter 50–54 Jahre), der juvenile Typ bei Kindern oder jungen Frauen [1]. Letzterer ist gekennzeichnet durch eine höhere Proliferationsrate und eine geringere Neigung zu späten Rezidiven. Die Daten im Einzugsgebiet des Tumorregisters München sind mit der internationalen Literatur vergleichbar [2].

### Epidemiologie

Die Inzidenz der Granulosazelltumoren wird mit 0,4–1,7/100 000 angegeben. Nach *Boyce* et al. sind Adipositas und die dadurch bedingte Hyperöstrogenisierung, eine positive Familienanamnese für ein Ovarial- oder Mammakarzinom risikosteigernd, die Einnahme von Kontrazeptiva, Rauchen und Multiparität scheinen risikomindernd für die Tumorentstehung zu sein [3].

### Symptomatik und Diagnostik

Die tumorbedingte Estradiolproduktion (allerdings nur bei ca. 55 %) kann zu Zeichen der Pseudopubertas präcox, sekundärer Amenorrhö, Infertilität, Brustvergrößerung, Galaktorrhö und zu einer Überstimulation des Endometriums führen. Typische Folge ist eine Endometriumhyperplasie, in 10–15 % auch ein Endometriumkarzinom [4]. Bei Androgensekretion sind Virilisierungserscheinungen möglich. Bei endokrinen Funktionsstörungen ist daher immer ein Granulosazelltumor (durch MRT auch ein Nebennierentumor) auszuschließen, insbesondere weil eine verspätete Diagnose die Prognose verschlechtert [5]. Auch chronische oder akute Unterbauchschmerzen sind häufig. Sie können durch die Tumorgöße (durchschnittlich ca. 12 cm), eine Adnextorsion oder eine hämorrhagische Ruptur bedingt sein und den Symptomen einer Extrauterinravivität ähneln.

Klinisch auffällig sind meist große, sonografisch inhomogene, echoreiche, solide oder zystisch-septierte Tumoren. Bei tumorbedingter Estradiolproduktion ist das Endometrium hoch aufgebaut (> 4 mm) und durch Abrasio histologisch abzuklären. Differenzialdiagnostisch ist natürlich auch an

ein primäres Endometriumkarzinom mit Adnexmetastasierung zu denken. Zum Nachweis von Metastasen können (PET)CT und MRT hilfreich sein. Die genaue Diagnose ist aber immer nur histologisch möglich. Gelegentlich ist die histopathologische Abgrenzung zum kleinzelligen Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ schwierig. Die diagnostische Genauigkeit beim Nachweis von Keimstrangstromatumoren könnte in Zukunft durch den Nachweis von Mutationen im FOXL2-Gen erhöht werden. *Shah* et al. konnten bei 97 % aller adulten Granulosazelltumoren eine somatische Punktmutation in diesem Gen nachweisen, hingegen nur bei 10 % des juvenilen Typs und bei 21 % der Thekome. In anderen Keimstrangstromatumoren und anderen Typen von Ovarialmalignomen war diese Mutation nicht nachweisbar [6, 7]. Granulosazelltumoren sind gelegentlich mit dem vererbten Peutz-Jeghers-Syndrom<sup>1</sup> und der multiplen Enchondromatose assoziiert.

#### Tumormarker

Granulosazelltumoren sezernieren meist Estradiol, selten Androgene. Die Bestimmung dieser Hormone kann insbesondere bei den Nachsorgeuntersuchungen hilfreich sein. Die von den Ovarien produzierten Isoformen A und B des Polypeptids Inhibin gelten als zuverlässigere Tumormarker. Beide können bestimmt werden, zuletzt wurde vor allem die Isoform B als besonders repräsentativ für den Krankheitsstatus und geeignet für die Nachsorge eingestuft [8]. Inhibin ist in der Menopause üblicherweise nicht mehr nachweisbar, gelegentlich wird es auch von muzinösen Ovarialkarzinomen gebildet. Auch die in den Granulosazellen des her-

anwachsenden Follikels produzierte sehr spezifische "mullerian inhibiting substance" (MIS) korreliert nach einer kürzlich publizierten Studie mit der Tumorlast [9–11]. Auch MIS ist in der Postmenopause normalerweise nicht mehr nachweisbar. Dieser Tumormarker ist jedoch in den meisten klinischen Einrichtungen derzeit nicht verfügbar.

#### Prognose und prognostische Faktoren

Granulosazelltumoren werden meist im Stadium I diagnostiziert und haben dann eine gute Prognose. Das Tumorstadium nach FIGO ist der entscheidende prognostische Faktor mit 10-Jahres-Überlebensraten von 84–95 % im Stadium I, 50–65 % im Stadium II und 17–33 % im Stadium III und IV. Nach einer 2007 publizierten Studie von *Zhang* et al. haben Patientinnen unter 50 Jahren eine bessere Prognose [12]. Vermutlich sind aber auch die Tumorgroße, die nicht iatrogene Kapselruptur bzw. der Nachweis eines zytologisch positiven Aszites, die residuale Tumormasse, ein hoher mitotischer Index (> 4–10 Mitosen/10 high power fields) der Tumorzellen und das Fehlen von sogenannten Call-Exner-Körperchen wichtige Prognosefaktoren [2, 13, 14].

#### Operative Therapie

Wie bei allen epithelialen Tumoren wird über einen medianen Längsschnitt das Abdomen exploriert. Obligat sind Zytologieentnahme, nach abgeschlossener Familienplanung Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, infragastrische Omentektomie, Peritonealbiopsien von auffälligen Arealen. Die makroskopisch möglichst vollständige Tumorentfernung stellt den stärksten Prognosefaktor dar, selbst Patientinnen in höheren Stadien profitieren von einer vollständigen Tumorresektion. Die systematische pelvine/paraaortale Lymphadenektomie ist wegen der Seltenheit positiver Lymphknoten nicht erforderlich [15–17]. Auch der Wert eines Lymphknoten-Samplings wurde von *Brown* et al. in einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie sehr kritisch gesehen. Sie fanden keinen positiven Lymphknoten bei insgesamt 58 lymphadenektomierten Patientinnen, beim Nachweis eines Tumorrezidivs war nur bei 5 % der Patientinnen ein Lymphknotenbefall nachweisbar [18]. In der Studie von *Thrall* et al. hatte keine der 87 Patientinnen mit V. a. Granulosa- und Sertoli-Leydig-Zelltumor positive Lymphknoten [19].

<sup>1</sup> Peutz-Jeghers-Syndrom: Erbliche Polyposis des Dünndarms; kennzeichnend sind Melaninflecken an den Lippen, in 5–10 % mit Ovarialkarzinom assoziiert.

Die multiple Enchondromatose wird als Entwicklungs- und Ossifikationsstörung angesehen und gilt somit als geschwulstartige Gewebsfehlbildung (tumor-like-lesion). Die Entartungsrate zu sekundären Chondrosarkomen ist hoch. Sonderformen: Ollier'sche Krankheit (bei halbseitiger Form des Chondrombefalles) und das Mafucci-Syndrom bei gleichzeitigem Auftreten multipler kleiner Hämangiome.

Es gibt auch keine klare Evidenz für die Entfernung makroskopisch vergrößerter Lymphknoten. Allerdings sollten diese entfernt werden, insbesondere wenn evtl. ein anderer histologischer Typ des Ovarialmalignoms vermutet wird. Bei noch bestehendem Kinderwunsch ist im Stadium I die unilaterale Adnexektomie ausreichend. Eine Biopsie vom kontralateralen Ovar ist nur bei makroskopischer Auffälligkeit indiziert, ein Tumorbefall findet sich nur bei 2–8 % der Patientinnen. Hingegen ist eine diagnostische Hysteroskopie und Abrasio zum Ausschluss eines begleitenden Endometriumkarzinoms obligat.

### Adjuvante Chemotherapie

Die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie richtet sich nach den genannten prognostischen Faktoren, es gibt jedoch aufgrund der Seltenheit des Tumors keine prospektiven Studien mit hohen Fallzahlen. Zum Teil wurden die Indikationen auch aus pädiatrischen Studien abgeleitet. Demnach sind auch die Empfehlungen sehr uneinheitlich, dies gilt insbesondere für die Stadien Ib–IV. Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks der USA empfehlen eine platinbasierte Chemotherapie ab den Stadien II–IV bzw. bei Vorliegen von Risikofaktoren (z. B. rupturierte Ic-Tumoren). Im Stadium II–IV wurden bislang bessere Überlebenszahlen (DFS) erreicht, jedoch kein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil. Auch die Daten des Tumorregisters München können bislang keinen Benefit für eine Chemotherapie belegen [2].

Platinbasierte Chemotherapien, z. B. das PVB-Schema (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin) [20–23] und das besser verträgliche BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) [22, 24, 25] zeigten in Studien mit kleinen Fallzahlen (< 10 bis max. 57 Pat.) Remissionsraten von über 60 %. Auch die Kombination EP (Etoposid und Cisplatin) hat sich als wirksam erwiesen. Im Rahmen der MAKEI-Protokolle der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPHO) (siehe auch unter „Maligne Keimzelltumoren“) wurde PEI (Etoposid, Cisplatin und Ifosfamid) eingesetzt. CAP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Cisplatin) [22, 26–28] zeigte nur im Einzelfall Remissionen. Taxol wird derzeit untersucht. Zur Kombination Carboplatin/Taxol und anderen Substanzen bzw. -kombinationen liegen noch keine ausreichenden Daten vor.

### Bestrahlung

Granulosazelltumoren gelten als strahlensensibel, allerdings liegen auch zur postoperativen Bestrahlung keine prospektiven Studien vor. Zwei kleine retrospektive Studien und ein Case Report zeigten bei 4 von 8 bzw. 6 von 14 Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung klinisch komplette Remissionen [22, 29, 30]. Andere Studien zeigten allerdings keinen Benefit.

### Rezidivtherapie

Granulosazelltumoren rezidivieren nach durchschnittlich 4–6 Jahren vor allem im kleinen Becken, Rezidive sind oft auch außerhalb des kleinen Beckens lokalisiert (Oberbauch, Leber, Lunge, Knochen). Da auch Spätrezidive bis 40 Jahre nach der Primärtherapie beschrieben sind, wird eine lebenslange Nachsorge mit den derzeit üblichen Zeitintervallen empfohlen, vierteljährlich im Jahr 1 und 2, halbjährlich von Jahr 3–5 und dann jährlich. Die Bestimmung der initial erhöhten Tumormarker (Hormone, Inhibin, MIH) kann hilfreich sein. Apparative Untersuchungen sind nur bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv sinnvoll.

Beim lokal isolierten Rezidiv ist der erneute Versuch eines operativen Tumorbulkings neben der systemischen Therapie insbesondere nach langem krankheitsfreiem Intervall wichtig. Auch eine platinbasierte Chemotherapie und/oder Strahlentherapie sind möglich [31].

Zur antihormonellen Therapie von Granulosazelltumoren liegen nur sehr wenige Daten vor. Sie wurde bei Tumorprogression nach den o. g. Therapieoptionen eingesetzt. Verwendet wurden GnRH-Agonisten (z.B. Goserelin). In Fallberichten werden auch Progesteron, Antiöstrogene (z. B. Tamoxifen) und der monoklonale Antikörper gegen VEGF Bevacizumab beschrieben [32–36]. Die Gynecologic Oncology Group führt zur Bedeutung des Bevacizumabs derzeit eine Phase-II-Studie durch.

### Sertoli-Leydig-Zelltumor

Nur ca. 0,5 % aller Ovarialtumoren sind Sertoli-Leydig-Zelltumoren. 75 % der Fälle treten vor dem 40. Lebensjahr auf, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 25 Jahren. Sie wachsen meist unilateral und

haben einen Durchmesser bis zu 16 cm. Etwa zwei Drittel der Tumoren sind hormonell aktiv. Meist werden Androgene bzw. deren Vorstufen gebildet (17-Hydroxyprogesteron, Testosteron, Androstendion), gelegentlich auch Östrogene, AFP und Inhibin. Die Androgenproduktion kann zu den typischen Zeichen der Virilisierung führen.

### Prognose

Lediglich 2–3 % der Sertoli-Leydig-Zelltumoren sind bei Diagnose extraovariell ausgebreitet, ca. 20 % metastasieren oder rezidivieren. Im Gegensatz zum Granulosazelltumor ist das frühe Rezidiv kennzeichnend für diesen Tumor. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Abhängigkeit vom Stadium bei Erstdiagnose und Differenzierungsgrad bei 70–90 %.

### Therapie

Die Operation entspricht der des Granulosazelltumors. Auch hier ist ein Fertilitätserhalt im frühen Stadium möglich. Ein präzises chirurgisches Staging ist erforderlich. Lymphknotenmetastasen sind sehr selten. Eine systemische Therapie scheint bei schlechter Differenzierung oder heterologen Elementen indiziert zu sein. Trotz mangelhafter Datenglage ist, wie auch beim Nachweis von Rezidiv oder Metastasen, eine platinbasierte Chemotherapie zu erwägen.

### *Weitere seltene Keimstrangstromatomen*

#### Reine Sertoli-Tumoren

Reine Sertoli-Tumoren sind sehr seltene, meist benigne Tumoren, die meist um das 40. Lebensjahr auftreten und Androgene (bzw. deren Vorstufen) und Östrogene produzieren. Das klinische Bild ist abhängig von der Art der Hormonproduktion. Die reinen Sertoli-Tumoren können auch Renin produzieren, typische Folge sind dann eine therapierefraktäre Hypertension und Hypokaliämie. Weniger als 20 % der Sertoli-Tumoren haben malignes Potenzial (extraovarielle Ausbreitung, Rezidivneigung, Metastasierung). Die Therapie entspricht der des Granulosazelltumors.

#### Reiner Leydig-Zelltumor

Auch die androgenproduzierenden reinen Leydig-Zelltumoren sind sehr selten und betreffen v. a. Patientinnen in der Postmenopause. Eine Endometriumhyperplasie sollte immer ausgeschlossen werden. Die Therapie entspricht der des Granulosazelltumors.

### Thekome

1 % aller Ovarialneoplasien sind Thekome, ausgehend von den Thekazellen des Ovars. Sie treten meist in der Postmenopause etwa um das 60. Lebensjahr auf, sind fast immer einseitig und benigne. Typisch ist eine hohe Östrogenproduktion und in der Folge eine endometriale Hyperplasie. In ca. 20 % kann ein Endometriumkarzinom vorliegen, das durch Hysteroskopie/Abrasio ausgeschlossen werden muss. In der Regel ist die Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie ausreichend, bei Kinderwunsch und isoliertem unilateralem Ovarbefall ist die einseitige Adnexektomie zu empfehlen. Luteinisierte Thekome produzieren häufig Androgene oder sind hormonell inaktiv.

### Fibrome

4 % aller Ovarialneoplasien sind Fibrome. Sie treten v. a. in der Postmenopause auf, sind meist unilateral, hormonell inaktiv und können mit dem sogenannten Meigs-Syndrom (Nachweis von Aszites in 10–15 % und/oder Pleuraerguss in 1 %) assoziiert sein. Häufig ist dann auch der Tumormarker CA 125 erhöht. Daher kann zumindest klinisch die Differenzialdiagnose zum (epithelialen) Ovarialkarzinom schwierig sein. Abzugrenzen ist auch das sog. Pseudo-Meigs-Syndrom, das bei anderen Tumoren (z. B. muzinöses Zystadenom, Struma ovarii, Teratom etc.) oder auch bei metastatischem Befall der Ovarien durch andere Tumoren (z. B. durch ein Kolonkarzinom) auftreten kann. Die einseitige Adnexektomie ist in der Regel ausreichend, bei Kinderwunsch kann auch organerhaltend vorgegangen werden.

### Fibrothekome

Die histologischen Kennzeichen der Fibrothekome liegen zwischen den Fibromen und Thekomen. Die

hormonale Aktivität ist abhängig vom vorherrschenden Zelltyp, entsprechend ist auch das Risiko für ein begleitendes Endometriumkarzinom. Sie können benigne und maligne sein.

### Fibrosarkom

Fibrosarkome (> 4 Mitosen pro 10 HPF) sind außerordentlich seltene, aber hochmaligne Tumoren, deren Aggressivität mit dem Kerngrad und dem mitotischen Index korreliert.

### Gynandroblastom

Gynandroblastome enthalten Sertoli-Leydig-Zell- und Granulosazellelemente. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 30 Jahren, es können aber auch Frauen in der Postmenopause betroffen sein. Typisch ist eine Androgen-, gelegentlich auch Östrogenproduktion mit den entsprechenden klinischen Zeichen der Virilisierung und/oder des vermehrten Östrogeneinflusses. Die unilaterale Ovarektomie gilt als ausreichende Therapie.

### Keimstrangtumoren mit annulären Tubuli

Sie können benigne oder maligne sein, Androgene, Östrogene, Progesteron und auch Inhibin produzieren. 30 % der Fälle sind mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom assoziiert und dann immer benigne. Die unilaterale Ovarektomie ist die Therapie der Wahl. Ohne Assoziation mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom liegt die Inzidenz von Metastasen bei Erstdiagnose bei 20 %, daher ist in diesen Fällen ein komplettes chirurgisches Staging erforderlich. Die chirurgische Behandlung besteht in der Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie und den üblichen Stagingmaßnahmen.

## Maligne Keimzelltumoren (KZT)

### *Epidemiologie*

Unter Keimzelltumoren (3–5 % der malignen Ovarialtumoren) versteht man eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren, die sich alle aus den unreifen (totipotenten) primordialen Keimzellen ableiten. Dies haben Untersuchungen des genomischen

Imprintings bzw. deren DNA-Methylierungsmuster zeigen können. Sie entstehen in den Gonaden, können sich aber auch extragonadal (meist in mittelliniennaher Lokalisation) entwickeln (z. B. Steißbein, Vagina, Mesenterialwurzel), wenn die Keimzellen in der frühen Embryonalentwicklung bei ihrer Migration die Gonaden nicht erreicht haben. Sie können in allen Altersgruppen auftreten, vor allem aber bei jungen Frauen zwischen 10 und 30 Jahren, hier repräsentieren sie etwa 70 % aller malignen Ovarialtumoren [37]. Sie können grob eingeteilt werden in Tumoren, die sich in mehr embryologische Richtung entwickeln (Teratome und Dysgerminome), solche, die sich mehr extraembryologisch (plazentaähnlich) differenzieren und Mischformen aus beiden Gruppen. Im deutschen MAKEI-Register (MAKEI = maligne Keimzelltumoren) wurden unabhängig von der Histologie bislang folgende Tumorlokalisationen erfasst: Ovar 26 %, Steißbein 24 %, Hoden 18 %, ZNS 18 %, andere 13 %. Das biologische Spektrum der ovariellen KZT ist unterschiedlich, es reicht von gut beherrschbaren Formen (z. B. Dysgerminom, die häufigste Gruppe mit fast 50 %) bis hin zu hochaggressiven, eher therapieresistenten Tumoren. Mischformen werden in 30–50 % beobachtet, hier werden Therapie und Prognose nach dem nicht dysgerminomatösen Anteil bestimmt [38]. Im Vergleich zum Ovarialkarzinom neigen maligne KZT zu einer schnelleren Metastasierung in die Lunge und Leber. Insgesamt haben sie aber bei frühzeitiger Diagnose, tumorfreier Operation und anschließender platinhaltiger Chemotherapie sehr gute Heilungschancen mit Überlebensraten von knapp 90 % nach 5 und 85 % nach 10 Jahren.

Ein Großteil der Tumoren wird bereits im Stadium IA erkannt. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der FIGO-Klassifikation für die epithelialen Ovarialkarzinome.

### *Histopathologie und Molekulargenetik*

KZT können in reiner und gemischter Form auftreten, der Malignitätsgrad ist abhängig vom histologischen Typ: Am aggressivsten sind Chorionkarzinome, gefolgt von embryonalen Karzinomen, Dottersacktumoren, Dysgerminomen und Teratomen (reife und unreife Formen). Klinisch werden die Seminome (Dysgerminom beim Ovar) von den Nichtseminomen unterschieden. Bei der histopa-

Tabelle 1. Tumormarker bei malignen Keimzelltumoren.

Tumor	AFP	HCG	LDH	CA 125	CA 19-9	SCC	NSE
Dysgerminom	–	±	±	±	–	–	+
Endodermaler Sinustumor (EST)	+	–	±	±	–	–	–
Immatures Teratom	±	–	–	±	±	–	–
Chorionkarzinom	–	+	–	±	–	–	–
Embryonales Karzinom (EC)	±	+	–	±	–	–	–
Reife Teratome mit Plattenepithelkarzinom	–	–	–	–	±	±	–
Mischtumoren	±	±	–	±	–	–	–

+ in der Regel erhöhte Werte; ± potenziell erhöhte Werte; – in der Regel nicht erhöhte Werte  
CA 125 kann unspezifisch erhöht sein und für eine Mitbeteiligung des Peritoneums bzw. für das Vorhandensein von Aszites sprechen.

thologischen Beschreibung sollten alle Keimzelltumorkomponenten semiquantitativ erfasst werden, da sich die Therapie immer nach der Einzelkomponente mit dem höchsten Malignitätsgrad richtet. Gelegentlich enthalten KZT auch maligne epitheliale Komponenten, die bei der Therapiewahl berücksichtigt werden müssen. Für die Stadieneinteilung wird die aktuelle FIGO-Klassifikation herangezogen [39]. Beim Nachweis von ovariellen Tumoren müssen Streak-Gonaden sowie ein Gonadoblastom (z. B. im Rahmen einer Gonadendysgenese) wegen der Gefahr einer kontralateralen Zweiterkrankung ausgeschlossen werden. Histopathologisch sind natürlich auch die Keimstrangstromatumoren zu differenzieren. Gonadale und extragonadale Keimzelltumoren weisen häufig auch Veränderungen an den Geschlechtschromosomen auf, nicht selten sind auch chromosomale Aberrationen an den Chromosomen 1, 6 und 20. Epigenetische Untersuchungen haben zeigen können, dass es auch eine Beziehung zwischen konstitutionellen Störungen der Geschlechtschromosomen und der Entwicklung von KZT gibt. So weisen die Stranggonaden von phänotypisch weiblichen Mädchen mit testikulärer Feminisierung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von gonadalen KZT auf, Ähnliches gilt für Mädchen mit einem Turner-Syndrom (XO). Maligne KZT zeigen charakteristische chromosomale Imbalancen bei einem insgesamt aneuploiden Chromosomensatz [40].

### Diagnostik

Die klinischen Symptome der Keimzelltumoren sind wie beim epithelialen Ovarialkarzinom unspezifisch. Häufig führen eine Zunahme des Bauchumfanges durch die meist großen Tumoren (durchschnittlich ca. 15 cm) oder Aszites oder akute Schmerzen bei Ruptur oder Torsion zur Diagnose. Sonografisch sind die Tumoranteile meist inhomogen zystisch-solid. Durch eine MRT des kleinen Beckens/Abdomens können die intraperitoneale Tumorausbreitung und der retroperitoneale Lymphknotenbefall erfasst werden. Das Staging wird ergänzt durch eine Computertomografie des Thorax, eine Magnetresonanztomografie des Schädels und die Leber-sonografie. Bei V. a. ossäre Metastasen ist eine Skelettszintigrafie sinnvoll. Die verschiedenen Komponenten der malignen KZT sind verantwortlich für die Produktion der verschiedenen Proteine, die als Tumormarker zur Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle dienen. Routinemäßig werden AFP,  $\beta$ -HCG, LDH, in Einzelfällen auch CA 125, CA 19-9, SCC und NSE bestimmt (Tab. 1). Die nach Standards festgelegte vollständige histopathologische Untersuchung von kleinen Operationspräparaten ist wünschenswert, ebenso wie die semiquantitative Angabe der verschiedenen Tumorkomponenten und die Asservierung von Frischgewebe für die molekularbiologische Diagnostik. Bei größeren Tumoren ist eine Tumorscheibe mit sog. „bloc guide“ bzw. mindestens eine Gewebeprobe pro cm Tumor zu bearbeiten, um die Tumorrektion nach Chemotherapie bestimmen zu können.

nen. Auch die Immunhistochemie ist zur Erkennung der verschiedenen KZT-Komponenten heute Standard. Empfohlen wird auch eine referenzpathologische Untersuchung. Die Stadieneinteilung erfolgt analog zu den epithelialen, malignen Ovarialtumoren.

### *Operative Therapie*

Grundsätzlich sollten diese seltenen Tumoren nur in spezialisierten Zentren operiert werden. Analog zum Ovarialkarzinom ist die stadiengerechte Operation bzw. ein optimales Tumordebulking von zentraler Bedeutung. Im Rahmen einer Staging-Laparotomie über Längsschnitt werden Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, infragastrische Omentektomie, Appendektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt und (Peritoneal-) Biopsien von auffälligen Arealen entnommen. Auch bei fortgeschrittener Erkrankung ist eine R0-Resektion anzustreben, da die residuale Tumormasse ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben ist [41, 42]. Allerdings ist vor sehr ausgedehnten Eingriffen immer die hohe Chemotherapieempfindlichkeit der malignen KZT zu berücksichtigen. Vor verstümmelnden Operationen ist gerade bei organüberschreitenden Tumoren oder dem Nachweis einer Metastasierung die präoperative Chemotherapie zu bedenken. Sie erleichtert bei adäquatem Ansprechen des Tumors die spätere R0-Resektion. Dies gilt ganz besonders für die tumormarkerpositiven Patientinnen, deren Ansprechen auf die Chemotherapie gut beurteilt werden kann. Durch die Kombination aus stadiengerechter Operation und platinhaltiger Chemotherapie ist die Prognose meist günstig, es werden derzeit Überlebensraten von 75–90 % erreicht. Die Bedeutung einer R0-Resektion ist aber im Vergleich mit dem Ovarialkarzinom nicht so abgesichert. Insgesamt überleben heute etwa 80 % der Patientinnen auch bei fortgeschrittenem Tumorstadium, auch wenn sie nicht tumorfrei operiert wurden [43]. Dies gilt insbesondere auch für die Entfernung von größeren Metastasen an anderer Lokalisation (z. B. Lunge). Bei unilateralem Befall sollte bei den meisten jungen Frauen die Fertilität erhalten und nur die betroffenen Adnexe entfernt werden. Die ipsilaterale Tube muss aufgrund der ausgeprägten lymphovaskulären Verbindungen zum Ovar zur Vermeidung einer Tumorzellausbreitung mit entfernt werden [44]. Eine Biopsie

des kontralateralen, makroskopisch unauffälligen Ovars ist zur Vermeidung einer Fertilitätseinbuße nicht erforderlich. Sie ist allenfalls bei makroskopisch auffälligem Befund und beim reinen Dysgerminom anzuraten, das bei 10–15 % der Patientinnen auch kontralateral lokalisiert ist [45]. Eine Metastasen Chirurgie kommt nur für evtl. persistierende Metastasen nach vorheriger Chemotherapie in Betracht. Die Rolle der laparoskopischen Chirurgie ist bislang noch nicht hinreichend untersucht. Auch die Bedeutung einer Second-look-Chirurgie ist unklar. Während beim epithelialen Ovarialkarzinom bislang kein Effekt auf das Gesamtüberleben gezeigt wurde, ist die Entfernung von einem persistierenden, isolierten Keimzelltumorherd nach Chemotherapie möglicherweise sinnvoll, insbesondere bei normalisierten Tumormarkern und Teratomkomponente im Primärtumor [43].

### *Bedeutung der Lymphknotenentfernung*

Im Rahmen einer großen retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass der Lymphknotenbefall ein unabhängiger Prognosefaktor für ein reduziertes Gesamtüberleben ist (SEER-Daten 1988–2004, n = 613) [46]. In dem Studienkollektiv waren 28 % Dysgerminome, 16 % reine, nicht dysgerminative Tumoren und 8 % maligne Teratome bzw. gemischte KZT. Die Rate an pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen war im Gesamtkollektiv 18 %, im Stadium I, II, III und IV 10 %, 24 %, 37 % und 43 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten ohne Lymphknotenbefall waren in der Studie von Kumar et al. [46] über alle Tumorarten 95,7 %, mit Lymphknotenbefall nur 82,8 %. Die Autoren plädieren daher für eine systematische Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Die Kenntnis des Lymphknotenstatus ist nach Ansicht der Autoren auch u. a. sehr bedeutsam für die Indikation zur postoperativen Chemotherapie, die bei Lymphknotenbefall immer gegeben ist. Andererseits könnte bei N0-Patientinnen doch großzügiger als bisher auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Der Verzicht auf eine Lymphknotenentfernung würde demnach den Verlust eines wesentlichen Entscheidungskriteriums bedeuten, was in Anbetracht der Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer Chemotherapie nicht zu unterschätzen ist.

Die Bedeutung der Radikalität der Lymphknotenentfernung wird in der Literatur allerdings sehr

uneinheitlich beurteilt. Einige Autoren halten eine Entfernung nur vergrößerter Lymphknoten im Sinne eines Samplings (nur zum Staging) für ausreichend [43, 47].

Allerdings war in der Studie von *Kumar* ein Lymphknotenbefall im klinischen Stadium I bei 9 % und im Stadium II bei 24 % nachweisbar, was eben zur Einstufung des Tumors in ein höheres Stadium führte. Ähnliche Resultate zeigte die systematische Exploration des Retroperitonealraums auch in früheren Studien [48, 49]. Aus diesem Grund plädieren *Kumar* et al. nach wie vor für eine systematische Lymphknotenentfernung, wengleich auch sie deren therapeutischen Wert hinsichtlich der Überlebensraten als noch nicht definitiv gesichert ansehen.

### *Strahlentherapie*

Maligne KZT gelten als strahlensensibel. Der Verlust der Fertilität durch eine Bestrahlung und die hohe Chemotherapieempfindlichkeit der Tumoren hat dazu geführt, dass eine Bestrahlung meist nur bei lokalen Rezidiven oder Resttumoren nach vorherigem Resektionsversuch eingesetzt wird.

### *Chemotherapie*

KZT gelten als sehr chemotherapieempfindlich, die Chemotherapie besteht immer aus 2, meist 3 Substanzen, Cisplatin (alternativ Carboplatin) gilt als hochwirksam. In den Kombinationsschematas werden weiterhin als sehr wirksame Substanzen eingesetzt: Etoposid, Bleomycin, Ifosfamid, Vinblastin. Auch Paclitaxel, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Adriamycin und Methotrexat gelten als wirksam, ihr Einsatz erfolgt meist im Rahmen einer Zweitlinientherapie. Aufgrund der raschen Tumorzell dissemination ist die adjuvante Chemotherapie besonders bedeutsam. Nur beim Dysgerminom im Stadium IA und beim immatures Teratom im Stadium IA G1 kann wegen des nur geringen Rezidivrisikos (5–10 %) darauf verzichtet werden. Analog zu den testikulären malignen Keimzelltumoren ist das BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) die Therapie der ersten Wahl [50]. Die Chemotherapie sollte möglichst innerhalb von 7–10 Tagen nach der Operation begonnen werden. Nach R0-Resektion werden 3 Zyklen, bei residualem Tumorrest 4(–6) Zyklen verabreicht [51, 52] (Tab. 2). Ob Car-

boplatin als Ersatz für Cisplatin aufgrund der geringeren Nephro-, Oto- und Neurotoxizität (allerdings höhere Myelotoxizität) gleichwertig ist (z. B. bei präexistenter Nierenerkrankung oder Neuropathie), wurde noch nicht hinreichend untersucht. Analog zum Ovarialkarzinom ist eine Platinresistenz in der Regel mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Eine Hochdosischemotherapie brachte bislang keine Verbesserung des Gesamtüberlebens [53]. Nachteil des BEP-Schemas ist die potenzielle Entstehung einer Bleomycin induzierten Lungenfibrose. Mit dem PEI-Schema (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) steht eine sehr gute Alternative zur Verfügung, hiermit werden Überlebensraten bis 96 % im Stadium I und 76 % im Stadium III erreicht (MAKEI-96-Protokoll) (MAKEI-Register für maligne Keimzelltumoren der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) [51]. Der Effekt einer alleinigen EP-Therapie (z. B. zur Vermeidung einer Bleomycin induzierten Lungenfibrose) ist noch nicht hinreichend abgesichert. Neuere Daten bei kindlichen und jugendlichen malignen KZT weisen aber darauf hin, dass auch EP ausreichend sein kann [54]. Der Therapieerfolg sollte durch ein Monitoring der entsprechenden Tumormarker kontrolliert werden. Eine Dosisreduktion z. B. aufgrund einer Myelodepression sollte z. B. durch den Einsatz von G-CSF vermieden werden.

Bei der Indikation zur Chemotherapie sollten die von der Therapie der malignen Hodentumoren bekannten möglichen Langzeitfolgen der Chemotherapie Substanzen bedacht werden: renale, pulmonale (Bleomycin!), kardiovaskuläre und gonadale Dysfunktion, Neurotoxizität, Entwicklung sekundärer Malignome.

So beträgt die Inzidenz einer durch Chemotherapie induzierten akuten myeloischen Leukämie 1–5 %, bei zusätzlicher Bestrahlung 4,2 % [55, 56]. Die Etoposidgesamtosis sollte 2000 mg/m<sup>2</sup> nicht überschreiten, da sich bei höheren Dosen die Leukämieinzidenz um das bis zu 300-Fache erhöht. Eine retrospektive Analyse von Patienten mit Hodenkarzinomen nach Behandlung mit höheren Cisplatin-dosen konnte nach einem durchschnittlichen Follow-up von 11 Jahren eine signifikant reduzierte Lungenfunktion nachweisen [57].

50 % der fertilitäts erhaltend operierten Frauen werden vorübergehend sekundär amenorrhöisch, was bei 96 % jedoch reversibel ist. Die Fertilitätsrate nach

Chemotherapie beträgt 75–85 % [44, 58–60]. Vor Beginn einer Chemotherapie sollte mit den meist jungen Frauen zum Erhalt der Fertilität auch die Kryokonservierung von (befruchteten) Eizellen oder Ovargewebe diskutiert werden. Dies kann z. B. nach vorheriger Beratung möglichst im Rahmen des Projekts „Fertiprotekt“ erfolgen. Nach Chemotherapie maligner KZT wurde bislang keine Häufung von Schwangerschaftskomplikationen beobachtet.

In einer neueren retrospektiven Analyse von *Matei* et al. wurde die Lebensqualität von den Patientinnen nach Chemotherapie langfristig als hoch eingeschätzt [61].

Das Risiko für Zweittumoren nach Chemotherapie von malignen KZT bei Kindern ist als gering einzuschätzen, derzeit geht man von etwa 0,5 % aus [62].

### Rezidivtherapie

Zur Rezidivtherapie nach adäquater Primärtherapie liegen aufgrund niedriger Fallzahlen sehr wenig sys-

tematische Studien vor. Die Art der Rezidivtherapie ist abhängig von der Größe und Lokalisation des Rezidivs, der Art der Vorbehandlung und dem Patientenalter. Sofern operativ ein Tumorrest < 2 cm erreicht werden kann, scheint ein operatives Debulking die Prognose der Patientinnen zu verbessern [64, 65]. Ohne Cisplatin-Vorbehandlung bleibt das BEP-Schema die Therapie der ersten Wahl, es werden Heilungsraten von 90 % erreicht [42, 63]. Als Second-line-Chemotherapie nach platinhaltiger Primärtherapie kann das VAC-Schema (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid) mit Heilungsraten von 42 % eingesetzt werden. Jede Therapieentscheidung sollte mit einem hierfür spezialisierten Zentrum abgestimmt werden, insbesondere um evtl. auch neuere Entwicklungen in die Therapie mit einfließen zu lassen (z. B. kombinierte Thermo-Chemotherapie, intensivierte Chemotherapie bei bestimmten histologischen Typen, z. B. Chorionkarzinom). Auch die Meldung an das entsprechende Tumoregister der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPOH) und Hämatologie ist sinnvoll.

Tabelle 2. Chemotherapie-Schemata.

BEP-Schema [63]				
Bleomycin (Cave pulmonale Toxizität!)	30 mg absolut	i. v.		Tag 1, 8, 15
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	i. v.		Tag 1–5
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	30-min-Infusion	Tag 1–5
Wiederholung Tag 22; 3–4 Zyklen				
PEI-Schema				
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	30-min-Infusion	Tag 1–5
Etoposid	75 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	1-h-Infusion	Tag 1–5
Ifosfamid	1200 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	über 3 h (Uromitexan-Gabe!)	Tag 1–5
Wiederholung Tag 22; 3–4 Zyklen				
Etoposid/Methotrexat/Actinomycin-D-Cyclophosphamid/Vincristin (EMA-CO)				
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	1-h-Infusion	Tag 1, 2
Methotrexat	300 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	12-h-Infusion	Tag 1
Actinomycin D	0,5 mg	i. v.	Bolus	Tag 1, 2
Folinsäure	15 mg	p. o.	beginnend 24 h nach MTX- Beginn, 4-mal alle 6 h	
Vincristin	1 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Bolus	Tag 8
Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Kurzinfusion	Tag 8
Wiederholung Tag 15; falls keine gravierende Toxizität bis zur Normalisierung der $\beta$ -HCG-Titer, danach weitere 2–4 Zyklen				

*Verlaufsdagnostik und Nachsorge*

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs ist die Messung der initial erhöhten Tumormarker vor und nach jeder Chemotherapie sinnvoll. Natürlich müssen auch gerade beim Einsatz von platinhaltigen Substanzen die Nierenfunktionsparameter (Serumkreatinin, Phosphat) und die Hörfunktion regelmäßig überprüft werden. Der Einsatz von bildgebenden Verfahren richtet sich nach dem Einzelfall. 90 % der Rezidive treten innerhalb von 2 Jahren nach der Primärtherapie auf. Die optimalen Nachsorgeintervalle sind noch nicht hinreichend untersucht. Die Nachsorgeuntersuchungen (zunächst monatlich, dann schrittweise Verlängerung auf 2–3 Monate in den ersten 2 Jahren, dann halbjährlich von Jahr 3–5 und dann jährlich) sollten daher neben der gynäkologischen Untersuchung mit Transvaginalsonografie ein CT Thorax und ein CT Abdomen umfassen. Die Bestimmung der Tumormarker sollte auch dann erfolgen, wenn diese initial nicht erhöht waren, da dadurch auch Rezidive aus bis dahin nicht bekannten histologischen Tumorkomponenten erkannt werden können. Bei Dysgerminomen sind auch sehr späte Rezidive (bis zu 40 Jahre nach Primärtherapie) nicht selten, daher sind jährliche Nachsorgeuntersuchungen über weitere 5 Jahre ratsam.

*Dysgerminom***Häufigkeit**

Der häufigste Keimzelltumor ist das Dysgerminom (45 %), 85 % treten vor dem 30. Lebensjahr auf (mittleres Alter 22 Jahre). 70 % der Tumoren werden im Stadium I diagnostiziert, hiervon sind 85 % unilateral. Bei bilateralem Befall (10–15 %) findet man häufiger eine Dysgenese der Ovarien (u. a. Turner-Syndrom) 15–20 % der Dysgerminome werden zufällig in der Schwangerschaft erkannt.

**Pathologie**

Dysgerminome gehen aus den undifferenzierten Primordialzellen der Ovarien hervor und entsprechen dem Seminom des Mannes. Typisch sind große, abgerundete Zellen mit hellem Zytoplasma und großen Kernen. Sind im Tumor synzytiotro-

phoblastische Zellen vorhanden, so führt dies über eine Gonadotropinausschüttung ( $\beta$ -HCG) zu einer Pseudopubertas praecox. Mischformen mit anderen Keimzelltumoren sind häufig! Dysgerminome können innerhalb von Gonadoblastomen bei phänotypisch weiblichen Personen mit einem Y im Chromosomensatz entstehen. Daher sollten alle Patientinnen mit einem Gonadoblastom auch genetisch untersucht werden.

In einzelnen Fällen ist eine Metastasierung in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten beschrieben, gelegentlich findet man bei fortgeschrittener Erkrankung Metastasen in der Lunge, Leber und im Skelett.

**Diagnostik**

Dysgerminome sind schnell wachsende, meist einseitige (ca. 85 %) und nicht endokrin aktiv Tumoren. Allerdings sollten dennoch die Tumormarker AFP,  $\beta$ -HCG und LDH (Isoenzyme 1 und 2) grundsätzlich bestimmt werden, um Mischformen von malignen KZT zu erkennen und den Therapieerfolg zu überwachen. Ein fehlender oder verzögerter Tumormarkerabfall unter der Chemotherapie zeigt ein vermindertes Therapieansprechen an.

**Operative Therapie**

Auch beim Dysgerminom ist analog zum Ovarialkarzinom ein exaktes, operatives Staging und möglichst eine R0-Resektion eine wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg. Da Dysgerminome meist im Stadium I diagnostiziert werden, ist der Fertilitätserhalt anzustreben. Im Gegensatz zu den übrigen malignen Keimzelltumoren sollte die Indikation zur Biopsie auch vom makroskopisch unauffälligen kontralateralen Ovar großzügig gestellt werden, da in 10–15 % mit einem bilateralen Befall zu rechnen ist.

**Adjuvante Chemotherapie**

Dysgerminome sind sehr chemotherapiesensibel. Komplett entfernte Tumoren im Stadium IA werden postoperativ nur beobachtet; die Langzeitüberlebensraten sind sehr hoch; die bei 15–20 % auftretenden Rezidive werden in der Regel sehr erfolg-

reich mit einer Salvage-Chemotherapie behandelt (Langzeitüberlebensraten > 90 %). Ab einem Stadium IB sollten alle Tumoren chemotherapiert werden. Nach R0-Resektion werden derzeit 3 Zyklen BEP empfohlen, bei fortgeschritteneren Tumoren 4 Zyklen. Alternativ kann Carboplatin/Etoposid eingesetzt werden [66]. Eine Second-look-Chirurgie wird derzeit bei initial inkomplett reseziertem Tumor mit Teratomkomponente und normalen Tumormarkern diskutiert.

### Adjuvante Strahlentherapie

Dysgerminome sind sehr strahlensensibel. Bereits mit vergleichsweise niedrigen Dosen (25–30 Gy in 20–25 Fraktionen, Boost mit 10 Gy) werden Heilungsraten über 90 % erreicht. Aufgrund der besseren Ergebnisse durch eine Chemotherapie und aufgrund der durch Strahlentherapie bedingten Langzeitfolgen (kein Fertilitätserhalt!) wird ihr adjuvanter Einsatz nicht mehr empfohlen.

### Rezidivbehandlung

Dysgerminomrezidive entwickeln sich in der Regel innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärtherapie. Rezidive nach bis dahin alleiniger Operation (Stadium IA) werden erfolgreich mit BEP behandelt. Nach Vorbehandlung mit Chemotherapie wird erneut eine platinhaltige Chemotherapie empfohlen (z. B. Etoposid oder Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin/Ifosfamid). Platinrefraktäre Tumoren (= Tumorprogression während oder innerhalb von 4 Wochen nach Chemotherapieende) können versuchsweise mit Gemcitabin/Paclitaxel (mit oder ohne Cisplatin) oder Epirubicin/Cisplatin behandelt werden.

### *Endodermaler Sinustumor (Dottersacktumor)*

Ca. 20 % der malignen Keimzelltumoren sind endodermale Sinustumoren. Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 19 Jahre, ein Drittel der Tumoren wird schon vor der Menarche manifest.

Typisch sind schnell und aggressiv wachsende, unilaterale Tumoren von weicher Konsistenz mit Neigung zur Spontanruptur. Unterbauchschmerzen sind daher typisch (wichtige DD: Appendicitis).

Histologisch pathognomonisch sind sogenannte Schiller-Duval-Körperchen (= mehrere Keimzellschichten mit zentraler Kapillare). Dottersacktumoren exprimieren regelmäßig alpha-Fetoprotein (AFP) und gelegentlich LDH. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich 71 % der Patientinnen im Stadium I, 6 % im Stadium II, 23 % im Stadium III und IV. Durch den Einsatz von Operation und Chemotherapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I 94 %, für alle Stadien 70 %. Die Prognose ist im Vergleich zum Dysgerminom und unreifen Teratom schlechter. Das Rezidivrisiko korreliert vermutlich mit der Höhe des prätherapeutischen AFP-Spiegels.

### Operative Therapie

Die operative Therapie erfolgt analog zum Ovarialkarzinom. Eine R0-Resektion ist anzustreben. Der Fertilitätserhalt ist allerdings sorgfältig zu prüfen. Dies gilt stets für das Stadium IA und optional auch bei extraovarieller Ausbreitung im Stadium II.

### Chemotherapie

Der endodermale Sinustumor ist chemotherapie-sensibel, deshalb benötigen alle Patienten eine postoperative Chemotherapie. Therapie der Wahl ist das BEP-Schema (Alternative: PEI-Schema). Im Stadium I und II sind 3 Zyklen ausreichend, bei fortgeschrittener Erkrankung werden 4 Zyklen gegeben.

### *Immatures Teratom (malignes Teratom)*

Malignes Wachstum in einem Teratom kann durch sekundäre Entartung einer oder mehrerer Gewebekomponenten des ekto-, endo- und/oder mesodermalen Keimblatts in einem zunächst reifen Teratom (sog. Dermoidzyste) entstehen oder in einem primär unreifen Teratom vorliegen. Aus dem häufigsten (gutartigen) Keimzelltumor, dem reifen Teratom (die sog. Dermoidzyste), entwickeln sich in 0,2–2 % maligne Tumoren, am häufigsten Plattenepithelkarzinome. Aber auch Adenokarzinome, Sarkome, Melanome und Schilddrüsenkarzinome sind möglich. Risikofaktoren für eine solche maligne Transformation sind: > 45. Lebensjahr, Tumordurchmesser > 10 cm und schnelles Tumorwachstum.

Primär unreife (maligne) Teratome sind selten (weniger als 1 % aller Teratome).

Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 10 bis 15 Jahre, 60 % der Tumoren werden im Stadium I entdeckt. Die Tumoren sind groß, solide und neigen zur intraperitonealen Ausbreitung. Häufig wird neben dem immaturren Primärtumor die Ausbreitung maturer Tumoranteile im Bereich des Peritoneums beobachtet (= Gliomatosis peritonei). Sie werden heute als reaktive Veränderungen angesehen und haben eine gute Prognose. Eine klonale Zugehörigkeit zu den Teratomen ist bislang nicht bewiesen, gelegentlich sind sie auch ohne begleitendes Teratom nachweisbar. Neben den retroperitonealen Lymphknoten können Lunge, Leber und andere Organsysteme befallen werden. Bei 30 % der immaturren Teratome werden Anteile anderer Keimzelltumoren gefunden. Reine immaturre Teratome sezernieren keine Tumormarker [38].

Histologisch finden sich unterschiedlich differenzierte (immaturre) Anteile aller 3 Keimblätter. Neuroepitheliale und sarkomatöse Strukturen gelten als prognostisch ungünstig. Während bei allen anderen Keimzelltumoren kein Grading vorgenommen wird, bestimmt beim malignen Teratom die Menge der unreifen neuralen Elemente im Tumor den histologischen Differenzierungsgrad (G1 bis G3). Das Grading ist neben dem Tumorstadium der wichtigste Prognosefaktor, ein hohes Grading gilt als Risikofaktor für eine extraovarielle Ausbreitung [67]. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I beträgt 94 %, in fortgeschrittenen Stadien 56 %.

### Operative Therapie

Auch beim immaturren Teratom steht wegen der hohen Chemosensibilität der Fertilitätserhalt im Vordergrund. Dies gilt insbesondere für das Stadium IA und das Stadium II mit unilateralem Ovarbefall. Bei höhergradigen Erkrankungen wird Radikalität angestrebt.

### Chemotherapie

Es gilt als gesichert, dass im Stadium IA G1 eine adjuvante Chemotherapie nicht erforderlich ist. In der Literatur noch umstritten ist die Indikation zur Chemotherapie bei IA G2- und G3-Tumoren, da Rezidive

mit einer cisplatinbasierten Salvage-Chemotherapie in der Regel gut beherrschbar sind. Als bevorzugtes Therapieregime gelten 3 Zyklen BEP, bei fortgeschrittener Erkrankung werden 4 Zyklen empfohlen.

### *Ovarielles Chorionkarzinom*

Beim ovariellen Chorionkarzinom werden die schwangerschaftsassozierten Malignome (als Metastasen maligner Trophoblasttumoren plazentaren Ursprungs) von den sehr seltenen nicht gestationellen Tumoren unterschieden. Dies gelingt nicht histologisch, sondern nur durch den Nachweis von paternaler DNA beim gestationellen Typ [68].

Typisch sind meist unilaterale, solide Tumoren mit Synzytio- und Zytotrophoblasten ( $\beta$ -HCG-Produktion!). Bei Mischformen kann u. a. auch AFP erhöht sein. Ein  $\beta$ -HCG in hoher Konzentration kann das klinische Bild einer Pseudopubertas praecox bewirken. Bei den nicht gestationsassozierten Formen finden sich häufig Kombinationen mit anderen Keimzelltumoren [69]. In gemischten malignen KZT mit einem Chorionkarzinomanteil bestimmt Letzterer in der Regel die Prognose. In Fallberichten wurde das gleichzeitige Auftreten eines Chorionkarzinoms bei Mutter und ihrem Neugeborenen beschrieben. Daher sollte  $\beta$ -HCG bei Mutter und Kind bestimmt werden [70].

### Operative Therapie

Sie orientiert sich an den Empfehlungen für die anderen Keimzelltumoren. Im fortpflanzungsfähigen Alter muss ein schwangerschaftsassoziertes Malignom (maligner Trophoblasttumor) durch Kürettage ausgeschlossen werden.

### Chemotherapie

Aufgrund der Neigung des Tumors zur frühen hämatogenen Metastasierung ist auch in niedrigen Stadien die operative Therapie allein nicht ausreichend. Medikamente der Wahl sind Methotrexat oder Actinomycin D. Bei Mischformen wird das BEP- oder PVB-Schema, bei fortgeschrittener Erkrankung auch das EMA-CO-Schema empfohlen.

*Embryonales Karzinom und Polyembryom*

Ca. 4 % aller malignen Keimzelltumoren sind embryonale Karzinome. Sie treten v. a. im Adoleszentenalter auf. Klinisch auffällig sind große Unterbauchtumoren mit hoher biologischer Aggressivität.

Auch das sehr aggressive Polyembryom (schnelle Metastasierung) ist sehr selten und aus embryonalen Komponenten zusammengesetzt. Es tritt gelegentlich in gemischten malignen Keimzelltumoren auf.

Die Therapie dieser Tumoren, die als Tumormarker  $\beta$ -HCG und gelegentlich AFP produzieren, besteht aus Operation und Chemotherapie nach den o. g. Kriterien.

**Maligne Müller-Mischtumoren (MMT, Karzinosarkome)**

Maligne Müller-Mischtumoren des Ovars gehören nach der WHO-Klassifikation (siehe Kapitel „Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren“) zu den endometrioiden Tumoren und nicht zu den Sarkomen. Sie repräsentieren weniger als 1 % aller ovariellen Malignome und werden in der Regel erst ab der 5. Lebensdekade beobachtet [71]. Man findet meist große, beidseits entwickelte, zystisch-solide Tumoren, häufig einhergehend mit Aszites, Peritonealkarzinose und dem Befall benachbarter Organe [72]. Daher liegt bei der Erstdiagnose meist ein fortgeschrittenes Stadium (IIIC oder IV) mit schlechter Prognose vor [73].

Histologisch kennzeichnend ist das gleichzeitige Auftreten karzinomatöser und sarkomatöser Elemente. Maligne Müller-Mischtumoren werden in der Zwischenzeit als high-grade Ovarialkarzinome mit metaplastischen sarkomatösen Elementen betrachtet und nach der neuen TNM- und FIGO-Klassifikationen daher wie Karzinome klassifiziert. Als zusätzlicher differenzialdiagnostischer Marker wurde PAX8 identifiziert, das einen nukleären Transkriptionsfaktor darstellt [74]. Es sind aggressive Tumoren mit hoher regionaler Rezidivrate und Tendenz zur Metastasierung. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumorentität existieren nur wenige klinische Berichte und keine allgemeinen Therapieemp-

fehlungen [75]. Histologische Untersuchungen an Operationspräparaten von 47 Patienten haben gezeigt, dass insbesondere das Auftreten sarkomatöser Anteile außerhalb des Ovars einen ungünstigen prognostischen Parameter darstellt [76]. So lässt sich ihr aggressives biologisches Verhalten und ihr schlechteres Ansprechen auf eine für das Ovarialkarzinom typische Chemotherapie erklären [77]. Die mittlere Überlebenszeit liegt zwischen 6 und 12 Monaten, über 70 % aller Patienten versterben bereits innerhalb des ersten Jahres, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 10 % [78, 79].

*Therapie*

Nach einer maximalen operativen Tumorreduktion folgt eine meist platinhaltige Chemotherapie [80]. Die Ansprechraten liegen etwa zwischen 20 und 30 %. Monotherapien mit Ifosfamid bzw. Cisplatin zeigten Ansprechraten von 32 bzw. 19 %. Im Gegensatz zu Leiomyosarkomen oder undifferenzierten Endometriumsarkomen sprechen die MMT nur schlecht auf konventionelles Doxorubicin an. Die Kombination von Ifosfamid und Cisplatin erbrachte bessere Ansprechraten, die jedoch mit höherer Toxizität erkauft wurde, ohne dass das Gesamtüberleben verbessert werden konnte [81].

Eine Vergleichsstudie mit Ifosfamid in Kombination mit Paclitaxel vs. Ifosfamid allein zeigte ein deutlich besseres Ansprechen (45 vs. 29 %), eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) (5,8 vs. 3,6 Monate) und des Gesamtüberlebens (13,5 vs. 8,4 Monate) [82].

Aus diesem Grunde werden Mehrfachkombinationen untersucht, die sowohl Taxane als auch sarkomaktive Substanzen enthalten, eine weitere Verbesserung soll die zusätzliche Gabe von Gemcitabin bringen [71, 83]. In einer griechischen Studie wurden 40 Patienten mit MMT mit Paclitaxel, Ifosfamid und Carboplatin behandelt. Die Therapie erwies sich als wirksam mit akzeptabler Toxizität, sodass eine Phase-3-Studie vorgesehen ist [84].

Eine unizentrische retrospektive Studie mit 13 Patienten, die nicht nur mit Taxol/Carboplatin, sondern auch zusätzlich Cisplatin, Epirubicin und Ifosfamid (PEI) erhielten, zeigte die besten Überlebensraten nach optimaler zytoreduktiver Therapie (kleiner 2 cm) (30 vs. 5 Monate). Das Gesamtüberleben betrug 17 Monate [85]. Die Kombination von

Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Carboplatin in einer Studie mit 29 Patientinnen mit (Uterus)MMT erbrachte eine Ansprechrate von 62 %, ein medianes PFS von 8,2 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 16,4 Monaten [86].

Die bisherigen Erfahrungen sprechen dafür, dass der sarkomatöse Anteil bei der Therapieplanung dringend berücksichtigt werden sollte. Aufgrund der schlechten Prognose der MMT werden neuere Substanzen (antiangiogenetisch wirksame Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren, sarkomaktive Substanzen wie Trabectedin und andere) gegenwärtig in klinischen Studien geprüft (<http://clinicaltrials.gov>).

Aus diesem Grunde empfehlen wir, für die optimale Therapieplanung die aktuelle Studienlage durch Konsultation der entsprechenden Internetseiten bzw. aktueller Veröffentlichungen zu ermitteln.

#### *Gemischte Keimzell- und gonadale Stromatumoren (Gonadoblastome)*

Histologisch finden sich solide Nester von Sertoli-, Granulosazellen und dysgerminomartigen Keimzellen in einem lockeren Bindegewebe, das meist Verkalkungen aufweist.

Als Risikofaktor für die Entwicklung von Gonadoblastomen werden heute die HY-Antigen-positiven Gonadendysgenesien angesehen wie z. B. das Swyer-Syndrom (46 XY/46 XX). Die Frauen mit Gonadoblastomen sind meist unter 30 Jahre alt, in über 90 % der Fälle phänotypisch weiblich, aber genotypisch männlich.

Beim klassischen Ullrich-Turner-Syndrom (weiblicher Phänotyp, typische Stigmata, Karyotyp 45, X0) ist mit einer Entartung der Streak-Gonaden eher nicht zu rechnen, diese müssen daher auch nicht entfernt werden. Allerdings muss vorher ein sogenanntes hidden Y-Chromosom (mittels PCR) ausgeschlossen werden (Häufigkeit 3–30 % beim Karyotyp 45, X0). Es handelt sich hierbei um Y-chromosomale Fragmente, die mit den klassischen zytogenetischen Methoden nicht nachweisbar sind und deren Nachweis das Entartungsrisiko der Streak-Gonaden erhöht. Dies gilt auch für das Turner-Mosaik (45, X0 und 46, XY, körperliches Erscheinungsbild wenig auffällig). Hier besteht die

Indikation für eine prophylaktische Adnexektomie. Die Prognose ist nach Tumorentfernung meist gut.

#### **Laufende Studien**

##### *MAKEI-Studie*

Grundsätzlich ist es sinnvoll, die Erkrankungsverläufe aller Malignome den bekannten Tumorregistern zu melden. Dies gilt ganz besonders für die seltenen Keimzelltumoren. Seit 1983 wird daher von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) ein deutschlandweites Register für Keimzelltumoren) geführt.

Nähere Informationen können unter <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/makei> bzw. über die E-Mail-Adresse [makei@med.uni-duesseldorf.de](mailto:makei@med.uni-duesseldorf.de) eingeholt werden.

#### **Literatur**

- 1 Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B et al (1994) Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 52: 50–55
- 2 Hölscher G, Anthuber Ch, Bastert G et al for the project group "Malignant Ovarian Tumors" of the Munich Cancer Center (MCC) (2009) Improvement of survival in sex cord stromal tumors – an observational study with more than 25 years follow-up. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 88: 440–448
- 3 Boyce EA, Constaggini I, Vitonis A (2009) The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case control study. *Gynecol Oncol* 115: 221–225
- 4 Koksall Y, Reisli I, Gunel E et al (2004) Galactorrhoea-associated granulosa cell tumor in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 21: 101–106
- 5 Kalfa N, Patte C, Orbach D et al (2005) A nationwide study of granulosa cell tumors in pre- and postpubertal girls: missed diagnosis of endocrine manifestations worsens prognosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18: 25–31
- 6 Shah SP, Köbel M, Senz J et al (2009) Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors in the ovary. 360: 2719–2729
- 7 Kölbel M, Gilks CB, Huntsman DG (2009) Adult-type granulosa cell tumor and FOXL2 mutation. *Cancer Res* 69: 9160
- 8 Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH et al (2007) Granulosa cell tumor of the ovary: The clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 105: 365–372

- 9 Rey RA, Lhomme C, Marcillac I et al (1996) Anti-mullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 174: 958–965
- 10 Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr et al (1999) Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 73: 51–55
- 11 Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF et al (2009) Serum Mullerian inhibiting Substance/Anti-Mullerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. 114: 57–60
- 12 Zhang M, Cheung MK, Shin JY et al (2007) Prognostic factors responsible for survival in sex cord-stromal tumors of the ovary – An analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 104: 396
- 13 Lee YK, Park NH, Kim JW et al (2008) Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer* 18: 642–647
- 14 Ranganath R, Sridevi V, Shirley SS et al (2008) Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 18: 929–933
- 15 Schumer ST, Cannistra SA (2003) Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 21: 1180–1189
- 16 Gershenson DM (2010) Sex cord-stromal tumors of the ovary: granulosa-stromal cell tumors. *Literatur Review "up to date": Last version January 26, 2010*
- 17 Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J (2006) Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 103: 31–34
- 18 Brown J, Sood AK, Deavers MT (2009) Patterns of metastasis in sex cord stromal-tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 113: 86
- 19 Thrall et al (2011) Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 122: 242
- 20 Colombo N, Sessa C, Landoni F et al (1986) Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 67: 265–268
- 21 Pecorelli S, Wagenaar HC, Vergote IB et al (1999) Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa-(theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer* 35: 1331–1337
- 22 Savage P, Constenla D, Fisher C et al (1998) Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 10: 242–245
- 23 Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S et al (1990) Cisplatin/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 36: 317–320
- 24 Gershenson DM, Morris M, Burke TW et al (1996) Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol* 87: 527–531
- 25 Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA et al (1999) Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 72: 131–137
- 26 Camlibel FT, Caputo TA (1983) Chemotherapy of granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 145: 763–765
- 27 Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ et al (1987) Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol* 70: 765–769
- 28 Kaye SB, Davies E (1986) Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol* 24: 261–264
- 29 Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ et al (1999) Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 73: 35–41
- 30 Hirakawa M, Nagai Y, Yagi C et al (2008) Recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary managed by palliative radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 18: 913–915
- 31 Uygun K, Aydinler A, Saip P et al (2003) Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 88: 400–403
- 32 Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N (1997) Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary. *Ann Oncol* 8: 811–812
- 33 Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D et al (1996) Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 41: 393–396
- 34 Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I et al (1989) Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol* 35: 406–408
- 35 Schwartz PE, Smith JP (1976) Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 125: 402–411
- 36 Tao X, Sood AK, Deavers MT et al (2009) Anti-angiogenesis therapy with Bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. 114: 431–436
- 37 Pfeleiderer A (1988) Preserving fertility in malignant ovarian tumors. *Gynäkologe* 21: 308–314
- 38 Kurman RJ, Norris HJ (1976) Malignant mixed germ cell tumors of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol* 48: 579–589
- 39 Serov SF, Scully RE (1973) Histological typing of ovarian tumors. WHO International Histological Classification of Tumors. No.9. WHO, Geneva
- 40 Calaminus G, Schönberger S, Schneiter DT (2012) Extrakranielle Keimzelltumoren. AWMF online. AWMF-Register Nr.025/010, Klasse S1, letzte Überarbeitung 1/2012

- 41 Bafna UD, Umaderi K, Kumaran C et al (2001) Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? *Int J Gynecol Cancer* 11: 300–304
- 42 Williams SD, Blessing JA, Moore DH et al (1989) Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 111: 22–27
- 43 Chalas E, Valea FA, Mann JW (2010) Treatment of malignant germ cell tumors, of the ovary. *Literatur Review "up to date"*: Last version January 27, 2010
- 44 Tangir J, Zelterman D, Ma W et al (2003) Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 101: 251–257
- 45 Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT et al (1992) Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. *Gynecol Oncol* 45: 26–31
- 46 Kumar S, Shah JP, Bryant CS et al (2008) The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 110: 125–132
- 47 Kasenda B, Harter P, Hirsch T et al (2009) Para-aortic lymph node metastasis in malignant dysgerminoma of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(11): 1288–1290
- 48 Curtin JP, Morrow CP, D'Abblaing G et al (1994) Malignant germ cell tumors of the ovary: 20-year report of LAC-USC Women's Hospital. *Int J Gynecol Cancer* 4: 29–35
- 49 Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S et al (1995) Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 86: 367–372
- 50 Williams S, Blessing JA, Liao SY et al (1994) Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 12: 701–706
- 51 Goebel U, Calaminus G, Schneider DT et al (2004) Klinik, Symptomatik und Therapiestrategien bei Keimzelltumoren des Ovars. *Gynäkologie* 37: 806–814
- 52 de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM et al (2001) Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 19: 1629–1640
- 53 Cushing B, Giller R, Cullen JW et al (2004) Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study – Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 22: 2691–2700
- 54 Lopez LF, Macedo CRP, Pontes EM et al (2009) Cisplatin and Etoposid in childhood germ cell tumor: Brazilian Pediatric Oncology Society Protocol GCT-91.27: 1297–1303
- 55 Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D et al (1999) Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol* 17: 3226–3233
- 56 Petersen-Bjeergard J, Daugaard D, Hansen SW et al (1991) Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ cell tumors. *Lancet* 338: 359–363
- 57 Haugnes HS, Aass N, Fossa SD et al (2009) Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 27: 2779–2786
- 58 Perrin LC, Low J, Nicklin JL et al (1999) Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39: 243–245
- 59 Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al (2001) Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *Clin Oncol* 19: 1015–1020
- 60 Kanazawa K, Suzuki T, Sakamoto K (2000) Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 23: 244–248
- 61 Matei D, Miller AM, Monahan P et al (2009) Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 27: 4142–4149
- 62 Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D et al (1999) Acute myelogenous leukemia following treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol* 10, 3226–3332
- 63 Williams SD, Blessing JA, Hatch KD et al (1991) Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 9: 1950–1955
- 64 Munkarah A, Gershenson DM, Levenback C et al (1994) Salvage surgery for chemorefractory ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 55: 217–223
- 65 Lai CH, Chang TC, Hsueh S et al (2005) Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 96: 784–791
- 66 Williams SD, Kauderer J, Burnett AF et al (2004) Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 95(3): 496–499
- 67 Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL (1976) Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 37: 2359–2372
- 68 Lorigan PC, Grierson AJ, Goepel JR et al (1996) Gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by analysis of tumour DNA. *Cancer Lett* 104: 27–30
- 69 Coracki A, Ozeren S, Ozkan S et al (2005) Pure nongestational choriocarcinoma of ovary. *Arch Gynecol Obstet* 271: 176–177

- 70 Dumesnil C, Gatbois E, Leverger G (2005) Infantile choriocarcinoma: an uncommon and curable tumor. *Arch Pediatr* 12: 1721–1725
- 71 Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH et al (2002) Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 85: 459–463
- 72 Cho SB, Park CM, Park SW et al (2001) Malignant mixed müllerian tumor of the ovary: imaging findings. *Eur Radiol* 11: 1147–1150
- 73 Bicher A, Levenback C, Silva EG et al (1995) Ovarian malignant mixed müllerian tumors treated with platinum-based chemotherapy. *Obstet Gynecol* 85: 735–739
- 74 Tong GX, Devaraj K, Hamele-Bena D et al (2011) Pax8: a marker for carcinoma of Müllerian origin in serous effusions. *Diagn Cytopathol* 39: 567–574
- 75 Duman BB, Kara IO, Günaldi M et al (2011) Malignant mixed Müllerian tumor of the ovary with two cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 283: 1363–1368
- 76 Kunkel J, Peng Y, Tao Y et al (2012) Presence of a sarcomatous component outside the ovary is an adverse prognostic factor for primary ovarian malignant mixed mesodermal/müllerian tumors: a clinicopathologic study of 47 cases. *Am J Surg Pathol* 36: 831–837
- 77 Brown E, Stewart M, Rye T et al (2004) Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 100: 2148–2153
- 78 DiSilvestro PA, Gajewski WH, Ludwig ME et al (1995) Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 86: 780–782
- 79 Harris MA, Delap LM, Sengupta PS et al (2003) Carcinosarcoma of the ovary. *Br J Cancer* 88: 654–657
- 80 Thigpen JT, Blessing JA, DeGeest K et al (2004) Cisplatin as initial chemotherapy in ovarian carcinosarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 93: 336–339
- 81 Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L (2000) A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynaecol Oncol* 79: 147–153
- 82 Homesley HD, Filiaci V, Markman M et al (2007) Phase III trial with ifosfamide with or without paclitaxel in advance uterine sarcoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 25: 526–531
- 83 Berkenblit A, Tung N, Kim Y et al (2003) Phase I trial of docetaxel, carboplatin, and gemcitabine as first-line therapy for patients with high-risk epithelial tumors of müllerian origin. *Gynecol Oncol* 89: 486–493
- 84 Kosmas C, Vorgias G, Tsakonias G et al (2011) Paclitaxel-ifosfamide-carboplatin combination chemotherapy regimen in advanced uterine and adnexal malignant mixed Müllerian tumours. *Br J Cancer* 105: 897–902
- 85 Loizzi V, Cormio G, Camporeale A et al (2011) Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology* 80: 102–106
- 86 Pectasides D, Pectasides E, Paaxoinas G et al (2008) Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: clinical experience of a single institution. *Gynecol Oncol* 110: 299–303

## Nachsorge und Rehabilitation

*H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs, S. Fürst, L. Hertlein, L. Lutz, K. Seck*

Die Nachsorge umfasst den weiten Bereich von einfühlsamer und situationsangepasster Prognoseaufklärung, Aufklärung über Kurz- und Langzeitfolgen der Primärtherapie sowie deren Erkennung und Behandlung, über Möglichkeiten und Ziele rehabilitativer Maßnahmen, Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung, Nachsorgeplan und die Relevanz verschiedener Diagnoseverfahren bis zur eventuell notwendigen genetischen Beratung im familiären Bereich. Des Weiteren steht die Diagnostik eines Rezidivs im Fokus der Nachsorgeuntersuchung. Eine Umfrage hat ergeben, dass über 80 % der Patientinnen sich durch die Nachsorgeuntersuchung eine Verlängerung des Lebens erwarten [1].

Wegen der lange dauernden und belastenden Primärtherapie ist eine soziale Reintegration in den meisten Fällen erst nach Abschluss aller therapeutischen Maßnahmen, damit also durchschnittlich erst 8–9 Monate nach Primäroperation, möglich. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien führen die vorhandene Symptomatik und die erforderliche Chemotherapie häufig zu einer Erwerbsunfähigkeit und zur Notwendigkeit stützender psychosozialer Maßnahmen. Nachsorge bedeutet deshalb in erster Linie „Beziehungsmedizin“ und kompetente ärztliche Begleitung mit dem Ziel, die Fähigkeit, mit gesundheitlichen Störungen zu leben, zu verbessern. Inhaltlich heißt dies, nicht nur pathogenetische, sondern auch lebensqualitätsorientierte Prinzipien zu vermitteln.

### **Psychoonkologische Betreuung und psychosoziale Nachsorge**

Zur eingehenden Vertiefung dieser Bereiche wird auf das Manual „Psychoonkologie“ des Tumorzentrums München [2] verwiesen.

Zu den psychischen Krankheits- und Therapiefolgen gehören bei mindestens der Hälfte der Patientinnen die Angst vor dem Rezidiv, geringere Leistungsfähigkeit, Anspannung und Nervosität und körperliche Beschwerden. Schlafstörungen, Angst vor frühem Tod oder Hilflosigkeit stellen sich erst in zweiter Linie ein. Ein Drittel der Patientinnen klagt über Angst vor Schmerzen sowie geringeres sexuelles Interesse. Vor allem nach Exenterationen findet sich ein deutlich gestörtes Körpererleben mit all seinen Auswirkungen auf Partnerschaft und Sexualität. Die Frage nach Einschränkungen der Sexualität sollte in der Nachsorge aktiv vom Arzt angesprochen werden. Besonders junge Frauen leiden erheblich unter den Folgen der meist unumgänglichen Infertilität und konsekutiven Wechseljahresbeschwerden. Derartige Stigmata, aber auch ein Haarverlust unter Chemotherapie, bedingen oft soziale Rückzugstendenzen und verstärken die weibliche Identitätskrise. Der Bedarf an psychologischer und medizinischer Betreuung nach First-line-Therapie ist im Verlauf der Krankheit gleichbleibend, während der Informationsbedarf und die sexuellen Bedürfnisse im Krankheitsverlauf abnehmen. Im Hinblick auf die unterstützende Bedeutung der Partnerschaft sollte diese in das psychosoziale Nachsorgekonzept eingebunden werden. Neben der ärztlichen Begleitung wird hier auf Angebote ambulanter und stationärer psychoonkologischer und sozialtherapeutischer Beratung sowie Gesprächs- und Selbsthilfegruppen hingewiesen.

Welche Therapieverfahren am geeignetsten sind, muss individuell geprüft werden. Typische psychoonkologische Angebote in Rehabilitationskliniken sind in Tabelle 1 dargestellt: Neben Vorträgen und Seminaren, offener und geschlossener Gruppenarbeit werden Entspannungsverfahren (autogenes

Training, progressive Muskelrelaxation) angeboten, sowie Ausdruckstherapien, Achtsamkeitsübungen und künstlerische Betätigungen. Bei Notwendigkeit erfolgt auch eine supportive, lösungsorientierte Einzelgesprächstherapie.

*Tabelle 1.* Psychoonkologische Angebote.

<b>Vorträge und Seminare</b>
Information, Motivation, Schulungen, Autonomiesteigerung, Salutogenese: z. B. Psyche und Krebs, Angst und Lebensmut, Gesundheit durch Eigensinn u. a.
<b>Entspannung und Imagination</b>
autogenes Training, progressive Muskelrelaxation, geleitete Imagination, Klangreisen
<b>Ausdruckstherapien</b>
Maltherapie, meditativer Tanz
<b>Achtsamkeit</b>
Meditation, Atemtherapie, Yoga, Tai-Chi
<b>Einzeltherapien</b>
supportive lösungsorientierte Therapieverfahren

**Lebenserwartung und Lebensqualität**

Gerade bei Karzinomen mit meist begrenzter Prognose gewinnt die Berücksichtigung der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung. Radikale therapeutische Ansätze sind vor diesem Hintergrund immer wieder individuell zu überprüfen. Notwendig sind klare Parameter zur Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf und Therapie. Im Einzelnen erscheinen folgende Komponenten wichtig:

- psychisches Befinden (u. a. Angst, Depression, Unsicherheit)

- Funktions- und Leistungsfähigkeit in verschiedenen Lebensbereichen (u. a. Beruf, Haushalt, Freizeit)
- Anzahl und Güte der Beziehungen zu anderen Menschen (u. a. Partnerschaft, Familie, Freunde, Kollegen)
- körperliche Verfassung (u. a. allgemeiner Gesundheitszustand und onkologische Symptomatik)

Wichtig ist das feinfühliges Erfassen der individuellen Bedürfnisse, Ängste und Erwartungen. Lebenserwartung und Lebensqualität können sehr unterschiedliche Wertigkeit haben. Das therapeutische Vorgehen sollte sich eng an diesen individuellen Wünschen und Bedürfnissen der Patientinnen orientieren. Eine Verlaufskontrolle der Lebensqualität anhand standardisierter Fragebögen im Krankheitsverlauf ist empfehlenswert.

**Nachsorgediagnostik**

Die in Tabelle 2 abgebildeten Nachsorgeempfehlungen enthalten Häufigkeit und Art der Untersuchungen für tumorfreie Patientinnen nach der Primärtherapie.

Art und Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen müssen sich jedoch in erster Linie nach der Modalität der Primärtherapie, deren Sekundärfolgen sowie nach den Prognosefaktoren (Tumorstadium, Differenzierungsgrad des Tumors u. a.) ausrichten [3, 4].

Während einer Langzeitchemotherapie ergeben sich zwangsläufig kurze Intervalle von 1–4 Wochen, während nach dem Abschluss therapeutischer Maßnahmen und bei klinischer Vollremission dreimonatige Intervalle sinnvoll sind. Für palliativ zu behandelnde Patientinnen sind die Untersuchungsintervalle und

*Tabelle 2.* Nachsorgeprogramm bei asymptomatischer Patientin nach Ovarialkarzinom ohne erkennbaren Tumor.

Untersuchung	1. bis 3. Jahr (Kontrollen 3-monatlich)	4. bis 5. Jahr (Kontrollen 6-monatlich)
Anamnese	bei jeder Kontrolle	bei jeder Kontrolle
Klinische Untersuchung	bei jeder Kontrolle	bei jeder Kontrolle
Vaginalultraschall	bei jeder Kontrolle	bei jeder Kontrolle
Mammadiagnostik	jährlich	jährlich
Tumormarker	nicht i. d. Routine	nicht i. d. Routine
Sonstige Bildgebung	bei klinischem Verdacht	bei klinischem Verdacht

die Art der Untersuchungen den individuellen Gegebenheiten entsprechend zu wählen.

wie z. B. Polyneuropathien, Fatigue, Geschmacksstörungen und Alopezie.

*Nachsorgeanamnese*

*Körperliche Untersuchungen*

Ein Rezidiv oder eine Tumorprogression ist beim Ovarialkarzinom in der Mehrzahl der Fälle auf das Abdomen und den Pleuraraum beschränkt. Entsprechend sollten folgende Fragen gestellt werden:

Gewichtskontrolle, Palpation und Perkussion des gesamten Abdomens, gynäkologische (einschließlich rektale) Untersuchung, Kontrolluntersuchung der Brust, Perkussion und Auskultation der Lunge, neurologische Orientierungsuntersuchung, Beurteilung des Leistungsvermögens. Bei Verdachtsmomenten weitere Abklärung durch laborchemische und apparative Untersuchungen.

- Haben Sie Beschwerden im Bauchraum?
- Sind seit der letzten Untersuchung Unregelmäßigkeiten in der Verdauung aufgetreten?
- Hat sich der Bauchumfang verändert?
- Haben Sie neuerdings Probleme mit der Atmung?

*Apparative Untersuchungen*

Als hilfreich hat sich hier auch die Verwendung eines sogenannten Belastungsthermometers für onkologische Patientinnen erwiesen, in dem diese selbst die Höhe der Gesamtbelastung in einer Skala von 1–10 und die damit verbundenen Symptome eintragen und dem Nachsorgearzt/ärztin vorlegen können (Abb. 1).

Bei klinischer Vollremission scheint es sinnvoll, in den ersten drei Jahren in vierteljährlichem, danach in halbjährlichem Abstand eine Sonografie durchzuführen. Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern soll bei symptomfreien Patientinnen nicht durchgeführt werden (Ausnahme Keimzelltumoren, Keimstrangstromatumoren) [6]. Tumormarker sollten bestimmt werden, wenn sich daraus mit hoher Wahrscheinlichkeit therapeuti-

Daneben sollten auch speziell anhaltende Nebenwirkungen der Chemotherapien abgefragt werden

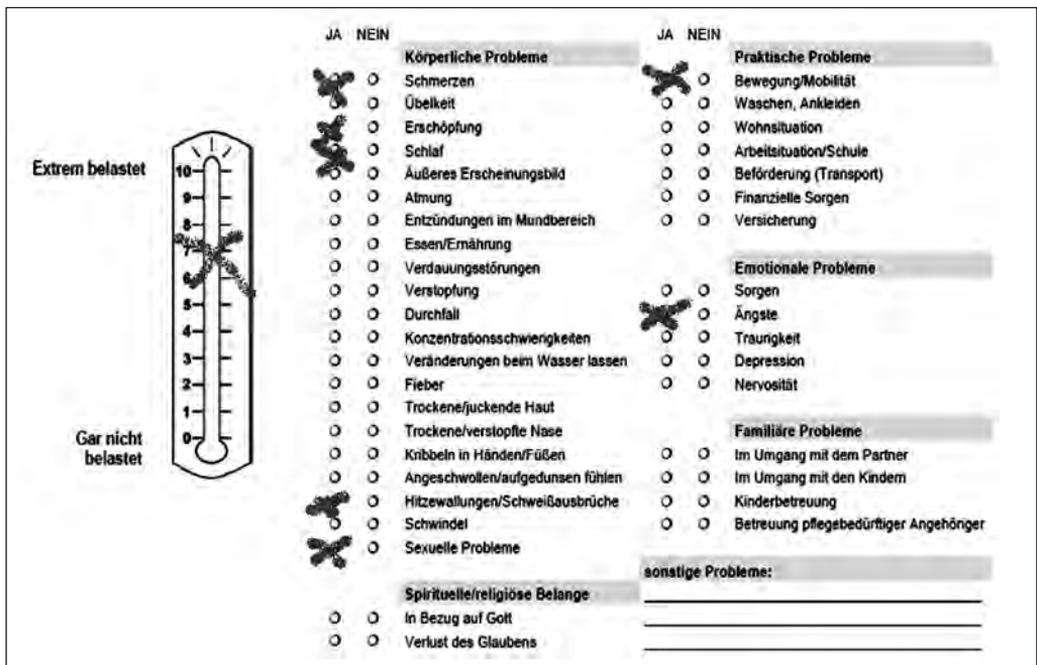


Abbildung 1. Anamnese-Erhebung bei onkologischen Patientinnen mittels Belastungsthermometer [5] (Beispiel).

sche Konsequenzen ergeben: Eine Tumormarkererhöhung weist mit hoher Sensitivität und Spezifität auf das Vorliegen eines Rezidivs hin, wobei dann eine apparative bildgebende Diagnostik (CT, NMR, PET-CT etc.) indiziert ist. Bei alleiniger Erhöhung des Tumormarkers ohne klinisch oder apparativ nachgewiesenes Tumorrezidiv ist nach heutigem Kenntnisstand die frühzeitige Einleitung einer erneuten Therapie ohne Vorteil für die Patientin (DGGG-Leitlinie, Version 2012, AGO [6]). Röntgen-Thorax-Untersuchungen können bei Symptomatik die Suche nach Pleuraerguss oder seltenen intrapulmonalen Metastasen ergänzen. Ein Computertomogramm oder eine MRT-Untersuchung sind bei Verdachtsfällen sinnvoll.

Indikationen für apparative Untersuchungen sind insgesamt dann gegeben, wenn aus den Ergebnissen direkte Konsequenzen für weitere Maßnahmen oder Therapien erwartet werden können. Die in Fällen klinisch kompletter Remission empfohlene jährliche Mammografie ist eine Vorsorgemaßnahme unter Berücksichtigung einer erhöhten Inzidenz von Mammakarzinomen bei Ovarialkarzinompatientinnen.

#### *Nachsorge und Tumormarkerbestimmung unter Erhaltungstherapie mit Bevacizumab*

Seit der Zulassung von Bevacizumab als Erhaltungstherapie nach adjuvanter Chemotherapie stellt sich die Frage der Nachsorgeanpassung unter dieser Therapie: Soll der Tumormarker unter Bevacizumabtherapie kontrolliert werden? Ist der Tumormarker unter Bevacizumabtherapie anders zu bewerten?

Für die Bestimmung der Tumormarker spricht, dass die Therapie mit Nebenwirkungen behaftet sein kann, aber ohne Überprüfen der Wirkung gegeben würde, außerdem handelt es sich um eine kostenintensive Therapie. In den Zulassungsstudien GOG 218 und ICON 7 erfolgten die CA-125-Bestimmungen, in GOG 218 wurde CA 125 sogar als Progressionskriterium herangezogen. Jedoch spricht gegen die Markerbestimmung, dass dies entgegen der aktuellen Leitlinienempfehlung ist. Bisher gibt es keine Evaluation der Korrelation von CA 125 und Bildgebung unter der Bevacizumabtherapie. Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass häufig die Rezidivdiagnose aufgrund des Markeranstiegs bei

beschwerdefreier Patientin und ohne den Nachweis einer klinischen Progression gestellt wurde. Jedoch gibt es bisher nur wenige Studien, die das Verhalten von CA 125 unter der Therapie mit Bevacizumab untersucht haben. Diese Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, beruhen aber teils auf kleinen Patientengruppen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass CA 125 und RECIST-Ansprechraten größtenteils konkordant waren in der mit Avastin behandelten Gruppe und ähnlich waren wie in der Placebogruppe. Jedoch könnte der Zusammenhang von CA 125 zur Tumorprogression in dem mit Bevacizumab behandelten Kollektiv verändert sein; dies führt dazu, dass dies bei alleinigem diagnostischem Gebrauch zu einer vermeintlichen und frühzeitigen Progressionsdiagnose führen würde – ohne bildgebendes Korrelat.

Deshalb ist die Frage der Neubewertung der CA-125-Kontrollen unter Bevacizumabtherapie nicht endgültig zu beantworten. Es hat sich jedoch eine große Konkordanz von Bildgebung und CA 125 gezeigt, jedoch ist möglicherweise der CA-125-Anstieg unter Bevacizumabtherapie früher als unter CTX, aber ohne bildgebendes Korrelat. Deshalb bleibt die Empfehlung, keine Therapieumstellung nur aufgrund eines Tumormarkeranstiegs ohne klinisches Korrelat durchzuführen [7, 8, 9].

#### **Rehabilitationsmaßnahmen**

Die Minderung von Krankheits- oder Behandlungsfolgenstörungen und damit Reintegration in das normale soziale Leben kann je nach Bedarf und individueller Situation ambulant, teilstationär oder vollstationär erfolgen. Jeder Krebspatient hat gesetzlichen Anspruch auf derartige Maßnahmen. Konzeptionell ist die medizinische Rehabilitation ausgerichtet am Krankheitsfolgenmodell der WHO [10] (Tab. 3), wie sie in der sogenannten ICF [11] beschrieben werden: Zu berücksichtigen sind hier die Kategorien „funktionale Gesundheit (Funktionsfähigkeit)“ und „Behinderung“. Die wesentliche Neuerung ist hierbei die Berücksichtigung, inwieweit Menschen mit Beeinträchtigungen in der Funktionsfähigkeit auch an der „Teilhabe“ in den verschiedenen Lebensbereichen behindert sind.

*Table 3.* Onkologische Reha-Bedürftigkeit. ICF-Klassifikation (WHO) der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit.

Komponenten	Klassifikation
Körperfunktionen	mental, sensorisch, reproduktiv etc.
Körperstrukturen	Organsysteme
Aktivitäten und Partizipationen	Mobilität, Lernen, Kommunikation, Selbstversorgung etc.
Kontextfaktoren	Umweltfaktoren Technologien, Beziehungen etc. persönliche Faktoren

### Rehabilitationsspezifische Diagnostik

Die Zielsetzung weitgehender Kompensation von Beeinträchtigungen und funktionellen Auswirkungen der Primärtherapie oder der Krankheit erfordert über die geschilderte körperliche und medizinische Diagnostik hinaus spezifische Fragen zur Belastungssituation der Patientin [6, 12]. Durch gezielte Untersuchung und Befragung der Patientin zur Erfassung psychologischer Indikationskriterien für die Rehabilitation lassen sich die Grundlagen für einen Rehabilitationsplan erstellen. Hier können sechs Belastungsbereiche spezifisch erfasst werden:

#### *Körperliches Wohlbefinden/Schmerzen*

Häufig werden hier Narbenschmerzen des Abdomens, postchemotherapeutische Adynamie (Fatigue) sowie funktionelle Beschwerden des Magen-Darm-Traktes gefunden. Größere Darmresektionen, die Anlage eines Kolostomas oder umfangreiche Lymphadenektomien erfordern rehabilitative (therapeutische) Hilfestellung.

#### *Psychische Störungen*

Die mit der Primärtherapie in der Regel verbundene Kastration führt neben vegetativen Störungen auch zu depressiven Phasen, Schlafstörungen, Anspannung/Nervosität.

Das den Patientinnen häufig bekannte hohe Rezidivrisiko führt fast immer zu Angstzuständen. Eine der Situation angepasste Aufklärung und die Langzeitbetreuung helfen bei der Krankheitsbewältigung.

#### *Informationsdefizite*

Auch bei optimaler Betreuung in der akuten Therapiephase bleibt ein großes Defizit an Information über die Erkrankungssituation sowie Wirkung und Nebenwirkung der Behandlung zurück. Informationen zum Sozialrecht sind hilfreich.

#### *Leistungsfähigkeit*

Die gezielte anamnestische Erhebung des Verhaltens der Patientinnen bei Haushalt/Beruf, Freizeit/Hobbies, bei nicht selten durch Polyneuropathien eingeschränkter Fortbewegung und bei Fragen der Körperpflege ist Basis für die Kompensationsberatung.

#### *Sozialverhalten*

Die bei Ovarialmalignomen meist über ein halbes Jahr hinausreichende Primärtherapie, der Kontakt zu anderen, schwer erkrankten Patientinnen sowie die operativen Folgen wie Narbenbildung oder Kolostoma führen nicht selten zu einem sozialen Rückzug, Selbstunsicherheit oder zu einem Leiden unter dem veränderten Körperbild [13].

#### *Partnerschaft*

Das Ovarialmalignom als Erkrankung des weiblichen Genitale belastet die betroffenen Patientinnen auch im Bild ihrer Weiblichkeit. Als Folge einer psychischen Reaktion oder der organischen (atrophischen) Veränderungen treten häufig eine Verminderung der Libido und damit Veränderung des Sexualverhaltens, eine Kommunikationsverarmung mit dem Partner und Fehlreaktionen, wie zu wenig Rücksicht oder zu viel Schonung auf.

Die hier geforderte Kooperation in rehabilitations-spezifischer Diagnostik und damit auch die Schaffung eines interdisziplinären therapeutischen Planes sind bislang nur in stationären Einrichtungen der Rehabilitation in die Wirklichkeit umgesetzt. Deshalb sollten alle Patientinnen im Akutkrankenhaus über die Möglichkeiten stationärer Anschlussheilbehandlung und Rehabilitation informiert werden und die weiterbehandelnden niedergelassenen Ärzte sollten dies unterstützen und ebenfalls indizieren.

## Therapie und Kompensation

### *Medizinische Therapie*

Bei Folgestörungen der Primärtherapie und klinischer Vollremission sind die am häufigsten notwendigen medikamentösen Maßnahmen die Regulierung von abdominalen Adhäsionsbeschwerden, entblähende Medikation und gegebenenfalls Verordnung von Sulfasalazin-Präparaten bei postaktinischen Beschwerden.

Chemotherapieinduzierte Polyneuropathien und Sensibilitätsstörungen können im subjektiven Empfinden durch elektrotherapeutische Behandlungen (u. a. Vierzellen-Bäder), Ergotherapie, Koordinationsübungen, Physiotherapie mit „Fühlpfad“ sowie medikamentös mit Pregabalin (Lyrica®) und Vitamin-B-Komplex gelindert werden. Gabapentin reduziert wesentlich die polyneuropathieassoziierten Schmerzen und wird relativ gut vertragen. Die initiale Dosis von Gabapentin beträgt 100 bis 300 mg dreimal täglich, Dosiserhöhung bis 4000 mg täglich ist möglich, es treten fast keine Nebenwirkungen auf (z. B. periphere Ödeme, Schläfrigkeit). Die Therapie mit Carbamazepin oder anderen Antikonvulsiva kann bei Gabapentin-Unverträglichkeit hilfreich sein. Duloxetin gehört zu den Serotonin-Norepinephrin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) und besitzt analgesierende und antidepressive Wirkung bei neuropathischen Schmerzen. Mindestens eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie, die bei Patienten mit schmerzhafter chemotherapieinduzierter peripherer Neuropathie durchgeführt wurde, hat den Vorteil für Duloxetin unterstützt [14].

Irreversible renale Funktionseinschränkungen können medikamentös nicht beeinflusst werden, erfor-

dem jedoch Aufklärung zur erhöhten Flüssigkeitszufuhr. Einschränkungen der Atemfunktion durch Pleuraverschaltungen nach malignen Ergüssen können durch Anleitung zur Atemgymnastik und Information über geeignete Trainingsprogramme zumindest im subjektiven Empfindungseindruck vermindert werden. Eine Aerosol-Inhalationstherapie kann bei zusätzlicher obstruktiver Komponente hilfreich sein.

Beckenbodentraining (eventuell mit Biofeedback) bei Descensus vaginae oder Stuhlinkontinenz nach En-bloc-Rektum-Resektion bessert die Restfunktionen und die soziale Befindlichkeit. Tumor- oder therapiebedingte symptomatische Lymphödeme bedürfen einer komplexen Entstaunungsbehandlung.

### *Hormonsubstitution*

Organische und psychische Kastrationsfolgen lassen sich ausreichend nur mit Östrogensubstitution kompensieren. Kontraindikationen sind akute oder chronische Lebererkrankungen, akute Gefäßverschlüsse oder auch östrogenabhängige Malignome. Das Ovarialkarzinom selbst stellt nach aktueller Datenlage relativ kleiner retrospektiver Studien generell keine Kontraindikation zur Hormonersatztherapie dar [15, 16]. Östrogene sind generell jedoch als proliferativ wirksam zu betrachten. Deshalb ist die Entscheidung zur Substitution individuell und nach entsprechender Aufklärung sorgfältig abzuwägen (Evidenzniveau Stufe IV, S-2-Leitlinie DGGG [6]). Die Menge an verabreichten Östrogenen sollte möglichst niedrig gehalten werden.

Falls eine Hormonsubstitution unerwünscht ist, kann alternativ ein „Mehrstuftenplan“ mit Phytotherapeutika, Sedativa/Psychopharmaka oder Betablockern eingesetzt werden. Eine ausführliche Diskussion eines solchen stufenweisen Vorgehens findet sich im Manual „Mammakarzinome“ des TZM [17].

### *Information als Hilfe zur Krankheitsbewältigung*

Die Aufklärung der Patientin über Risikofaktoren, Nachsorgemaßnahmen, Möglichkeiten der Schmerztherapie, additive Therapiemaßnahmen und Umgang mit der Angst berühren Themen, die vor der Erkran-

kung keine Beachtung gefunden hatten, jetzt aber im Mittelpunkt des Lebens stehen. Information und Hilfestellung bei der Handhabung von Hilfsmitteln wegen Harn- oder Stuhlinkontinenz sowie Stomaversorgung sind gegebenenfalls von Bedeutung. Vorhandene und belastende Tabus in Sexualität und Partnerbeziehung können in Einzel-, Partner- und Gruppengesprächen abgebaut werden.

### *Diätetik*

Im Normalfall ist bei Patientinnen nach Ovarialmalignom keine spezielle Diät erforderlich. Bei Adhäsionsbeschwerden oder bei einem sogenannten Kurzdarmsyndrom ist jedoch eine individuelle Diätaufklärung und -verordnung zwingend. Mehrere kleine Mahlzeiten täglich mit schlackenarmer, eiweiß- und vitaminreicher Kost sind für das Wohlbefinden förderlich. Spezielle sogenannte Krebsdiäten entbehren wissenschaftlicher Grundlage und Wirksamkeit. Sie entsprechen nicht den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). Trotzdem ist es eine bekannte Tatsache, dass sich Patientinnen in jeder Krankheitsphase mit unkonventionellen Methoden beschäftigen und behandeln lassen [18, 19].

### *Psychoonkologische und sozialtherapeutische Betreuung*

Ausgehend von dem Ergebnis der Diagnostik psychosozialer Belastungsfaktoren sind psycho- oder sozialtherapeutische Interventionen hilfreich. In enger Zusammenarbeit von Arzt und klinischem Psychologen sowie Sozialpädagogen müssen für jeden der eruierten Belastungsbereiche Möglichkeiten der Konfliktlösung oder Kompensation erarbeitet werden [6, 12].

Die sozialtherapeutische Intervention zielt auf folgende häufige Beratungsinhalte: sozialrechtliche Möglichkeiten, praktische Hilfe im Umgang mit Behörden (Erstellung von Schwerbehindertenausweis, Anerkennung von zusätzlichen Behinderungen u. a.), Beratung zum Schwerbehindertenrecht (Kündigungsschutz, steuerliche Vergünstigungen), Fragen zur Sozialversicherung (Krankenkassenleistungen, Krankengeld, Rentengeld, Leistungen der Arbeitsverwaltung), Pflege und Haushaltsfragen (Wohngeld, Sozialhilfe), Probleme am Arbeitsplatz.

### *Berufsbezogene Rehabilitation*

Nach dem Prinzip der gesetzlichen Rentenversicherung „Rehabilitation vor Rente“ werden hier Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben erbracht sowie ergänzende Leistungen mit dem Ziel, die Erwerbsfähigkeit zu erhalten oder zu verbessern und die Versicherten dauerhaft in das Erwerbsleben zu integrieren (§ 9 SGB VI). Bei Vorliegen von onkologischen Erkrankungen können von der Rentenversicherung auch Rehabilitationsleistungen für Rentenbezieher oder Angehörige von Versicherten erbracht werden mit der Zielsetzung „positiver Beeinflussung der durch die Erkrankung oder deren Therapie bedingten körperlichen, seelischen oder sozialen Behinderungen“.

Bei Primärtherapie mit kurativer Intention wird eine Patientin im Regelfall nach Abschluss der üblicherweise 7–8 Monate dauernden Behandlungszeit und eventuellen stationären Rehabilitationsmaßnahmen wieder berufsfähig werden können. Die operationsbedingte verminderte Belastbarkeit im Bereich der Bauchdecken und der Bauchorgane erlaubt nur Tätigkeiten, die ohne höhere Belastung dieser Regionen möglich sind. Schwere körperliche Arbeit, insbesondere Heben und Tragen schwerer Lasten, ist nicht mehr möglich. Das mögliche Auftreten von Lymphödemen der unteren Extremitäten nach radikaler Lymphonodektomie schränkt Tätigkeiten bei ungünstigen Wärmebedingungen und langem Stehen oder Sitzen ein. Bei Harn- oder Stuhlinkontinenz sind entsprechende Arbeitsplatzbedingungen durch Zusammenarbeit mit dem Betriebsarzt einzurichten. Für jüngere Patientinnen ist gegebenenfalls die Einleitung von Berufsförderungsmaßnahmen zu prüfen.

Nach Palliativtherapie richtet sich die berufliche Wiedereingliederung nach der wieder erreichten Leistungsfähigkeit. Die unsichere Prognose allein ist nicht ausschlaggebend für eine vorzeitige Berentung (siehe unten).

### **Zugangswege zur onkologischen Rehabilitation**

Persönliche Voraussetzungen sind die zumeist von den Krankenhaus-Sozialarbeitern in Erfahrung gebrachten versicherungsrechtlichen Bedingungen sowie die medizinischen und sozialmedizinischen Überprüfungen der Rehabilitationsbedürftigkeit,

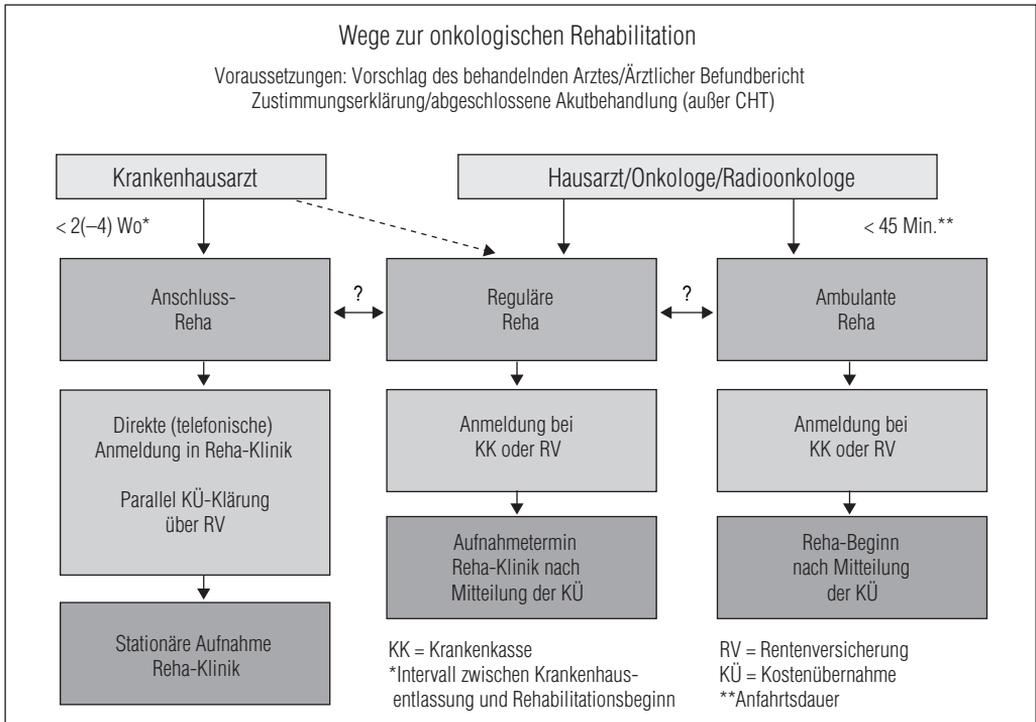


Abbildung 2. Zugangswege zur onkologischen Rehabilitation.

der Rehabilitationsfähigkeit und der Rehabilitationsprognose (sog. Ca-Richtlinien nach § 31 Abs. 1 Satz 1, SGB VI).

Wie in Abbildung 2 dargestellt, kann auf Vorschlag des behandelnden Arztes und nach Erstellung eines strukturierten Befundberichtes (Formular) mit Einwilligung der Patientin eine Anschlussrehabilitation, eine sogenannte reguläre Rehabilitation oder auch eine ambulante Rehabilitation beim Kostenträger (RV oder KK) beantragt werden. Die reguläre Dauer der Rehabilitation ist gesetzlich auf 21 Tage festgelegt, kann jedoch auf Antrag bei medizinischer Notwendigkeit um 1–2 Wochen verlängert werden.

**Anschlussheilbehandlung (AHB)**

Gerade die sehr belastende Primärtherapie von Ovarialmalignomen sollte zur konsequenten Nutzung der Möglichkeit von Anschlussheilbehandlungen (Anschlussrehabilitation) führen. Von den gesetzlich

Bestimmungen ausgehend sind Anschlussheilbehandlungen über die Renten- oder Krankenversicherungsträger bis spätestens 2 Wochen nach Abschluss der Primärbehandlung im Akutkrankenhaus möglich. Üblicherweise wird durch den Sozialdienst im Krankenhaus die gesetzliche Voraussetzung und die Kostenträgerschaft zur Anschlussheilbehandlung überprüft und in Zusammenarbeit mit dem Krankenhausarzt eine entsprechend fachlich qualifizierte Klinik ausgesucht, in der onkologisch erfahrene Gynäkologen vertreten sein müssen.

**Heilverfahren**

Die Träger der Rentenversicherung können als sonstige Leistungen zur Rehabilitation nach § 31 Abs. 1 SGB VI onkologische Nachsorgeleistungen bei malignen Geschwulst- und Systemerkrankungen erbringen. Diese werden bis zum Ablauf eines Jahres nach einer beendeten Primärbehandlung gewährt. Darüber hinaus können spätestens bis zum Ablauf von zwei Jahren nach beendeter Primärbehandlung

Maßnahmen im Einzelfall erbracht werden, wenn erhebliche Funktionsstörungen entweder durch die Tumorerkrankung selbst oder durch Komplikationen oder Therapiefolgen vorliegen (Ca-Richtlinien in der geänderten Fassung vom 01.04.1998). Da zu selten von den Möglichkeiten der Anschlussheilbehandlung Gebrauch gemacht wird, werden oftmals erst im Rahmen dieser Heilverfahren die verschiedenen spezifischen Rehabilitationsmöglichkeiten genutzt. Fachlich unabdingbar ist, dass in die interdisziplinäre Arbeit der Rehabilitationsklinik ein onkologisch versierter Gynäkologe eingebunden ist.

Ambulante Rehabilitationsverfahren sind derzeit noch nicht flächendeckend etabliert und bei den umfangreichen Folgestörungen von Ovarialkarzinompatientinnen eher die Ausnahme. Prinzipiell sind sie jedoch möglich und auch sinnvoll, wenn die Patientin keinen längeren Anfahrtsweg zur Rehabilitationseinrichtung als 30–45 Minuten hat und der tägliche familiäre Kontext erhalten werden soll.

### **Kooperation und Qualitätssicherung**

Die Behandlung der Ovarialmalignome unterliegt bei der immer noch unbefriedigenden Heilungschance einer dauernden Fortentwicklung. Erst die Kooperation und Dokumentation aller beteiligten Ärzte erlaubt zusätzlich zu einer zentralen Datenerfassung über Tumorzentren ein lückenloses Follow-up, das unverzichtbar für die Qualitätssicherung bei der Änderung therapeutischer Maßnahmen ist. Alle an der onkologischen Versorgung Beteiligten sind angehalten, die Möglichkeiten der Dokumentation und Qualitätssicherung zu nutzen und der Fortentwicklung von Therapiemaßnahmen zu dienen (siehe Kapitel „Epidemiologie“).

### **Begutachtung**

Fragen der Begutachtung von Patientinnen nach Ovarialmalignom treten im Zusammenhang mit Maßnahmen nach dem Schwerbehindertengesetz zur Festlegung des Grades der Behinderung (GdB), der Beurteilung der Erwerbsfähigkeit durch die Rentenversicherungen sowie bei Anträgen auf private Lebens- oder Krankenversicherung auf.

Entsprechend der Rechtslage ist bei Begutachtungsfragen nach dem Schwerbehindertengesetz

die prognostische Situation zu berücksichtigen. Da die Mehrzahl der Patientinnen mit Ovarialmalignom fortgeschrittene Stadien aufweist, führt dies zumeist zu Einstufungen als Schwerbehinderte mit mehr als 50 % GdB (Grad der Behinderung). Nach Ablauf einer Zeit der „Heilungsbewährung“ (meist 5 Jahre) wird der GdB vom Versorgungsamt reduziert. Die Ausstellung eines Schwerbehindertenausweises mit wenigstens 50 % GdB führt zu einer Reihe von finanziellen und sozialen Vergünstigungen sowie zu besonderen Rechten für Schutzmaßnahmen im Arbeitsleben. Zur eingehenderen Information sei auf Schriften der Versorgungsträger hingewiesen.

Davon abzugrenzen sind Begutachtungen durch den Rentenversicherungsträger, in erster Linie Fragen der Berufsunfähigkeits(BU)- sowie der Erwerbsunfähigkeits(EU)-Rente, da nach einem maximalen Zeitraum einer Arbeitsunfähigkeit von 1 ½ Jahren die sogenannte Aussteuerung durch die Krankenkasse erfolgt. Auch muss beim Abschluss einer in der Kostenträgerschaft der Rentenversicherung erfolgten stationären Rehabilitationsmaßnahme durch den Rehabilitationsarzt zur Erwerbsfähigkeit Stellung genommen werden. Die bisherigen Begriffe der Berufs- und Erwerbsfähigkeit wurden ab 1.1.2001 nach § 44 SGB VI ersetzt durch den Begriff „Rente wegen Erwerbsminderung“. (Allerdings bleibt für Versicherte, die vor dem 2.1.1961 geboren wurden, das Risiko der BU im Rahmen einer Vertrauensschutzregelung (§ 240 SGB VI) weiterhin abgesichert.) Teilweise erwerbsgemindert sind danach Versicherte, die wegen Krankheit oder Behinderung auf nicht absehbare Zeit außerstande sind, unter den üblichen Bedingungen des allgemeinen Arbeitsmarktes mindestens 6 Stunden täglich erwerbstätig zu sein. Voll erwerbsgemindert sind Versicherte, die aus den genannten Gründen auf nicht absehbare Zeit außerstande sind, unter den üblichen Bedingungen des allgemeinen Arbeitsmarktes mindestens 3 Stunden täglich erwerbstätig zu sein. Berentungen wegen Erwerbsminderung werden im Regelfall immer zeitlich befristet. Nur wenn eine Wiederaufnahme jeglicher Erwerbstätigkeit aus medizinischen Gründen sicher auch für die Zukunft auszuschließen ist, kann von der Befristung abgesehen werden.

Anträge auf private Kranken- oder Lebensversicherungen werden bei der generell ernsten Prognose von Ovarialmalignomen, wenn überhaupt, nur mit

erheblichen Risikozuschlägen oder Ausschlussklauseln akzeptiert.

Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass Krebspatientinnen auch in dieser Situation als Behinderte bei entsprechenden sozialen Voraussetzungen Ansprüche auf Sozialhilfe haben. Für die Klärung dieser Fragen sollte immer die Möglichkeit einer Betreuung durch Sozialdienstmitarbeiter im Krankenhaus, in den Rehabilitationseinrichtungen und in den Krankenversicherungen genutzt werden. Besondere Bedeutung haben in den letzten Jahren die verschiedenen organisierten Selbsthilfegruppen erlangt, über deren Kontaktadressen die Patientinnen immer informiert werden sollten.

## Literatur

- 1 Koensgen D, Oskay-Oezcelik G, Katsares I et al, Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) working group "Quality of life" (2010) Development of the Berlin Symptom Checklist Ovary (BSCL-O) for the measurement of quality of life of patients with primary and recurrent ovarian cancer: results of a phase I and II study. *Support Care Cancer* 18(8): 931-42
- 2 Heußner P, Bessler M, Dietzfelbinger H et al (eds) (2009) *Manual Psychoonkologie des Tumorzentrum München*. Zuckschwerdt, München
- 3 du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al (2009) The role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 15: 1234-1244
- 4 Waldmann A (2013) Epidemiology of malignant cervical, corpus uteri and ovarian tumors – current data and epidemiological trends. *Geburtsh Frauenheilk* 73: 123-129
- 5 Mehnert A, Lehmann C, Cao P et al (2006) Assessment of psychosocial distress and resources in oncology. (Review) *Psychother Psychosom Med Psychol* 56(12): 462-479
- 6 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2013) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumore. [www.dggg.de](http://www.dggg.de)
- 7 Rustin G, van der Burg M, Griffin C et al (2010) Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer: a randomised trial. *Lancet* 376: 1155-1163
- 8 Randall et al (2012) Predictive value of serum CA-125 levels in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer treated with bevacizumab on a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol* 124(3): 563-8.
- 9 Azad NS (2008) Lack of reliability of CA125 response criteria with anti-VEGF molecularly targeted therapy. *Cancer* 112(8):1726-32
- 10 WHO (2001) *International Classification of Function, Disability and Health (ICF)*. WHO, Geneva
- 11 Stucki G, Cieza A, Ewert T et al (2002) Application of the ICF in clinical practice. *Disability and Rehabilitation* 24: 281-282
- 12 Schröck R (2005) Rehabilitation und Nachsorge bei gynäkologischen und gynäkologisch-onkologischen Erkrankungen. In: Wischnik W (ed): *Kompendium Gynäkologie und Geburtshilfe*. Ecomed, Landsberg
- 13 Schwiensch M, Schröck R (Hrsg) (1998) *Onkologische Rehabilitation und Lebensqualität. Sonderheft: Praxis der klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation* 28
- 14 Smith EM, Pang H, Cirrincione C et al (2013) Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 309: 1359
- 15 Beber S, Ursic-Vrscaj M (2000) Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 21: 192-196
- 16 Sing P, Oehler MK (2010) Hormone replacement after gynaecological cancer. (Review) *65(3)*: 190-197
- 17 Hüb et al (2013) Hormonelle Substitutionstherapie und Mammakarzinom. In: *Manual Mammakarzinome des TZM München*. Zuckschwerdt, München
- 18 Entezami A, Kullmer U, Lange S et al (2000) Ärzte und unkonventionelle Heilmethoden in der Onkologie. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik* 32: 751-757
- 19 Fotopoulou C, Cho CH, Kraetschell R et al (2010) Regional abdominal hyperthermia combined with systemic chemotherapy for the treatment of patients with ovarian cancer relaps: Results of a pilot study. *Int J Hyperthermia* 26(2): 118-126

## Komplementäre Maßnahmen

*D. Paepke, I. Gröll, P. Holzhauer, H. Sommer, F. Friedl, P. E. Petrides*

Es ist vernünftig, von einem Arzt zu erwarten, dass er vor der Macht des Geistes, Krankheiten zu überwinden, Achtung hat.

*(Hippokrates von Kos)*

Komplementärmedizinische Therapien sind seit Jahrhunderten im Gebrauch und aktuell besteht eine zunehmende Nachfrage. Die Allensbach-Umfrage zeigte, dass in Deutschland im Jahre 2009 57 % der Bevölkerung homöopathische Arzneimittel eingenommen haben, wohingegen es 1970 nur 24 % waren. 2 % der Befragten gehörten zur Kategorie „enttäuschte Verwender“. Gerade Krebspatienten wünschen sich, dass sich ihr Arzt mit komplementären Therapien auskennt. Bis zu 78 % der Patientinnen, die eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation aufweisen, und bis zu 49 % der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, wenden komplementäre oder alternative Heilverfahren an [1]. Viele Ärzte sind skeptisch bezüglich der vorhandenen Möglichkeiten von komplementären Maßnahmen. Dementsprechend defizitär ist die Beratung der Patientinnen [2]. Dies bringt die Patienten in Konflikte und nicht selten entziehen sie sich daraufhin der ärztlichen Behandlung und suchen Wunderheiler auf. Ziel sollte eine individualisierte Therapie sein, die sich nicht nur nach den Guidelines richtet, sondern auch die Bedürfnisse, Wertvorstellungen und Erwartungen der Patientin mit berücksichtigt. Eine Querschnittserhebung an 219 Ovarialkarzinompatientinnen zeigte eine bessere Lebensqualität und eine bessere psychische Gesundheit bei den Patientinnen, die aktiv an den Therapieentscheidungen, auch bzgl. komplementärer Methoden, beteiligt waren [3].

Zweifellos hat die Medizin heute große Erfolge in der Behandlung von Krankheiten anhand evidenzbasierter Forschung erzielt. Krankheit ist aber kein

rein naturwissenschaftliches Problem. Sie geht den ganzen Menschen an. Ärztliche Fähigkeiten wie *Risak* (klinischer Blick), das Erfassen der Konstitution des Menschen, das Erkennen der Ursachen der Krankheit, Einfühlungsvermögen und Empathie werden heute sehr viel geringer geschätzt als die apparative Diagnostik. Die „Pseudoqualität einer evidenzbasierten Medizin“ (Zitat Deutsches Ärzteblatt 2005) muss wieder ergänzt werden durch ärztliche Erfahrung. Gerade die ärztliche Erfahrung und die an die spezifischen Bedürfnisse der Patienten angepasste Behandlung spielen in der Traditionellen Chinesischen und in der Traditionellen Europäischen Medizin eine große Rolle. Damit lässt sich ihre Beliebtheit und zum Teil ihre Erfolge mit begründen.

Unsere Patientinnen suchen nach Möglichkeiten, die weit über die Behandlung der „causa externa“ hinausgeht:

- Hilfe zur Selbsthilfe
- Anregung des Immunsystems
- Autonomie
- Linderung von Nebenwirkungen, Schmerzen und Krankheitsbeschwerden
- Heilung im Sinne einer ganzheitlichen Heilung

Die dafür am häufigsten eingesetzten Methoden sind die Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen sowie die Verabreichung von Mistelpräparaten. Frauen wenden prozentual häufiger komplementäre Therapien an als Männer. Hauptsächlich sind dies gebildete Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind, einen gesunden Lebensstil präferieren und sich in einer kurativen Situation befinden. Ebenso zeigen sich regionale Unterschiede und Präferenzen bezüglich der zur Anwendung kommenden komplementären Therapien. In Asien

und in Amerika hat das Gebet bzw. die spirituelle Begleitung einen sehr hohen Stellenwert [1, 4, 5].

Es gibt eine Vielzahl komplementärer Therapien, die ergänzt werden können durch physikalische, manuelle und entspannende Verfahren. Die Gemeinsamkeit der komplementären Therapien liegt in der Anregung der Selbstheilungskräfte des Organismus: *Medicus curat, natura sanat*. Der Arzt kuriert, die Natur aber heilt.

Da die komplementäre Medizin mehr auf die Stärkung und Anregung der Selbstheilungskräfte zielt, kann man viele Therapien unabhängig von der Krebsart einsetzen.

## Komplementärmedizinische Therapieverfahren

### *Homöopathie*

Die Homöopathie wurde von dem deutschen Arzt *Samuel Hahnemann* (1755–1843) begründet. Sein Prinzip des „*similia similibus curentur*“ (Ähnliches soll durch Ähnliches geheilt werden) [6] geht davon aus, dass bestimmte Substanzen, dem Menschen verabreicht, Erscheinungen hervorrufen, die Krankheitsbildern ähnlich sind. Man wählt also ein Arzneimittel aus, dessen Arzneimittelbild dem Krankheitszustand des Patienten am ähnlichsten ist. Krankheitsbild und Heilmittel sind sozusagen identisch und für den Arzt bedeutet das, dass er mit der Diagnose das Heilmittel hat.

Die Therapie ist jedoch keine symptomatische Therapie, denn sie erfasst die hinter den Symptomen stehende Störung. Die Symptome sind nur Leitmotiv.

Wird das passende Heilmittel gefunden, so ist dies deckungsgleich mit dem Krankheitsbild, d. h. dem Organismus wird seine Krankheit in verwandelter Form als Heilmittel verabreicht, als Impuls, um das zu entwickeln, was dem Körper fehlt. Die Heilmittel werden, und das ist das Geniale an der Homöopathie, nicht in substanzieller Form gegeben, sondern in potenziertes. Teile der Ausgangssubstanz werden mit einem Medium (Wasser, Alkohol, Milchzucker) verdünnt. Je nach Verdünnungsverhältnis spricht man dann von Dezimal- oder Centesimalpotenzen. Dabei ist nicht die Verdünnung entscheidend, sondern die „Dynamisation“, die bei der Potenzierung geschieht. Es sind die Kräfte, die wirksam werden, nicht die Substanz.

Die Homöopathie ist mit den heutigen Denkmethode schwer zu verstehen, es sei denn mit den Methoden der Quantenphysik (C. F. von Weizsäcker). Obschon die Homöopathie eine Erfahrungsmedizin ist, ist ihre Wirkung in den Händen eines erfahrenen Arztes unumstritten. Ebenso gibt es zahlreiche Kasuistiken und kontrollierte Studien [7], die diese Wirksamkeit unterstreichen. Metaanalysen zeigten, dass die Homöopathie mehr ist als ein Placeboeffekt [8].

### *Anthroposophische Medizin*

Die anthroposophische Medizin wurde begründet durch die gemeinsame Arbeit der Allgemein- und Frauenärztin *Ita Wegmann* (1876–1943) und *Rudolf Steiner* (1861–1925), dem Begründer der Anthroposophie. Gemeinsam gaben sie die Schriften zur Erweiterung der Heilkunst heraus und *Ita Wegmann* gründete die erste anthroposophische Klinik und Praxis der Welt.

„Nicht um eine Opposition gegen die mit anerkannten wissenschaftlichen Methoden der Gegenwart arbeitende Medizin handelt es sich. Diese wird voll anerkannt. Allein wir fügen zu dem, was man mit wissenschaftlichen Methoden über den Menschen wissen kann, noch weitere Erkenntnis hinzu. Eine Einwendung der anerkannten Medizin kann im Grund gegen das, was wir vorbringen, nicht gemacht werden, da wir diese nicht verneinen. Nur derjenige, der nicht nur verlangt, man müsse sein Wissen bejahen, sondern der dazu noch den Anspruch erhebt, man dürfe keine Erkenntnis vorbringen, die über die seine hinausgeht, kann unseren Versuch von vornherein ablehnen“ [9].

Bei der anthroposophischen Medizin handelt es sich also um eine Erweiterung der Heilkunst, die in keiner Weise in Opposition zur Schulmedizin steht. Die Anwendung der Heilmittel erfolgt aber nicht wie in der klassischen Homöopathie über das Similumprinzip, sondern aufgrund des Wesensbildes, das sich aus einem Krankheitsprozess ergibt. Die eingesetzten Heilmittel (Pflanzen, Mineralien, Metalle) unterstützen die Selbstheilungskräfte des Patienten und werden gewählt gemäß den Zusammenhängen zwischen menschlichen Organen bzw. Prozessen und Heilmitteln. Das wohl bekannteste anthroposophische Heilmittel ist die Mistel, jedoch sind äußere Anwendungen, Heileurythmie, künstlerische Therapien, rhythmische Massagen und die

Biografie-Arbeit neben den klassischen medikamentösen Therapieverfahren wichtige Säulen in der Behandlung der Patienten.

### Misteltherapie

Die Misteltherapie wurde 1920 von *Steiner* zur Behandlung von Krebs vorgeschlagen und hat heute ihren festen Platz in der Behandlung von Krebspatienten.

Für die Therapie mit der Mistel stehen verschiedene Präparate zur Verfügung; die anthroposophisch hergestellten Präparate (*Helixor*<sup>®</sup>, *Iscador*<sup>®</sup>, *Iscucin*<sup>®</sup>, *Abnova viscum*<sup>®</sup>) sowie die sonstigen Mistelpräparate (*Lektinol*<sup>®</sup>). Bei der anthroposophischen Mistel wird die Wirkung als Gesamtextrakt als wichtig angesehen, ebenso die Wahl des Wirtsbaumes (Kiefer, Apfel, Eiche etc.) [10]. Bei den nicht anthroposophischen Präparaten, die ausschließlich die Pappel als Wirtsbaum verwenden, wird die Wirkung des ML I als zentral erachtet, dessen Konstanz durch Inhaltsstoffstandardisierung gewährleistet wird.

Der Gesamtextrakt der Mistel besteht aus einem reichhaltigen Gemisch vieler Inhaltsstoffe: über 600 verschiedene Proteine, darunter viele Enzyme, verschiedene Viscotoxine, DNS (keine andere Pflanze ist so reich an DNS), Thiole, Triterpene, Fette, Flavonoide, Phosphor und Kalium [11].

### Lektine

Mistellektine sind zuckerhaltige Proteine, die in dieser Form nur in der Mistel vorkommen. Lektine wirken zytostatisch. Man unterscheidet drei verschiedene Gruppen, das Mistellektin I, II und III mit mehreren unterschiedlichen Isolektinen. Im Winter ist der Gehalt an Mistellektinen in der Pflanze höher, ebenso schwankt der Lektinegehalt von Wirtsbaum zu Wirtsbaum erheblich. Alle Lektine bestehen aus einer A- und einer B-Kette, die über Disulfidbrücken miteinander in Verbindung stehen. Die A-Kette ist für die zytostatische Wirkung verantwortlich und die B-Kette vermittelt den Kontakt zur Zielzelle. Die Bindungsfähigkeit der Mistellektine ist jedoch sehr unterschiedlich und hängt ebenso von den Zuckerverbindungen des Tumors ab. Vielleicht liegt darin die Ursache, dass die Mistel bei verschiedenen Tumorentitäten unterschiedliche Wirkung zeigt.

### Viscotoxine

Viscotoxine sind Eiweißverbindungen. Man kennt sechs Untergruppen (A1, A2, A3, U-PS, 1-PS und B). Im Sommer ist der Viscotoxingehalt in der Mistel am höchsten und schwankt ebenso wie der Lektinegehalt von Wirtsbaum zu Wirtsbaum. Viscotoxine wirken zytolytisch, d. h. sie können Zellmembranen zerstören. Ebenso aber stimulieren sie das Immunsystem, indem sie vor allem die Aktivität der T-Zellen und der Granulozyten steigern.

Das einzigartige an der Mistel ist, dass sie sowohl zytostatische Wirksamkeit besitzt als auch immunstimulierende. Es gibt keine einzige weitere Substanz, die diese zwei Wirkprinzipien in sich vereint. Es liegen zahlreiche klinische Studien vor, die den Einfluss von Mistelpräparaten bei Tumorpatienten untersuchten. Die methodische Qualität der Studien variiert erheblich.

Es gibt eine gute Evidenz, dass die Misteltherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer besseren Verträglichkeit onkologischer Therapien führt [12–19]. Eine Verringerung der Neutropenierate, eine Stabilisierung bzw. ein Zuwachs an Zellen, die direkt an der Tumorabwehr beteiligt sind, werden beschrieben [12–14, 20–22]. Die immunmodulierende Fähigkeit der Mistel konnte *in vivo* und *in vitro* gezeigt werden. Beschrieben wurde ein signifikantes Ansteigen der NK-Zellen, der Lymphozyten sowie der Phagozytoseaktivität der Granulozyten unter der Gabe eines Mistellektins (ML I). Ebenso konnte ein Ansteigen des TNF- $\alpha$  sowie eine gesteigerte Expression von IL-2- und IL-6-Rezeptoren an den NK-Zellen nachgewiesen werden [23, 24].

Wechselwirkungen oder eine Abschwächung der CTX unter einer Misteltherapie konnte weder *in vitro* noch *in vivo* gezeigt werden [25–28]. Eine randomisierte Phase-II-Studie an Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom zeigte, dass es unter einer Misteltherapie signifikant weniger häufig zu einer Dosisreduktion des Chemotherapeutikums kam (44 % vs. 13 %) [28].

Zur Frage des Einflusses der Misteltherapie auf das Überleben findet sich die beste Evidenz in epidemiologischen Untersuchungen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bedingt durch eine Misteltherapie war bisher kasuistisch und in retrospektiven Untersuchungen gezeigt worden [29]. Nun

zeigte eine prospektiv randomisierte Studie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in der ersten Zwischenanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil des Gesamtüberlebens unter zusätzlicher Misteltherapie [30]. Die Cochrane-Analyse 2010 konstatiert bisher die Verbesserung der Lebensqualität durch die Misteltherapie.

In Bezug auf die Dosierung und auf die Dauer der Therapie gibt es keine eindeutigen Empfehlungen, beides kann auf die Bedürfnisse der Patienten eingestellt werden. Im Allgemeinen gilt in der palliativen Situation eine zeitlich unbegrenzte Misteltherapie, in der adjuvanten Behandlung kann die Therapie durchschnittlich 5 Jahre andauern, ohne dass jedoch die Dauer der Therapie in prospektiven Studien untersucht worden ist.

Die lektinnormierte und die anthroposophische Misteltherapie wird von den Krankenkassen in der palliativen Situation erstattet. Vor Verordnung einer adjuvanten Misteltherapie sollte eine Kostenübernahme der Krankenkasse eingeholt werden bzw. ein grünes oder Privatrezept ausgestellt werden.

### Phytotherapie

„Eine Pflanze sieht so aus, wie ihr Wesen ist.“ (Zitat Prof. Dr. K. Diederich) Die Geschichte der Pflanzenheilkunde ist so alt wie die Geschichte der Menschheit. In allen Zeiten und bei allen Völkern kannte man Heilkräuter, die bei bestimmten Krankheiten eingesetzt wurden. Die „Kräuterweiber“ alter Zeiten besaßen die Gabe, heilende Kräuter durch eine Art Eingebung instinktiv und unmittelbar zu erkennen, ähnlich wie dies auch Tiere erleben, die instinktiv das Wesen einer Pflanze wahrnehmen und es als anziehend oder abstoßend erleben. Später wurde das Wissen der Heilkundigen als Tradition weitergegeben.

Erst im 20. Jahrhundert wurde von dem Arzt *Leclerc* (1870–1955) der Begriff Phytotherapie eingeführt. Phytotherapie bezeichnet die Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten mittels Pflanzen und Pflanzenteilen und deren Zubereitung. Isolierte Wirkstoffe aus Pflanzen oder synthetische Derivate gelten nicht als Phytopharmaka. Im Gegensatz zur Homöopathie und zur anthroposophischen Medizin werden die Inhaltsstoffe nicht potenziert, sondern eher konzentriert. Die Wirksamkeit ist in deren Gehalt an pharmakologisch wirksamen Pflanzenin-

haltstoffen begründet. Viele Phytotherapeutika sind heute wissenschaftlich erforscht. Inhaltsstoffe konnten isoliert und in ihrer Wirkung bestätigt werden.

Phytotherapeutika sind mitunter nicht nebenwirkungsfrei. Toxische, allergische und mutagene Wirkungen sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind zu beachten.

Bis 1995 wurden von der Kommission E des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) 378 Heilpflanzen monografiert und veröffentlicht. 208 Pflanzen erhielten eine positive Monografie, d. h. ihre Wirkung konnte in klinischen Studien bestätigt werden und es treten keine bzw. geringe Nebenwirkungen auf. Die restlichen Pflanzen erhielten eine Null- oder Negativmonografie [31].

In der Frauenheilkunde gibt es zahlreiche Pflanzen, die in der Behandlung von Wechseljahrbeschwerden, depressiver Verstimmtheit, PMS, Mastodynie, Vulvitis und Kolpitis segensreich sind.

Bei den Phytotherapeutika sollte man wie bei allopathischer Komedikation immer auch einen Blick auf Nebenwirkungen und Wechselwirkungen haben.

Es sollte daher nicht versäumt werden, bei der allgemeinen Anamnese nach der Verwendung von Phytotherapeutika zu fragen. Die meisten Wechselwirkungen werden über das CYP450-System in der Leber vermittelt, das für den Arzneimittelstoffwechsel verantwortlich ist. Stimulierung des aus vielen Enzymen bestehenden Systems kann zum schnelleren Abbau eines Pharmakons führen, eine Hemmung zur Verstärkung der Wirkung. Für eine Reihe von Pflanzenprodukten wie Johanniskraut, Knoblauch, Ingwer, Mariendistel, grünen Tee und Grapefruitsaft wurden bisher Untersuchungen durchgeführt. Nur spärliche Informationen dagegen sind für chinesische Phytotherapeutika verfügbar.

Als Paradigma gilt Johanniskraut, das als Alternative zu herkömmlichen Antidepressiva eingesetzt wird. Seine Wirkung ist durch mehrere placebokontrollierte Studien belegt. Es hat einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie herkömmliche Antidepressiva, indem es die Serotoninwiederaufnahme und die Monoaminoxidase hemmt. Wegen seiner guten Verträglichkeit besitzt es eine breite Akzeptanz bei Ärzten und Patienten. Johanniskraut ent-

hält mehr als 10 Wirkkomponenten wie Naphthodianthrone (z. B. Hypericin) oder Phloroglucinol (z. B. Hyperforin), das die Wiederaufnahme von Neurotransmittern hemmt. Johanniskraut induziert verschiedene CYP450-Abbausysteme (CYP3A4, CYP1A2 und CYP2C9) und P-Glykoprotein, die die Aufnahme, Elimination und Verteilung von Medikamenten einschließlich von Zytostatika beeinflussen.

Unter Johanniskrauteinnahme kann die Abschwächung der Wirkung verschiedener Arzneimittel beobachtet werden: Es wurden Abstoßungsreaktionen unter Ciclosporin-Gabe, ein Konzentrationsabfall von HIV-Proteaseinhibitoren, die verminderte Antikoagulation unter Marcumar-Einnahme oder Zwischenblutungen und Verlust des Kontrazeptionsschutzes durch orale Kontrazeptiva beschrieben.

Auch in der Onkologie ist die Wirkung von Johanniskraut untersucht: Irinotecan wird durch CYP3A4 abgebaut, eine offene Cross-over-Studie an 5 Tumorpatienten mit und ohne Johanniskraut hat gezeigt, dass der Plasmaspiegel des aktiven Irinotecan-Metaboliten SN38 deutlich reduziert war. Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib wird ebenfalls durch CYP3A4 abgebaut: Zwei Studien zeigen eine erhöhte Imatinib-Clearance unter Einnahme von Johanniskraut.

Man kann daraus schließen, dass Johanniskraut als Monotherapie gut wirksam und verträglich ist. In Kombination mit Medikamenten, die Substrat von CYP3A4 oder P-Glykoprotein sind, können dagegen Wechselwirkungen auftreten [32, 33].

Einen besonderen Stellenwert haben *Heilkräutertees*, die oft individuelle Rezepturen darstellen.

Beim Ovarialkarzinom hat sich das Trinken von grünem Tee als hilfreich dargestellt. Teetrinkerinnen haben eine signifikant höhere Überlebensrate [34] mit einer Wirkungssteigerung bei höherem Konsum. Ebenso zeigten Teetrinkerinnen ein reduziertes Risiko an Ovarialkarzinom zu erkranken [35]. Grüner Tee ist reich an Polyphenolen mit antioxidativen Eigenschaften. Die Catechine stellen die größte Gruppe der Polyphenole dar. Sie wirken in vitro antitumoral und hemmen die Angiogenese [36]. Die Inhaltsstoffe des grünen Tees als Kapsel eingenommen zeigen jedoch keine positive Wirkung auf den Verlauf der Erkrankung. „Man trinkt

Tee, um dem Lärm des Alltags zu entfliehen.“ Vielleicht liegt auch in diesem Sprichwort, neben der Bitternis und den Heilsstoffen, die Wirkung des grünen Tees. Es entspricht auf jeden Fall einer anderen Haltung zum Leben als das der „coffee to go“-Generation.

Die Einnahme von Ingwerkapseln unter der Chemotherapie zeigte eine signifikante Verringerung der Übelkeit gegenüber Placebo [37].

### *Mikronährstofftherapie*

Der vorbeugende/präventive oder der interventionelle, therapiebegleitende Einsatz von Mikronährstoffen wird als Mikronährstofftherapie oder mit einem etwas älteren Begriff als orthomolekulare Therapie bezeichnet.

Orthomolekulare Medizin bezeichnet den Einsatz nicht körperfremder Substanzen in physiologischer und/oder pharmakologischer Dosierung zur Vorbeugung und Therapie ernährungsabhängiger und chronisch degenerativer Erkrankungen. Dazu zählen sowohl Mikro- als auch Makronährstoffe wie Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und im weiteren Sinne sekundäre Pflanzenstoffe, natürliche Hormone, Enzyme und Ballaststoffe [38].

Mangelernährung ist eine häufige Todesursache von Krebspatienten. In deutschen Krankenhäusern sind 38 % der Tumorpatienten mangelernährt, sprich, sie erlitten in den ersten 6 Monaten ihrer Erkrankung einen Gewichtsverlust von über 10 % ihres Ausgangsgewichtes. Malnutrition beeinträchtigt das Immunsystem bei Tumorpatienten [39]. Bei vielen besteht ein erheblicher Mangel an Vitaminen und Spurenelementen. Durch gezielte Supplementierung will die Mikronährstofftherapie diesen Mangel ausgleichen.

Krebspatienten supplementieren bis zu 60 % antioxidativ wirksame Mikronährstoffe. Auch dieser Bereich der Komplementärmedizin wird u. a. wegen befürchteter Wechselwirkungen mit der konventionellen Tumorthherapie sehr oft kontrovers diskutiert [40].

Der generelle Einsatz von Mikronährstoffen als Supplemente wird von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nicht empfohlen. Dahingegen spricht sie eine Empfehlung für eine Substitution bei Risi-

kogruppen aus. Onkologische Patienten mit Mangelernährung und/oder erhöhtem Mikronährstoffbedarf sind dieser Risikogruppe zuzuordnen [41].

Die Rationale für den Einsatz der Mikronährstofftherapie bei onkologischen Patienten und hier speziell bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom liegt in der bedarfsorientierten Substitution, d. h. dem Ausgleich eines eventuell vorliegenden Mangels. Der Mangel ist meistens subklinisch und weist dann keine äußerlich erkennbare Symptomatik auf, kann aber zu vielfältigen insuffizienten metabolischen Abläufen führen [42].

Ein Defizit an Mikronährstoffen kann durch zahlreiche, unterschiedliche Faktoren bedingt sein:

- Mangelernährung/Malnutrition
- zytokinbedingte Inflammation durch die Tumorerkrankung
- katabole zytokininduzierte Stoffwechselstörungen
- mangelnde Nährstoffaufnahme bei Mukositis, Enteritis, Appetitlosigkeit, Nausea und Emesis im Rahmen der Tumorthherapie
- Medikamenten-Interaktionen die zu Defiziten bei definierten Mikronährstoffen führen können

Mikronährstoffe mit einer geringen Speicherkapazität, wie z. B. wasserlösliche Vitamine (B-Vitamine, Folsäure) oder erhöhtem Verbrauch (Selen, Zink) werden als „kritische Mikronährstoffe“ angesehen [42]. Besonders bei geringer Nahrungs- und Energieaufnahme, schon über einen relativ kurzen Zeitraum von 1 bis 2 Wochen, kann man nach den ESPEN-Guidelines von einer mangelhaften Versorgung mit Makronährstoffen und damit konsekutiv einer defizitären Versorgung mit Mikronährstoffen ausgehen [43].

#### Mikronährstoffe in der Prävention

Für die präventive Substitution von Mikronährstoffen im Kontext des Ovarialkarzinoms gibt es keine gesicherten Daten. Eine kontrollierte Fallstudie untersuchte retrospektiv die diätetische Aufnahme verschiedener Mikronährstoffe in Bezug zum Ovarialkarzinomrisiko. In dieser Untersuchung wurde eine inverse Korrelation zwischen einer diätetischen Selenaufnahme und dem Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, gefunden. Für andere, in dieser Fallstudie mit untersuchte antioxidativ wirkende Mikronährstoffe wurde kein Zusammenhang gefunden [44].

Eine Publikation von *Kowalska* et al. konnte zeigen, dass nach oraler Selensupplementierung bei Frauen mit BRCA1-Mutation die Anzahl exogen induzierter DNA-Doppelstrangbrüche, dem größten möglichen genetischen Schaden, im Vergleich zu einer nicht supplementierten Kontrollgruppe, statistisch hochsignifikant rückläufig war [45].

Eine Fall-Kontroll-Untersuchung im Rahmen der NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey)-Studie zeigte bei 7273 Untersuchten in der Population mit Ovarialkarzinom dreifach niedrigere Vitamin D(25-OH)-Werte im Vergleich zu der gesunden Kontrollpopulation. Eine defizitäre Versorgung mit Vitamin D könnte möglicherweise mit zu der Entstehung eines Ovarialkarzinoms beitragen [46]. Vor diesem Hintergrund können regelmäßige Kontrollen des Vitamin D(25-OH)-Status sowie des Selenstatus im Vollblut mit komplementärmedizinisch interessierten Patientinnen besprochen werden [47].

#### Mikronährstoffe in der Intervention/Nebenwirkungsmanagement/supportive Therapie

Neben der präventiv ausgerichteten, diätetisch dosierten Supplementierung von definierten Mikronährstoffen werden einige, besonders geeignete Mikronährstoffe auch gezielt zur Prophylaxe und Therapie von krankheits- oder therapieassoziierten Symptomen, wie z. B. Fatigue, Neurotoxizität oder bei dermatologischer Toxizität im Rahmen der medikamentösen Tumorthherapie eingesetzt. Die Dosierung liegt hier in der Regel im pharmakologischen Dosisbereich, also deutlich höher als bei der Supplementierung mit Nahrungsergänzungsmitteln.

---

#### Selen

Deutschland ist ein Selenmangelgebiet. Die empfohlene tägliche Selenzufuhr von 70 ng/d wird nur von der Hälfte der Menschen erreicht. Ein Selenmangel erhöht die Inzidenz an Tumorerkrankungen und führt zu einer Zunahme der Mortalität. Selen unterstützt das Immunsystem, indem es die Aktivität der NK-Zellen erhöht. Bei Selenmangel kommt es demnach zu einer Schwächung des Immunsystems. Belegt ist zudem der Einfluss von Selen auf den DNA-Reparaturmechanismus sowie auf die Auslösung der Apoptose. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Selen das Wachstum von Tumorzellen

hemmt und selektiv bei Tumorzellen die Apoptose induziert. Patienten mit soliden Tumoren weisen häufig einen Selenmangel auf. Eine der Ursachen liegt in dem erhöhten Stoffwechsel der Tumorzellen und der damit verbundenen Produktion freier Radikale sowie dem vermehrten Anfall freier Radikale durch Tumordstruktion unter CTX und RTX. Die Gabe von Selen führte bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom unter der CTX zu einem Anstieg der Leukozyten. Eine Verminderung der Erschöpfung, des Appetitmangels und der abdominellen Schmerzen konnte ebenso gezeigt werden [48].

Die Gabe von Selen unter einer Radiotherapie bei Patientinnen mit Zervix- und Endometriumkarzinom zeigte eine Reduzierung der radiotherapieinduzierten Nebenwirkungen [49].

---

#### L-Carnitin

Bei einem Mangel an L-Carnitin kommt es zu Müdigkeit, Leistungsschwäche und zu einer verminderten Stresstoleranz. Mehrere kleinere Studien und eine größere Phase-III-Studie weisen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen auf einen L-Carnitinmangel bei bis zu 80 % der Patienten hin [50, 51].

Eine hochdosierte Supplementierung von L-Carnitin führte dabei zu einer Besserung von Fatiguesymptomatik und der Körperzellmasse (lean body mass) als wichtigem Parameter zur Beurteilung einer Tumorkachexie [50]. Eine L-Carnitin-Gabe führte zu einer optimierten Energiebereitstellung aus der carnitinabhängigen  $\beta$ -Oxidation, inhibiert inflammatorische Zytokine und dadurch u. a. die Sarkopenie als einen Teilaspekt der funktionellen Trias Anorexie, Tumorkachexie und Fatiguesyndrom [52].

Chemotherapien z. B. mit Carboplatin, Cisplatin und Ifosfamid, führen zu einer Verminderung des L-Carnitinspiegels. Dies führt zu einer zusätzlichen Erhöhung der Fatigue und zur Verschlechterung der Lebensqualität. Die Substituierung von L-Carnitin zeigte in Studien bei Patienten unter der CTX widersprüchliche Daten, sowohl eine Verbesserung des Fatigue- und Depressionsscores als auch keinen Benefit auf die Fatigue konnte gezeigt werden. Weitere Studienergebnisse bleiben abzuwarten [50, 54].

Verschiedene Zytostatika, vor allem Taxane und Platinsalze, gehen mit einer Neurotoxizität einher, die nicht selten zu funktionellen Einschränkungen und zu Kompromissen bei der Applikation der vorgesehenen Dosierung der medikamentösen Tumor-

therapie führen kann. Auch zahlreiche moderne Tyrosinkinaseinhibitoren zeigen neurotoxische adverse effects.

L-Carnitin zeigte in mehreren kleineren Studien ein neuroprotektives Potenzial und wurde sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch bei schon eingetretener Neuropathie (CIPN) erfolgreich eingesetzt [55–57]. Der molekulare Wirkmechanismus der Neuroprotektion ist gut untersucht. L-Carnitin agiert als Kofaktor des nerve growth factors. Einen negativen Einfluss auf die Effektivität der Tumortherapie wurde in keiner Untersuchung gefunden [56, 59]. In einer neueren Publikationen, die aktuelle Studienergebnisse in Bezug auf das präventive Potenzial von L-Carnitin bei der Vermeidung oder Minderung einer durch Taxangabe vermittelten peripheren Neurotoxizität vorstellten, zeigten *Hershman* in der mit Taxanen und supportiv mit L-Carnitin behandelten Patientengruppe eine statistisch signifikante Zunahme der Neurotoxizität (CIPN). Die Neurotoxizität wurde in dieser Arbeit mit dem FACT-NTX gemessen [59].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine ausgewogene Ernährung in der Behandlung von Tumorpatienten obligater Bestandteil der Therapie ist. Der Gewichtsverlust ist bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen ein zum Teil statistisch signifikanter negativer Prognosefaktor [60]. Bei Mangelerscheinungen sollte frühzeitig eine Vorstellung in der Ernährungsmedizin erfolgen. Erst wenn ein vorhandener Mangel durch die tägliche Nahrungsaufnahme nicht auszugleichen ist, sollte substituiert werden und zwar gezielt anhand von Laborwerten. Komplexe Nahrungsergänzungsmittel sollten nicht empfohlen werden.

#### *Lifestyle, Diät und Bewegung*

Ein Großteil aller Krebsfälle steht im direkten Zusammenhang mit einer ungesunden Lebensweise. Das World Cancer Research Fund schätzt, dass ein Drittel der Krebserkrankungen durch falsche Ernährungsgewohnheiten ausgelöst werden. Eine aktuelle Analyse des Ovarian Cancer Association Consortiums unter *Olsen* et al. ergab eine Risikoerhöhung bei erhöhtem BMI für seröse Borderlinetumoren (OR 1,24/5 kg/qm), invasive endometrioid Ovarialkarzinome (OR 1,17) und invasive muzinöse Ovarialkarzinome (OR 1,19). Eine Risi-

koerhöhung für invasive seröse Ovarialkarzinome durch erhöhten BMI konnte dabei nur für low-grade Karzinome (OR 1,13) sowie prämenopausale Frauen (OR 1,11) gezeigt werden [61].

Das Erkrankungsrisiko für ein Endometriumkarzinom ebenso wie für das Mammakarzinom ist bei Adipositas erhöht. Eine weitere australische Studie mit 609 Frauen mit Ovarialkarzinom zeigte, dass eine gesunde Ernährung mit viel Gemüse (insbesondere Kreuzblütlern) mit einer besseren Prognose assoziiert war. Ein hoher Fleischkonsum wirkte sich negativ auf die Prognose aus [62].

Auch Nikotinkonsum konnte zumindest partiell als Risikofaktor für Ovarialkarzinome eruiert werden: Eine aktuelle dänische Auswertung von 21 Fall-Kontroll-Studien (mit insgesamt fast 12 000 invasiven und 2750 Borderline-Ovarialkarzinomen und 20 000 Kontrollen) ergab eine Risikoerhöhung für invasive muzinöse Ovarialkarzinome (OR 1,31) sowie muzinöse Borderlinetumoren (OR 1,30) durch aktuellen Nikotinabusus, während ein zurückliegender Nikotinabusus vor allem eine Erhöhung für seröse Borderlinetumoren ergab (OR 1,30). Dagegen ergab diese Auswertung keine überzeugende Korrelation zwischen Rauchen und einem Risiko für invasive seröse und endometrioide Ovarialkarzinome [63]. Vergleichbare Resultate liefert auch eine Auswertung von *Gram et al.*, mit allerdings noch höheren Raten einer Risikoreduktion (OR bis 2,25) [64].

Aber nicht nur eine gesunde Ernährung, auch das richtige Maß an Entspannung und Bewegung spielen eine große Rolle in der Gesunderhaltung unseres Körpers und tragen zum Wohlbefinden bei Krebspatientinnen bei. Entspannungstechniken wie z. B. Yoga zeigen, dass die Lebensqualität unter einer Krebstherapie signifikant ansteigt [65]. Angst und Anspannung unter CTX verringert sich und die Entspannungsfähigkeit steigt [66]. Ebenso konnte an einer Studie mit 219 Ovarialkarzinompatientinnen gezeigt werden, dass sich unter einer regelmäßigen Massagetherapie die empfundene Hoffungslosigkeit verringerte [67]. Eine retrospektive Auswertung von *Lee et al.* über Primärprophylaxe durch regelmäßigen Sport ergab eine Risikoreduktion bei intensiver sportlicher Aktivität (> 23 MET/Woche) im Vergleich zu geringer sportlicher Aktivität (< 12 MET/Woche) (OR 0,49) [68].

Eine kanadische retrospektive Erhebung von *Carnide et al.* ergab dagegen eine gewisse Abhängigkeit von der Intensität des Sports und dem Alters (Risikoreduktion durch intensive körperliche Aktivität bei Frauen ab 50 Jahren, durch moderate körperliche Aktivität bei jungen Frauen).

Wenngleich die Datenlage hier nicht die sensationelle Risikoreduktion des Karzinomrisikos (in der primären wie sekundären Prophylaxe) wie bei anderen Entitäten zeigen kann, so lässt sich die Bedeutung regelmäßiger sportlicher Aktivität für gesunde wie erkrankte Frauen unterstreichen [69].

### *Hyperthermie*

Wärme ist ein uraltes Heilprinzip und als Hausmittel fast unentbehrlich. In der Onkologie gibt es Fallbeispiele, dass es nach Infektionskrankheiten mit septischen Temperaturen zu Remissionen von malignen Tumoren kommen kann. Experimentell gelingt es in vitro, eine temperaturabhängige Wirkungsverstärkung medikamentöser Tumortherapien wie ausgewählter Chemotherapien mit ansteigender Temperatur nachzuweisen. Ebenso kann die tumorkontrollierende Wirkung einer Strahlentherapie durch Erhöhung der Temperatur im Tumor verbessert werden [70].

Hyperthermie alleine, ohne ein zusätzliches zytotoxisches Verfahren, hat möglicherweise immunmodulatorische Funktionen, die bisher unzureichend klassifiziert sind. Ein onkolytischer Effekt allerdings ist nicht zu erwarten, allenfalls bei Temperaturen über 43 °C, die vom Nachbar gewebe nicht mehr toleriert werden. Es gibt mehrere wissenschaftliche Gesellschaften, die sich mit Hyperthermie in der Onkologie beschäftigen: Europäische Gesellschaft für Hyperthermie in der Onkologie (ESHO), Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) als Unterorganisation der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie (DGHT) sowie Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr (GfBK) e. V. Ebenso wird die Hyperthermie mit unterschiedlichen Methoden an mehreren Universitäten und zahlreichen Kliniken und Praxen eingesetzt. Andererseits wird die Kostenübernahme von den gesetzlichen Kassen gegenwärtig meist abgelehnt, da der Benefit durch additive Hyperthermie bisher nicht überzeugend durch prospektive randomisierte Studien nachgewiesen ist. Das zum 01.01.2012 in Kraft

getretene Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung bringt für Betroffene, die an einer lebensbedrohlichen Erkrankung leiden, wie es beim Ovarialkarzinom fast immer der Fall ist, Erleichterungen zur Finanzierung auch unkonventioneller Therapien (§ 2 Abs. 1a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch). Auf Antrag kann die Krankenkasse vor Beginn der Behandlung eine Kostenübernahmeerklärung abgeben.

Beim Ovarialkarzinom als vorwiegend systemischer Erkrankung ist die extreme Ganzkörperhyperthermie durch wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung oder mit dem „Heckel-Bett“ simultan zur Chemotherapie mit Körperkerntemperaturen um 42 °C über eine Stunde praktikabel [71]. Diese Methode ist sehr aufwendig und kardiopulmonal belastend und deshalb nur unter intensivmedizinischem Monitoring erlaubt. Die meisten Erfahrungen hatte die 1. Universitätsfrauenklinik München, Maistraße, mit über 40 Patientinnen in der Rezidivsituation im Rahmen der Dolphin-Studie sammeln können [72]. Ganzkörperhyperthermie mit Temperaturen bis 39/40 °C hat immunmodulatorische Wirkungen, ist aber onkolytisch nicht effektiv. Diese sogenannte moderate Ganzkörperhyperthermie wird in der Komplementär- und Alternativmedizin häufig eingesetzt, Studien hierzu sind in der Planung. Weniger belastend ist die Teilkörperhyperthermie als regionale Tiefenhyperthermie, die in Deutschland an 9 Zentren eingesetzt wird. Diese Hybrid-Hyperthermie mit Multi-Antennen-Applikatoren ist für die Erwärmung des Abdomens und Beckens geeignet, ein MR-Monitoring der präzisen Temperaturverteilung bis 43 °C ist möglich, Leitlinien existieren seit 2012 [73, 74]. In Deutschland wird häufig die kapazitative Elektrohyperthermie und „Oncothermie“ zur lokalen Hyperthermie bei lokalisierbarem Tumor im Becken und Abdomen in Kombination mit Cisplatin, Carboplatin, Mitomycin C, Oxaliplatin u. a. eingesetzt; Leitlinien befinden sich in Vorbereitung.

Eine sehr aufwendige chirurgische Methode, bisher im Rahmen von Studien erfolgreich, ist die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) als multimodale Option. Nach kompletter makroskopischer Tumorresektion wird die auf 43 bis 44 °C erwärmte Zytostatikallösung bei geschlossenem oder offenem Abdomen über Drainagen eingeleitet und 60 bis 90 Minuten belassen. Die lokale Kon-

zentration der Zytostatika führt zu einer Akkumulation in Tumorresiduen, die Hyperthermie verstärkt zusätzlich den onkolytischen Effekt [75, 76]. Entsprechend der aktuellen Datenlage kann durch HIPEC durch eine erhöhte Komplikationsrate eine Verschlechterung der Prognose nicht ausgeschlossen werden, daher warnt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Ovar vor der HIPEC [77]. Mit dieser Kenntnis kann man einer Betroffenen selbst zur Studienteilnahme nur mit Zurückhaltung raten.

## TCM

Integrative Onkologie stellt die Zusammenführung schulmedizinischer Therapieprinzipien und z. B. Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) dar. Sie verbindet die Vorzüge beider Ansätze und stellt damit keine ergänzende (komplementäre) oder alternative (entgegengesetzte) Therapiemethode dar. Sie setzt auf die natürlichen Heilungskräfte des Organismus, verfolgt einen ganzheitlichen Ansatz und betont die Bedeutung der Lebensführung und die Bedeutung der Arzt-Patienten-Beziehung.

Die Traditionelle Chinesische Medizin sieht die Tumorerkrankung als lokale Manifestation einer systemischen Erkrankung. Sie interpretiert Krebs als Schwächung der Widerstandskraft des Organismus gegen den Tumor. Deshalb ist die Förderung der Widerstandskraft therapeutisches Prinzip. Sie reguliert Körperfunktionen zur Reduktion von Nebenwirkungen und zur Stärkung der therapeutischen Wirkung. Sie hat bei Inkurabilität ein Leben mit der Krebserkrankung als Therapieziel. Als Folge der Krebstherapie können Übelkeit, Brechreiz, Obstipation, Durchfälle (Schleimhautschädigung), Appetitverlust, Haarverlust, Knochenmarkdepression oder Fatigue auftreten. Die TCM kann zur Verbesserung des Zustandes des Patienten in der Vorbereitungsphase (fit for therapy), der Verträglichkeit der Therapie selbst und langfristig möglicherweise zur Verbesserung der Wirksamkeit der Therapie beitragen.

Kernstück der TCM ist die auf einer individuellen Diagnostik beruhende Konzeption einer salutogenetischen Therapie mit überwiegend pflanzlichen Arzneimitteln. Viele dieser Pflanzen sind gut erforscht hinsichtlich ihrer Fähigkeiten in der Tumorthherapie, andere stehen international im

Fokus der Wirkstoffsuche. Die traditionelle Beschreibung der Wirkung bezieht sich nicht auf einzelne Wirkstoffe, sondern auf die Fähigkeit der Pflanzen zur Induktion und Modulation physiologischer Funktionen, ferner auf synergistische Wirkungen, die sich durch den Zusammenschluss mehrerer geeigneter Pflanzen ergeben. Auf diese Weise lassen sich verschiedene therapeutische Absichten zu einer individualisierten Gesamtrezeptur verbinden.

TCM-Phytopräparate stellen komplexe Mischungen von 3–8 chinesischen Heilpflanzen dar. Die Mischungen werden 1 Stunde in Wasser eingeweicht, dann auf 120 °C erhitzt und anschließend für 20–40 Minuten auf kleiner Flamme geköchelt, bis  $\frac{1}{3}$  des Wassers verkocht ist. Vom Patienten werden diese dann als Dekokte bezeichneten Lösungen über den Tag verteilt eingenommen. Ein Teil der Pflanzen wurde im Rahmen des Projekts „Inkulturanahme, Züchtung und Etablierung neuer Heilpflanzenarten“ an der Universität Weihenstephan erforscht und wird bereits aus kontrolliertem deutschem Anbau verwendet [78].

In einzelnen klinischen Studien wurde bisher der Einfluss von TCM-Phytopräparaten bei schulmedizinisch behandelten Tumorpatienten untersucht: So wurde berichtet, dass *Astragalus membranaceus*, der in unzähligen klassischen Rezepten verwendet wird und zur Qi-Stärkung dient, eine immunschwächende Wirkung der Chemotherapie reduzieren kann. In einer Metaanalyse von 12 Studien mit 940 Patienten wurde eine Verbesserung der Überlebensrate nach 12 Monaten beobachtet. Insbesondere platinbasierte Chemotherapien sollen in Gegenwart von *Astragalus*-basierten Phytotherapien besser wirksam sein [79].

Bei der Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom (Methotrexat, 5-Fluoruracil etc.) führte die Kombination mit *Shen Tue Xang* zur Reduktion von Nebenwirkungen wie Appetitverlust, Übelkeit, Diarrhöen oder Fatigue. Andere durch Dekokte bewirkte positive Effekte sind eine Verstärkung der Wirkung von antibiotischer, kardiovaskulärer und antiinflammatorischer Medikationen.

Häufig von uns verwendete Dekokte sind *Atract-Bambus* (Rx *Scutellariae*, Rh *Atractylodis macrocephalae*, *Caulis Bambusae in taeniam*) gegen Übelkeit, *Ningjing Tang* (Rx *Scutellariae*, Rx *Scrophulariae*, *Flos Lonicerae*, Fr *Forsythiae*) gegen Leukozytopenie und PS-Lysi (Cortex *Phellodendri*, *Radix Saposhnikoviae*, *Hb Siegesbeckiae*, *Hb Lysimachiae*) zur Verbesserung der Nierenfunktion, *Gastro-Bambus* (Rx *Scutellariae*, Rh *Gastrodiae*, *Caulis Bambusae in taeniam*) zur Angstlösung, *Kushentang* (Rx *Sophorae*, *Hb Siegesbeckiae*, *Cortex Dictamni*, *Hb Artemisiae scopariae*, Rh *Rhei*) zur Verbesserung der Darmausscheidung, *PS-Moutan-Loni* (Cortex *Phellodendri*, Rx *Saposhnikoviae*, *Cortex Moutan*, *Flos Lonicerae*) zur Schleimhautsanierung und Qi-Stärkung (Rx *Astragali*, *Poria alba*, *Citri reticulatae Pericarpium*, Rx *Codonopsis*) gegen Fatigue [80].

Die Integration schulmedizinischer Onkologie und traditioneller chinesischer Phytotherapie kann mitunter die Verträglichkeit und damit Akzeptanz der Krebstherapie positiv beeinflussen. Die Integration zweier Therapiekonzepte bedeutet natürlich auch, dass potenzielle Wechselwirkungen berücksichtigt werden müssen. So ist z. B. der Kaliumgehalt von Dekokten bei der Anwendung von kaliumsparenden Diuretika zu bedenken oder mögliche Effekte bei Patienten unter *Marcumar*-Behandlung.

Die meisten Wechselwirkungen werden auch hier über das CYP450-System in der Leber vermittelt, das für den Arzneimittelstoffwechsel verantwortlich ist. Stimulierung des aus vielen Enzymen bestehenden Systems kann zum schnelleren Abbau eines Pharmakons führen, eine Hemmung zur Verstärkung der Wirkung. Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten und Phytotherapeutika kann zu Wechselwirkungen führen. Folge können Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung des Medikaments sein. Aus diesem Grunde ist die Wirksamkeit von Kombinationstherapien stets kritisch zu überprüfen [33].

Wir dürfen unsere Patientinnen nicht alleine lassen und auch nicht verunsichern, indem wir alles ablehnen, was nicht evidenzbasiert ist. Eine sachkundige Beratung über Sinn und Unsinn komplementärer Therapien durch den Arzt ist unabdingbar.

## Literatur

- 1 Müller CM et al (2008) Complementary and alternative medicine use among women at increased genetic risk of breast and ovarian cancer. *BMC Complement Altern Med* 8: 17
- 2 Theobald S, Theobald A, Nagel G (2005) Beratungsbedarf und Beratungsqualität aus der Sicht von Patienten mit Krebs – eine Umfrage bei der 1. Offenen Krebskonferenz 2005 in Berlin. *DZO* 37: 124–128
- 3 Andersen MR et al (2012) Involvement in decision-making treatment and ovarian cancer survivor quality of life. *Gynecol Oncol* 124: 465–470
- 4 Micke O, Bruns F, Glatzel M et al (2009) Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *Eur J Integrative Med* 1: 22–30
- 5 Supoken A et al (2009) Proportion of gynecologic cancer patients using complementary and alternative medicine. *Asian Pac J Cancer Prev* 10 (5): 779–82
- 6 Hahnemann S (2006) *Organon der Heilkunst*. Elsevier, München
- 7 Möllinger H, Schneider R, Löffel M et al (2004) A double-blind, randomized, homöopathic pathogenetic trial with healthy persons: comparing two high potencies. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 11: 274–280
- 8 Linde K, Clausius N, Ramirez G et al (1997) Are the clinical effects of homöopathics placebo effects? A meta-analysis of placebo controlled trials. *Lancet* 350: 834–843
- 9 Steiner R, Wegmann I (1925) *Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst*
- 10 Wilkens J (2006) *Misteltherapie. Differenzierte Anwendung der Mistel nach Wirtsbäumen*. Sonntag
- 11 Bopp A (2006) *Die Mistel – Heilpflanze in der Krebstherapie*. Ruffer und Rub
- 12 Kienle G (2009) *Misteltherapie bei Krebs – was ist belegt, was nicht?* *Natum Mitteil Gyn Geburtsh* 11
- 13 Illert B et al (2008) Supportive care in pancreatic carcinoma UICC stage I–IV patients treated with fermented mistletoe (*Viscum album* L.). *Onkologie* 31 (Suppl): Abstr #OP742
- 14 Friedel E et al (2008) Treatment results with fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extract as a part of long-term supportive care in patients with primary non-metastatic colorectal carcinoma. *Onkologie* 31 (Suppl 1): Abstr #OP718
- 15 Augustin M, Bock P, Hanisch J et al (2005) Sicherheit und Wirksamkeit der komplementären Langzeitbehandlung von primären malignen Melanomen mit mittlerem bis hohem UICC/AJCC-Stadium II und III mittels standardisiertem fermentierten Mistelextrakt (*Viscum album* L.). *Arzneim-Forsch/Drug Res* 55: 38–49
- 16 Tröger W, Jezdic S, Zdravil Z (2009) Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone. *Breast cancer: Basic and Clinical Research* 3: 35–45
- 17 Hornheber M, Bueschel G, Huber R et al (2010) The Cochrane Collaboration. Mistletoe therapy in oncology (Review). *Cochrane Library*, Issue 4
- 18 Tröger W, Jezdic S, Zdravil Z et al (2009) Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone. *Breast cancer: Basic and Clinical Research* 3: 35–45
- 19 Stumpf C, Rieger S, Fischer IU et al (2007) Retrospektive Untersuchung zur Therapie mit Mistelextrakten bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. *Dtsch Z Onkol* 39: 12–22
- 20 Schierholz JM, Piao BK, Wang YX et al (2003) Komplementäre Tumortherapie mit standardisiertem Mistelgesamtextrakt. Ergebnis einer kontrollierten prospektiv-randomisierten klinischen Multicenterstudie. *Dtsch Z Onkol* 35: 186–194
- 21 Augustin M, Bock P, Hanisch J et al (2005) Sicherheit und Wirksamkeit der komplementären Langzeitbehandlung von primären malignen Melanomen mit mittlerem bis hohem (UICC/AJCC-Stadium II und III) mittels standardisiertem fermentierten Mistelextrakt (*Viscum album* L.). *Arzneim-Forsch/Drug Res* 55: 38–49
- 22 Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A et al (2006) Quality of life is improved in breast cancer patients by standardised mistletoe extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Anticancer Res* 26: 1519–1530
- 23 Hajto T, Hostanska K, Gabius H-J (1989) Modulatory potency of the b-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscaidor) on the host defence system in vivo in rabbits and patients. *Cancer Res* 49: 4803–4808
- 24 Hajto T, Hostanska K, Rordorf Ch (1990) Increased secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 1, and interleukin 6 by human monoclonal cells exposed to b-galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Res* 50: 3322–3326
- 25 Mansky PJ et al (2010) NCCAM/NCI phase I study of mistletoe extracts and gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 28 (suppl): 15S (abstr 2559)
- 26 Burkhart J, Wälchli C, Heusser P et al (2010) In vitro investigation into the potential of mistletoe extract to alleviate adverse effects of cyclophosphamid. *Altern Ther Health Med* 16: 40–48
- 27 Sabova L, Pilátová M, Szilagy K et al (2010) Cytotoxic effects of mistletoe (*viscum album* L.) extract on jurkat cells and its interaction with doxorubicin. *Phytother Res* 24: 365–368
- 28 Bar-Sela G et al (2013) Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomized phase II study. *Eur J Cancer* 49(5): 1058–1064
- 29 Stumpf C, Rosenberger A, Rieger S et al (2000) Therapie mit Mistelextrakten bei malignen hämatologischen

- und lymphatischen Erkrankungen – eine monozentrische retrospektive Analyse über 16 Jahre. *Forsch Komplementärmedizin* 7: 139–146
- 30 Galun D et al (2012) Mistletoe extract therapy versus no antineoplastic therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 23, Suppl. 9: 712P
- 31 Bühring U (2005) *Praxis-Lehrbuch der modernen Heilpflanzenkunde*. Sonntag
- 32 Borrelli F, Izzo AA (2009) Herb–drug interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS Journal* 11: 710–727
- 33 Cheng CW, Fan W, Ko SG et al (2010) Evidence-based management of herb-drug interactions in cancer chemotherapy. *Explore (NY)* 6: 324–329
- 34 Zhang M et al (2004) Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 112(3): 465–469
- 35 Effèrth Th, Li P, Konkimalla V et al (2007) From traditional Chinese medicine to rational cancer therapy. *Trends in Molecular Medicine* 13: 353–361
- 36 Hübner J (2008) *Komplementäre Onkologie*. Schattauer, Stuttgart
- 37 Ryan et al (2009) Ingwer gegen Übelkeit. ASCO-Vortrag
- 38 Gerhard I, Kiechle M (2005) *Gynäkologie integrativ*. Elsevier, München
- 39 Pirllich M et al (2006) The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 25 (4): 563–572
- 40 Block et al (2007) Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Canver Treat Rev* 33: 407–418
- 41 Bechthold A (2012) Beurteilung der Vitaminversorgung in Deutschland, Teil 2, Kritische Vitamine und Vitaminzufuhr in besonderen Lebenssituationen. *Ernährungsumschau* 7: 396–401
- 42 Gröber U et al (2013) Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie. *Onkologie* 19: 136–143
- 43 Arends J et al (2006) ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 25(2): 245–259
- 44 Gifkins D (2012) Total and individual antioxidant intake and risk of epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 12: 211. doi: 10.1186/1471-2407-12-211
- 45 Kowalska E (2005) Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(5): 1302–1306
- 46 Gröber U (2009) Antioxidants and other micronutrients in complementary oncology. *Breast Car* 4: 13–20
- 47 Bakhr A (2010) Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. *Gynecol Oncol* 119(2): 314–318. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.07.006. Epub 2010 Aug 3
- 48 Sieja K et al (2004) Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 93 (2): 320–327
- 49 Muecke R et al (2010) Multicenter phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiation Oncol Biol* 78(3): 828–35
- 50 Cruciani R A et al (2006) L-carnitine supplementation improves fatigue, mood and sleep in cancer patients with fatigue and carnitine deficiency. *J Clin Oncol* 24: ASCO Annual Meeting Proceeding Part I, No 18S 8588
- 51 Mantovani G (2010) Randomised phase III clinical trial of 5 different arms of treatment on 332 patients with cancer cachexia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14(4): 292–301
- 52 Kraft M (2012) L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) – a randomized multicentre trial. *Nutr J* 11: 52. doi: 10.1186/1475-2891-11-52
- 53 Hockenberry M J et al (2009) Carnitine plasma levels and fatigue in children/adolescents receiving cisplatin, ifosfamide, or doxorubicin. *J Pediat Hematol Oncol* 31 (9): 664–669
- 54 Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, Cella D, Ansari B, Fisch MJ (2012) L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 30(31): 3864–9
- 55 Kaczor T (2010) The therapeutic effects of acetyl-L-carnitine on peripheral neuropathy: A review of the literature. *Natural Medicine Journal* 2(8)
- 56 Pisano C (2003) Paclitaxel and cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res* 9(15): 5756–5767
- 57 Visovsky C et al (2007) Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy 11, No 6
- 58 Engle DB (2009) Effect of acetyl-L-carnitine on ovarian cancer cells' proliferation, nerve growth factor receptor (Trk-A and p75) expression, and the cytotoxic potential of paclitaxel and carboplatin. *Gynecol Oncol* 112(3): 631–636
- 59 Hershman DL et al (2013) Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 31(20): 2627–33
- 60 Dewys WD et al (1980) Prognostic effects of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 69(4): 491–497
- 61 Olsen et al (2013) Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 20 (2): 251–262
- 62 Nagle C M et al (2003) Dietary influences on survival after ovarian cancer. *Int J Cancer* 106: 264–269
- 63 Faber et al (2013) Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control* 24(5): 989–1004
- 64 Gram et al (2012) Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 130/9: 2204–2210

- 65 Danhauer SC et al (2008) Restorative yoga for women with ovarian or breast cancer: findings from a pilot study. *J Soc Integr Oncol* 6(2): 47–58
- 66 Sohl SJ et al (2012) Feasibility of brief yoga intervention during chemotherapy for persistent or recurrent ovarian cancer. *Explore(NY)* 8(3): 197–198
- 67 Gross AH et al (2012) Hopelessness and complementary therapy use in patients with ovarian cancer. *Cancer Nurs* 36(4): 256–64
- 68 Lee AH et al (2012) *PrevMed* 28
- 69 Carnide et al (2009) Association between frequency and intensity of recreational physical activity and epithelial ovarian cancer risk by age period. *Eur J Cancer Prevention* 18(4): 322–330
- 70 Zee van der J et al (2000) Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomized, multicentre trial. *Lancet* 355: 1119–1123
- 71 Hegewisch-Becker S et al (2000) Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie. *Dt Arztebl* 97: 2214–2218
- 72 Sommer H, Bergauer F, Janni W et al (2002) Ganzkörperhyperthermie in der gynäkologischen Onkologie. *Gynäkol Prax* 26: 717–724
- 73 Bischoff J et al (2006) Einsatzmöglichkeiten der lokoregionären Hyperthermie in der gynäkologischen Onkologie. *Zbl Gynäkologie* 128: 255–260
- 74 Bruggmoser G, Bauchowitz S, Cantes R et al (2012) Leitlinie für die klinische Applikation, die Dokumentation und die Analyse klinischer Studien bei der regionalen Tiefenhyperthermie. *Strahlentherapie und Onkologie, Supplement 2*: 1–15
- 75 Chua TC et al (2009) Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 135: 1637–1645
- 76 Bijelic L et al (2007) Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 18: 1943–1950
- 77 Harter P, Mahner S, Hipert F (2013) Statement by the Kommission OVAR of the AGO Study Group on the use of HIPEC to treat primary and recurrent ovarian cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 73: 221–223
- 78 Heuberger H, Bauer R, Friedl F et al (2010) Cultivation and breeding of chinese medicinal plants in germany. *Planta Med* 76: 1956–1962
- 79 McCulloch M, See C, Shu XJ et al (2006) Astragalus based Chinese herbs and platinum based chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 24: 419–430
- 80 Stöger E, Friedl F (2012) *Arzneibuch der Chinesischen Medizin*. Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart

## Palliative Therapie

*H. Sommer, V. Aivazova -Fuchs, S. Fürst, L. Lutz*

### Palliative Betreuung, Hospizversorgung

Im Endstadium einer nicht heilbaren, progredienten Erkrankung hat die Behebung oder zumindest bestmögliche Linderung des Leidens in Verbindung mit menschlicher Begleitung höchsten Stellenwert. Alle nicht diesem Zweck dienenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen belasten die Patientin unnötig und sind daher zu unterlassen. Stärker als vielleicht häufig in der kurativen Medizin steht nicht die Krankheit (Krebs), sondern der kranke Mensch in seiner psychischen Extremsituation im Mittelpunkt. Effektive palliative Maßnahmen zielen auf die Optimierung der Symptomkontrolle unter Berücksichtigung von Befinden, Befindlichkeit und individuellen Bedürfnissen (s. u.).

Der Tod, der als ein Teil des Lebens akzeptiert werden muss, soll weder hinausgezögert noch beschleunigt werden. Dies bedeutet eine Absage an eine Lebensverlängerung um ihrer selbst Willen, aber auch an eine aktive Sterbehilfe.

Neben Schmerzen führen Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation, Kachexie, Unruhe/Angst, Inappetenz, Husten, Dysphagie, Schlafstörungen und psychosoziale Schwierigkeiten in der Regel zur stationären Einweisung in eine Palliativeinheit. Unter entsprechender Behandlung lassen sich diese geklagten Symptome in etwa 90 % befriedigend beherrschen. In der Terminalphase beeinträchtigen hauptsächlich rasselnde Atmung, Unruhe, Somnolenz, aber auch Schmerzen, Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen die Patientinnen. Doch auch hier lässt sich fast immer durch medizinisch-pflegerische Maßnahmen zusammen mit menschlicher Begleitung eine Linderung erreichen.

Abhängig von den lokalen Gegebenheiten lassen sich drei Organisationsformen abgrenzen.

#### *Ambulante Versorgung*

Der große Vorteil einer ambulanten palliativmedizinischen Versorgung besteht in der Unterbringung des Patienten in der vertrauten häuslichen Umgebung. Für ein gutes Ergebnis sind eine reibungslose Kooperation zwischen dem niedergelassenen, palliativ versierten Hausarzt und dem Pflegedienst sowie funktionierende familiäre Strukturen erforderlich. Eine fachlich kompetente Symptomkontrolle (u. a. Schmerztherapie) ist unbedingte Voraussetzung (s. u.). Die ambulante Versorgung wird durch die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) mit interprofessionellen Palliativteams umfassend ergänzt.

#### *Tageshospize*

Die Tageshospize stehen als Tagesklinik zwischen den ambulanten und stationären Einrichtungen. Da sie an eine Klinik oder an ein Hospiz angeschlossen sind, ermöglichen sie eine qualifizierte Betreuung durch geschultes Personal, während sich der Patient noch weitgehend im häuslichen Milieu befindet. Derzeit gibt es in Bayern nur wenige Tageshospize. Es ist davon auszugehen, dass sie durch SAPV (s. o.) überflüssig werden.

#### *Stationäre Einrichtungen*

Hospize und Palliativstationen verkörpern die stationären Einrichtungen der Palliativmedizin. Hospize sind eigenständige pflegerische Einrichtungen,

während Palliativstationen in eine Klinik integriert sind. Dem Nachteil des Verlustes der häuslichen Umgebung durch die stationäre Unterbringung der Patienten stehen die Vorteile einer – falls notwendig – Nutzung des Krankenhauses und die Möglichkeit der interdisziplinären medizinischen Betreuung gegenüber.

### Palliative Maßnahmen

Eine Übersicht über die stationären Palliativeinrichtungen und Hospize ist im Internet erhältlich über die Adresse: <http://www.wegweiser-hospiz-palliativmedizin.de>.

Zu den in diesem Kapitel aufgeführten palliativen Maßnahmen bei Ovarialmalignomen sind in der Regel keine aussagekräftigen prospektiven randomisierten Studien zu finden. Sie haben somit einen niedrigen Level of Evidence. Es wurde deshalb darauf verzichtet, ihn für die einzelnen Therapieoptionen anzugeben.

### *Maligne Höhlenergüsse*

Maligne Ergüsse der großen Körperhöhlen sind häufige und typische Begleitmanifestationen des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [1]. Ihre Pathophysiologie ist multifaktoriell und noch nicht vollkommen aufgeklärt. Die Lebensqualität kann durch Aszites und Pleuraerguss-Hydrothorax erheblich beeinträchtigt werden, sodass eine Behandlung auch in der terminalen Lebensphase notwendig wird. Bei kleinen, wenig symptomatischen Ergüssen kann eine diuretische und/oder systematische antiproliferative Therapie ausreichend sein und zum Erfolg führen. Bei Auftreten akuter Beschwerden müssen sie jedoch durch Punktion oder Drainage entlastet werden.

### Maligner Aszites

Die Aszitesdiagnose ist in der Regel leicht zu stellen. Aszites führt zur Zunahme des Bauchumfanges und des Körpergewichts, abdominellem Spannungsgefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden, Schmerzen und Dyspnoe. Bei der klinischen Untersuchung sind Fluktuationen vorhanden, im Ultraschall ist der Nachweis von freier Flüssigkeit im Abdomen beweisend. Das

Röntgenbild zeigt eine milchig-diffuse Verschattung des Abdomens ohne erkennbare Psoasgrenzen.

Wenn die Symptome die Patientin nur mäßig belasten, ist ein konservativer Behandlungsversuch gerechtfertigt. Dieser besteht in der Gabe von Spironolacton (täglich 200–300 mg) und Diuretika; ist im Allgemeinen jedoch nicht nachhaltig wirksam. Bei stärkeren Beschwerden ist der Aszites durch Punktion oder besser Drainage möglichst vollständig zu entleeren. Um bei der Punktion intraabdominellen Adhäsionen oder Tumorarealen auszuweichen, ist die sonografische Überprüfung der gewählten Stelle zu fordern. Eine Begrenzung der abgelassenen Aszitesmenge ist nicht erforderlich. Das Anlegen einer intravenösen Infusion während der Prozedur ist nicht zwingend; schwere Kreislaufreaktionen oder Lungenembolien sind ausgesprochen selten.

Wiederholte Rezidivpunktionen führen zu einem erheblichen Eiweißverlust, was die fortgeschrittene Ovarialmalignome häufig begleitende Kachexie fördert. Zusätzlich wächst die Gefahr viszeraler, vaskulärer und infektiöser Komplikationen.

Die intraperitoneale Zytostatikainstillation bietet einen guten palliativen Therapieansatz bei rezidivierendem malignem Aszites, wenn eine systemische Chemotherapie nicht zum erwünschten Erfolg führt. Voraussetzung ist der Nachweis von Tumorzellen in der Flüssigkeit. Die Gabe zytotoxischer Substanzen in den Peritonealraum, die onkologisch Versierten vorbehalten sein sollte, hat den Vorteil hoher Wirkstoffkonzentrationen an den Tumorzellen ohne verstärkte systemische Nebenwirkungen. Die Wirksubstanzen dringen allerdings nur in wenige Zellschichten ein, tiefer gelegene Tumorteile werden nicht beeinflusst. Gute Voraussetzungen für eine erfolgreiche intraperitoneale Zytostase liegen vor bei:

- steiler Dosis-Wirkungs-Beziehung über systemische Konzentrationen hinaus
- langer lokaler Verweildauer
- geringer lokaler Toxizität
- hoher Eindringtiefe

Der Ablauf einer intraperitonealen Aszitestherapie ist in der Tabelle 1 wiedergegeben. Folgende Substanzen, verdünnt in 500–1000 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung, auf 30 °C erwärmt, können intraperitoneal appliziert werden:

- Bleomycin 60 mg
- Carboplatin 300–600 mg/m<sup>2</sup>
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>
- Mitoxantron 20–25 mg/m<sup>2</sup>
- Paclitaxel 135–175 mg/m<sup>2</sup>

Das größere Instillationsvolumen von 500 bis 1000 ml soll im Gegensatz zur Pleurodese unerwünschte Adhäsionen verhindern. Wenn die Zytostatika intraabdominell belassen und nicht nach mehrstündiger Einwirkzeit drainiert werden, kommt es zur Erhöhung der systemischen Resorption und Toxizität. Gelegentlich tritt eine chemotherapiebedingte Peritonitis mit abdominalen Schmerzen für einige Tage auf, die symptomatisch zu behandeln ist.

*Tabelle 1.* Vorgehen bei der intraperitonealen Aszites-therapie.

Legen einer Peritonealdrainage unter Ultraschallkontrolle
Vollständiges Ablassen des Aszites
Instillation der mit 500–1000 ml auf 30 °C erwärmter 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnten Substanz
Ziehen der Drainage
Beachtung und gegebenenfalls Therapie lokaler oder systemischer Nebenwirkungen

Vielversprechend ist die Therapie des malignen Aszites mit dem trifunktionellen bispezifischen monoklonalen Antikörper Catumaxomab (Anti-CD3 × Anti-EpCAM). In einer Phase-I/II-Studie konnte bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und anderen soliden Tumoren und therapierefraktärem Aszites nach intraperitonealer Applikation des Antikörpers eine signifikante Reduktion der Tumorzellzahl sowie der Aszitesproduktion gezeigt werden [2].

Der trifunktionale Antikörper Catumaxomab ist in der EU für die intraperitoneale Behandlung von malignem Aszites bei Patienten mit epithelialen EpCAM-positiven Tumoren zugelassen. In einer Phase-IIIb-Studie (CASIMAS) konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Catumaxomab (ein Zyklus = 4 i.p. Infusionen) gezeigt und bestätigt werden [2, 3].

Ist der Aszites nicht hämorrhagisch, nicht zu zellreich und nicht besonders eiweißreich (weniger als 4,5 g/dl), kann ein peritovenöser Shunt, zum Bei-

spiel ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) diskutiert werden. Allerdings ist angesichts einer Funktionsdauer von im Mittel nicht mehr als acht Wochen (bei malignem Abszess oft nur 4–6 Wochen) und erheblicher Komorbidität eine sorgfältige Auswahl der Patientinnen in Absprache mit Spezialisten erforderlich.

### Maligner Pleuraerguss

Die Diagnose eines malignen Pleuraergusses ist in der Regel leicht zu stellen. Als typische Symptome treten Dyspnoe, Husten, Thoraxschmerz und Tachykardie auf, die differenzialdiagnostisch aber auch an einen Perikarderguss denken lassen. Klinisch fällt bei der Perkussion eine – bei einseitigem Erguss asymmetrische – Verschiebung der basalen Lungengrenzen nach kranial auf. Auskultatorisch ist das Atemgeräusch aufgehoben. Beweisend ist der Nachweis von freier Flüssigkeit in der Pleurahöhle durch Ultraschall. Im Röntgenbild ist das „Auslaufen“ des Ergusses bei Lagewechsel der Patientin typisch.

Ähnlich wie beim Vorliegen von Aszites sind bei geringer Symptomatik konservative Behandlungsversuche mit Diuretika und Spironolacton gerechtfertigt. Ein Hydrothorax bildet sich auch unter einer erfolgreichen Chemotherapie zurück.

Ein symptomatischer Pleuraerguss ist durch Punktion oder besser Drainage der betroffenen Pleurahöhle möglichst vollständig zu drainieren. Die Ultraschallüberprüfung der Punktionsstelle im Bereich der mittleren bis hinteren Axillarlinie bei sitzender Position der Patientin ist bei der Thorakozentese zu fordern. Das schnelle Ablassen soll unterbleiben, um ein Lungenödem zu vermeiden, das vermutlich durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität bei der Reexpansion der Lunge verursacht wird. Die Prozedur muss beim Auftreten von Atemnot, schwerem Husten oder Thoraxschmerzen unterbrochen werden. Bei bilateralem Hydrothorax sollte zunächst nur eine Seite behandelt werden. Als Drainagekatheter eignen sich durchaus kleinlumige, 8–16 Charriere starke Katheter. Bei einer mehrtägigen Saugdrainage ist der Katheter 1- bis 2-mal täglich mit etwa 10 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung zu spülen und täglich ein Verbandwechsel vorzunehmen.

Allein mit einer Saugdrainage über 24 Stunden bei einem Sog von etwa 20 cm Wassersäule Unterdruck

lässt sich in vielen Fällen eine deutliche Ergussreduktion erreichen. Solche Druckverhältnisse sind durch Lagerung des an den Drainagekatheter angeschlossenen Beutels in Höhe des Fußbodens einfach zu erreichen.

Bei rezidivierenden Ergüssen, die nicht auf eine systemische Zytostase reagieren, sind weitere Maßnahmen erforderlich.

Lässt sich die Lunge durch die Drainage ohne Restflüssigkeit in der Pleurahöhle gut entfalten, sollte eine Pleurodese vorgenommen werden, die onkologisch Versierten vorbehalten sein sollte. Bei diesem Verfahren kommt es, unabhängig von der verwendeten Substanz, alleine auf die dauerhafte Verklebung der beiden Pleurablätter durch das Hervorrufen einer sterilen Entzündung an. Entzündungshemmende Mittel, insbesondere Glukokortikoide, sollten daher mehrere Tage vor der Pleurodese abgesetzt oder auf eine Mindestdosis reduziert werden. Vor der Instillation von Zytostatika muss der Nachweis von Tumorzellen im Erguss geführt werden. Zur Pleurodese eignen sich folgende Substanzen:

- Talkum 2–10 g (5 g gelten als optimal)
- Doxycyclin 500 mg
- Bleomycin 60 mg
- Mitoxantron 30 mg

Die Pleurodese durch Instillation von suspendiertem Talkum verspricht den größten Erfolg [4]. Die thoroskopische Einbringung von Talkumpuder in den Pleuraraum hat mit über 90 % ähnlich hohe Ansprechraten. Die Nebenwirkungen während der Talkumanwendung bestehen im Auftreten von erheblichen Schmerzen, welche eine Analgosedierung und Lokalanästhesie der Pleura vor der Instillation notwendig machen. Nach der Instillation entwickelt sich gelegentlich eine erhebliche Atemnot, die eine zeitweilige Sauerstoffgabe erfordern kann. Insbesondere Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinomen scheinen dafür prädisponiert zu sein. In einigen Fällen kommt es zu einem Acute Respiratory Distress Syndrome, dessen Pathogenese allerdings unklar ist.

Auch bei der Instillation von Doxycyclin treten erhebliche Pleuraschmerzen auf, weswegen ähnliche Maßnahmen wie bei der Verwendung von Talkum ergriffen werden sollten. Bleomycin und Mitoxantron sollten als Zytostatika ausschließlich nach

dem Nachweis von Tumorzellen im Erguss angewendet werden. Nach Bleomycingabe kommt es gehäuft zum Auftreten von Fieber. Insbesondere Mitoxantron wird in unterschiedlichem Maß resorbiert (der Urin färbt sich grün, worüber Patientinnen aufgeklärt werden sollten), wodurch systemische Nebenwirkungen, insbesondere in Form einer Knochenmarkdepression, auftreten können.

*Tabelle 2.* Vorgehen bei der Pleurodese (modifiziert nach [5]).

Legen einer Pleuradrainage unter Ultraschallkontrolle
Vollständige Entleerung der Pleurahöhle/Reexpansion der Lunge unter Dauersog mit ca. 20 cm Wassersäule Unterdruck über mindestens 24 Stunden
Gegebenenfalls Anästhesie der Pleura mit 20 ml 1 % Procain oder Mepivacain, Analgosedierung
Langsame, etwa 5 Minuten dauernde Instillation der mit 30–50 ml auf 30 °C erwärmten Lösungsmittel (0,9 %ige Kochsalzlösung oder A. destillata) gelöst oder suspendierten Substanz.
Schließen der Drainage für 1 Stunde
Erneuter Dauersog mit ca. 20 cm Wassersäule Unterdruck
Tägliche Katheterpflege mit Verbandwechsel
Bei Förderung von < 100–150 ml Flüssigkeit pro 24 Stunden Überprüfung der Pleurahöhle durch Ultraschall oder Röntgen. Gegebenenfalls Korrektur der Katheterlage.
Bei flüssigkeitsleerer Pleurahöhle Entfernung des Katheters.
Bei Förderung von > 250 ml Flüssigkeit pro 24 Stunden nach 48–72 Stunden Wiederholung der Pleurodese, unter Umständen mit Wechsel der Substanz
Bei erneutem Versagen Anwendung alternativer Verfahren
Beachtung und gegebenenfalls Therapie lokaler oder systemischer Nebenwirkungen

Verwachsungen, „gefangene Lungen“, gekammerte oder organisierte Ergüsse sowie Tumorauflagerungen auf den Pleurablättern bedingen eine unzureichende Entfaltung der Lunge. In diesen Fällen ist eine Pleurodese nicht indiziert. Wenn der Gesundheitszustand der Patientin eine Pleurektomie zulassen sollte, ist die Einbindung eines Thoraxchirurgen

Tabelle 3. Medikamentöse Therapie der Appetitlosigkeit (modifiziert nach [4]).

Wirkstoff	Dosierung	Wirkungsweise
<b>Kortikosteroide</b>		
Prednisolon	10–30 mg/d	allgemeine Roborierung, zentrale Appetitstimulation
Dexamethason	2–4 mg/d	
<b>Gestagene</b>		
Medroxyprogesteronacetat	500 mg/d	zentrale Appetitstimulation
Megestrolacetat	160 mg/d	
<b>Antihistaminika</b>		
Cyproheptadin	3 × 4 mg/d	zentrale Appetitstimulation durch partiellen Serotoninantagonismus
<b>Antiemetika</b>		
Metoclopramid	3 × 10 mg/d	prokinetisch, Verbesserung der Magenentleerung
Domperidon	2 × 20 mg bis 30 mg 8-stündlich p.o.	
<b>Antidepressiva</b>		
Amitriptylin	25–50 mg abends	Stimmungsaufhellung
<b>Anxiolytika</b>		
Bromazepam	3–6 mg abends	Unterdrückung erworbener Nahrungsmittelaversion

zu empfehlen. Eine sorgfältige Patientenselektion ist für diese Indikation allerdings ausschlaggebend.

Bei therapieresistenten Ergüssen, insbesondere auch bei Kammerungen und gefangener Lunge kann die Implantation eines tunnelierten Pleurakatheters erwogen werden. Es ist möglich, die Patientin in die Benutzung einzuweisen; sie kann dann auch ambulant betreut werden.

### Kachexie

Patientinnen mit fortgeschrittenen malignen Ovarialtumoren leiden häufig am Tumorkachexie-Syndrom, das durch Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, körperliche und immunologische Schwäche, Müdigkeit, schlechten Allgemeinzustand und körperlichen Verfall gekennzeichnet ist [6]. An seiner Entstehung sind krankheitsbedingte Faktoren (Passagebehinderung durch Tumor, Aszites, Stoffwechselprodukte des Tumors u. a.) und therapiebedingte Faktoren (emetogene Zytostatika, Adhäsionen, Kurzdarmsymptomatik, Malabsorption u. a.) beteiligt. Psychische Faktoren, Angst, Depressionen und Geschmacksveränderungen spielen eine zusätzliche Rolle. Bei der Bekämpfung der Kachexie ist die

orale einer Sonden- oder parenteralen Ernährung nach Möglichkeit vorzuziehen [7, 8]. Neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr soll in angenehmer Umgebung eine abwechslungsreiche, wohlschmeckende, individuell die Bedürfnisse berücksichtigende Wunschkost serviert werden. Hierbei ist eine fachgerechte Ernährungsberatung mit einzubeziehen. Zusätzlich kann die Tumorkachexie über den Einsatz appetitanregender Medikamente symptomatisch behandelt werden. Für einen Behandlungsversuch mit Gestagenen (z. B. Megestrolacetat 160 mg/die) spricht, dass neben robrierenden und psychotropen Effekten auch eine Wirkung gegen Malignome dokumentiert ist. Die im fortgeschrittenen Tumorstadium häufig auftretenden Passagestörungen mit folgender Subileus- oder Ileussyptomatik sollten zunächst konservativ behandelt werden. In vielen Fällen ist jedoch eine palliative Operation mit Stomaanlage erforderlich, falls dies mit dem Zustand der Patientin vereinbar ist.

Synthetische Cannabinoide (z. B. Dronabinol) zeigen leider keine Aktivität gegen tumorbedingte Anorexie und Kachexie bei Krebspatienten im Gegensatz zu deren Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung. [9, 10, 11, 12]

*Schmerztherapie*

Bei dem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom spielen Schmerzen oft eine große Rolle, werden jedoch häufig von Patientinnen nicht genau genug angegeben. Eine Therapie ist jedoch meist sehr gut möglich und kann die Lebensqualität der Patientinnen um ein Vielfaches steigern.

Die Symptomatik wird von mehreren Faktoren beeinflusst, kann viele Ursachen, sowohl physiologisch als auch psychologisch, haben und muss genau eruiert werden [8] (tumorbedingter/therapiebedingter/tumorassoziierter Schmerz). Ein interdisziplinärer Therapieansatz ist zu erstreben.

Primär sollte eine medikamentöse Therapie individuell auf die Patientin abgestimmt werden. Nach dem WHO-Schema sollte diese eskalierend begonnen [2] (nicht opioide – leicht opioide – stark opioide Therapie) und optimalerweise sowohl oral als auch prophylaktisch verabreicht werden. Sollte die Dosierung die Symptomatik nicht ausreichend verbessern, sollte die Therapie zügig angepasst werden.

Parallel zu der medikamentösen Therapie sollte sowohl eine psychoonkologische sowie physiotherapeutische Therapie eingeleitet werden, des Weiteren sollten, wenn Symptome dies erfordern, weitere Fachrichtungen in die Behandlung mit einbezogen werden. Eine palliative Strahlen- oder Chemotherapie kann in bestimmten Fällen ebenfalls sinnvoll sein.

**Literatur**

- 1 Hentrich M, Hartenstein R (1997) Behandlung maligner Körperhöhlenergüsse. *Onkologe* 3: 163–173
- 2 Burges A, Wimberger P, Gorbounova VA et al (2003) Phase I study for treatment of ovarian cancer patients with symptomatic ascites using the trifunctional bispecific antibody removab (anti-CD3 x anti-EpCAM). *Eur J Cancer* 1(5): 17
- 3 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P et al (2010) *Int J Cancer* 127: 2209–2221
- 4 Rauthe G, Sistermanns J (1998) Pleurodesis with recombinant tumour necrosis factor in gynaecological neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol* 19: 108–112
- 5 Kennedy L, Sahn SA (1994) Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 106: 1215–1222
- 6 Puccio M, Nathanson L (1997) The cancer cachexia syndrome. *Semin Oncol* 24: 277–287
- 7 Strasser F (2007) Ernährungsprobleme in der Palliativmedizin. In: Aulbert E, Radbruch L (eds) *Lehrbuch der Palliativmedizin*, Schattauer Stuttgart, 308–329
- 8 Radwany SM, von Gruenigen VE et al (2012) Palliative and end-of-life care for patients with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 55,1: 173–184
- 9 Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al (2002) Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 20: 567
- 10 Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D et al (2006) Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 24: 3394
- 11 Beal JE, Olson R, Laubenstein L et al (1995) Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 10: 89
- 12 Beal JE, Olson R, Lefkowitz L et al (1997) Longterm efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage* 14: 7

## Anhang I: Laufende Studien bei Patientinnen mit malignem Ovarialtumor

### Studien bei Ovarialkarzinom

Ersttherapie	
Studie	CANVAS: Placebokontrollierte Studie mit CVAC™ (autologe dendritische Zellen gepulst mit rekombinantem humanen Fusionsprotein (Mucin1-Glutathione-S-Transferase) als Erhaltungstherapie
Patientinnen	epitheliales Ovarial-, Peritoneal- oder Tubenkarzinom FIGO III-IV, Erhaltungstherapie bei Komplettremission nach adjuvanter Chemotherapie
Design	6 intradermale Gaben CVAC™ über einen Zeitraum von 45 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie
Ansprechpartner	Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433
Studie	AGO-Ovar 18/Amgen 20101129 (TRINOVA-3): AMG 386 (Trebhanib, Angiopoetin-Inhibitor) in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin als First-line-Therapie
Patientinnen	epitheliales Ovarial-/Peritoneal-/Tuben-Ca FIGO III-IV, erste Therapielinie, postoperativ oder prä- und postoperativ
Design	6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatin AUC 5 q21 plus 15 mg/kg KG Trebanib/ Placebo q8 i.v. parallel zur CTx und weitere 18 Monate als Erhaltung
Ansprechpartner	Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de  Frauenklinik der LMU, Klinikum Großhadern, Dr. A. Burges, Tel. 089 7095-3723 Marit.Arigliano@med.uni-muenchen.de  Klinikum der Universität München Frauenklinik Innenstadt, PD Dr. B. Rack, Tel. 089 5160-4170
Operativ/Rezidivtherapie	
Studie	AGO-OVAR OP.4 (AGO DESKTOP OVAR III): Randomisierter Vergleich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Tumordebulking-OP gegen eine alleinige Chemotherapie bei Patientinnen mit einem platinensiblen Ovarialkarzinom
Patientinnen	platinensibles Ovarialkarzinom-Erstrezidiv, Komplettresektion möglich
Design	Chemotherapie nach Arztentscheidung vs. Tumordebulking-OP und Chemotherapie nach Arztentscheidung

Ansprechpartner	<p>Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433</p> <p>Frauenklinik der LMU, Klinikum Großhadern, Dr. A. Burges, Tel. 089 7095-3723 Marit.Arigliano@med.uni-muenchen.de</p> <p>Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Starnberg Prof. Dr. C. Anthuber, Tel. 08151-18-2310</p>
Systemische Rezidivtherapien Platinresistent	
Studie	AGO-OVAR 2.20 (MO 28113): Pertuzumab/Placebo in Kombination mit Standardchemotherapie bei platinresistentem Ovarialkarzinom
Patientinnen	epitheliales Ovarialkarzinom, platinresistent, niedrige HER3-mRNA-Expression
Design	Pertuzumab/ Placebo 420 mg (loading dose 840 mg) Tag 1, q21 in Kombination entweder mit Topotecan 1,25 mg/m <sup>2</sup> Tag 1–5/q21 oder Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1, 8, 15, 22 oder Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 8/q21
Ansprechpartner	<p>Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de</p> <p>Frauenklinik der LMU, Klinikum Großhadern, Dr. A. Burges, Tel. 089 7095-3723 Marit.Arigliano@med.uni-muenchen.de</p>
Studie	AGO-Ovar 2.19/Trinova 2: AMG 386 (Trebananib, Angiopoetin-Inhibitor)/Placebo in Kombination mit Caelyx <sup>®</sup> bei rezidivierendem, partiell platinsensitivem oder -resistentem Ovarialkarzinom
Patientinnen	Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, primären Peritoneal- oder Tubenkarzinoms 6–12 Monate nach platinhaltiger Chemotherapie
Design	AMG 386 (Trebananib)/Placebo 15 mg/kg q8 in Kombination mit Caelyx <sup>®</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> q28
Ansprechpartner	<p>Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Fr. Schneider, Dr. Bronger, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de</p> <p>Frauenklinik der LMU, Klinikum Großhadern, Dr. A. Burges, Tel. 089 7095-3723 Marit.Arigliano@med.uni-muenchen.de</p>
Systemische Rezidivtherapien Platinsensibel	
Studie	MK-1775 Prot. 004: MK-1775 (Wee1-Inhibitor)/Placebo in Kombination mit Paclitaxel/Carboplatin bei platinsensiblen Ovarialkarzinom
Patientinnen	platinsensibles Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms (mind. 6 Monate nach Abschluss der letzten platinhaltigen Therapie) bei Vorliegen einer p53-Mutation

Design	MK-1775/Placebo 225 mg 2 × tgl. Tag 1–5/q21 in Kombination mit 6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatin AUC 5 q21
Ansprechpartner	Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de
Studie	I1D-MC-JIAE: LY2228820 (p38 MAPK-Inhibitor)/Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Paclitaxel bei platinsensiblen Ovarialkarzinom
Patientinnen	platinsensibles Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms (mind. 6 Monate nach adjuvanter Therapie)
Design	6 Zyklen LY2228820/Placebo 2 × 200 mg Tag 1–10, q21 in Kombination mit Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 3 und 10 q21 und Carboplatin AUC 4 Tag 3 q21, Erhaltungstherapie 2 × 300 mg Tag 1–14 q28
Ansprechpartner	Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de
Studie	GEXMab 25201 Phase 2 Erhaltungstherapie mit PankoMab-GEX (anti-TA-MUC1) nach Chemotherapie bei Rezidiv
Patientinnen	epitheliales Ovarialkarzinom, Z. n. 2–4 Therapielinien, ≤ 12 Monate non-PD zwischen vorletzter und letzter Therapielinie, Randomisation unmittelbar (≤ 5 Wochen) nach letzter Therapie (muss SD/PR/CR), keine PD unter letzter Pt-basierter Chemo, TA-MUC1-positiv (wird im Screening bestimmt)
Design	PankoMab-GEX/Placebo i.v. 1700 mg q3w (7 d vorher einmalig Startdosis 500 mg) bis PD
Ansprechpartner	Klinikum der Universität München, Frauenklinik Innenstadt PD Dr. B. Rack, PD Dr. Dr. D. Dian, J. Koch, Tel. 089 5160-4170  Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de
Studie	AGO OVAR 2.21 Eudra CT Nr. 2012-004125-24 Phase-III-Studie, Patientinnen mit einem ersten platinsensiblen rezidivierenden Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom platinhaltige Kombination mit Chemotherapie, peg. liposomales Doxorubin oder Gemcitabin plus Bevacizumab 15 mg/kg i.v. d1 (bis Progression oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen)
Patientinnen	platinsensibles Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms (mind. 6 Monate nach Abschluss der letzten platinhaltigen Therapie)
Design	Arm 1 (Standardarm; q3w): Gemitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> d1 + d8 über 6 Zyklen Carboplatin AUC 4 d1 über 6 Zyklen plus Bevacizumab 15 mg/kg i.v. d1 (bis Progression) Arm 2 (experimenteller Arm, q4w → q3w): Bevacizumab 10 mg/kg i.v. d1 q2w über 6 Zyklen PLD 30 mg/m <sup>2</sup> d1 über 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 d1 über 6 Zyklen

Systemische Rezidivtherapien Platinsensibel	
Ansprechpartner	Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de  Frauenklinik der LMU, Klinikum Großhadern, Dr. A. Burges, Tel. 089 7095-3723 Marit.Arigliano@med.uni-muenchen.de  Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Starnberg Prof. Dr. C. Anthuber, Tel: 08151-18-2310  Rotkreuzklinikum Frauenklinik München PD Dr. Martin Pölcher, Dr. Claus A. Hanusch, Tel: 089 13033-810
Studie	AGO-Ovar 2.22: Erhaltungstherapie mit Niraparib vs. Placebo bei Patienten mit platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv
Patientinnen	platin-sensibles Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms nach erfolgreicher platinhaltiger Reinduktion; gBRCA- Mutation oder G3
Design	randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie Niraparib/Placebo täglich oral
Ansprechpartner	Frauenklinik der LMU, Klinikum Großhadern, Dr. Ch Göß, Dr. A. Burges, Tel. 089 7095 3723 Marit.Arigliano@med.uni-muenchen.de
Studie	Erhaltungstherapie mit Olaparib vs. Placebo bei Pat. mit platin-sensiblen Ovarialkarzi-nomrezidiv mit Ansprechen auf die platinhaltige Therapie
Patientinnen	Pat. mit serösem Ovarial-, Tuben oder Peritonealkarzinom oder high-grade endometrioi-dem Ovarialkarzinom mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation
Design	doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Olaparib/Placebo täglich oral
Ansprechpartner	Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de
Kohortenstudie bei platinresistentem Rezidiv	
Studie	AGO-PRO 1/Symptom Benefit: Verbessert eine palliative Chemotherapie die Symptome bei Patientinnen mit rezidivier-tem Ovarialkarzinom?
Patientinnen	platinresistentes oder platinrefraktäres Rezidiv eines epithelialen Ovarial-, Peritoneal-oder Tubenkarzinoms oder mind. Thirdline-Therapie bei Rezidiv
Design	prospektive Kohortenstudie zur Evaluation von Lebensqualitätsbögen
Ansprechpartner	Frauenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Dr. Seck, Fr. Schneider, Dr. Bronger, Tel. 089 4140-2433 Sabine.Brandhorst@mri.tum.de

Aktuelle Studien der Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), der DGGG und der Nordostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) zur Therapie des Ovarialkarzinoms können über folgende Internetadressen eingesehen werden:

[www.ago-online.org](http://www.ago-online.org)  
[www.ago-ovar.de](http://www.ago-ovar.de)  
[www.noggo.de](http://www.noggo.de)

### **Studien bei Keimzelltumoren**

#### *MAKEI-Register*

Seit 1993 wird von der Pädiatrischen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie ein deutschlandweites Register für Keimzelltumoren im Kindesalter (< 15 Jahre) geführt. Seit vielen Jahren ist es möglich, auch Keimzelltumoren von Patientinnen jeder Altersstufe registrieren zu lassen.

Nähere Informationen können unter <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/makei> bzw. über die E-Mail-Adresse [makei@med.uni-duesseldorf.de](mailto:makei@med.uni-duesseldorf.de) eingeholt werden. Die entsprechende Veröffentlichung zur MAKEI-Studie finden Sie unter <http://www.jco.org/cgi/content/abstract/21/5/781>.

## Anhang II: Operationsprotokoll

Frauenklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar  
Maligne Ovarialtumoren / Operationsprotokoll

Anlage zum Operationsbericht / Nr. Op.-Datum:  
Name: Vorname:

Geb. Datum:

**Aszitesmenge:**

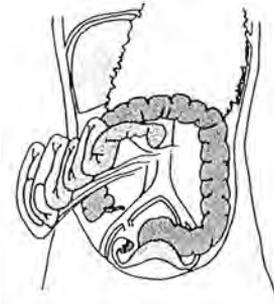
- kein
- wenig
- > 500 ml

**Darmanastomosen:**

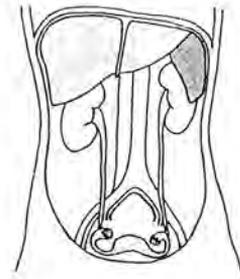
- keine
- 1 Anast
- ≥ 2 Anast
- Enterostoma

**Tumorsitz:**

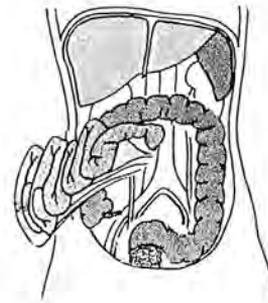
*Intraperitonealraum*



*Retroperitonealraum*



*Postoperativ*



**Operationsergebnis:**

- tumorfrei .....
- Resttumor ≤ 1 cm .....
- Resttumor > 1 cm .....
- inoperabel .....
- Resttumor in mm \_\_\_\_\_

- | <b>Tumorlokalisation:</b> ..... | <b>prä-op /</b>          | <b>post-op</b>           |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ovar <i>rechts</i> .....        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ovar <i>links</i> .....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tube <i>rechts</i> .....        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tube <i>links</i> .....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Uterus .....                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Colon ascendens .....           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Colon transversum .....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Colon descendens .....          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rectosigmoid .....              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dünndarm .....                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Netz .....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Zwerchfell <i>rechts</i> .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Zwerchfell <i>links</i> .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Leberoberfläche .....           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Leberparenchym .....            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lymphknoten pelvin .....        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lymphknoten paraaortal .....    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lymphknoten mesenterial .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peritoneum diffus .....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peritoneum Colonrinne re .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peritoneum Colonrinne li .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peritoneum Becken .....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| andere .....                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| .....                           |                          |                          |
| .....                           |                          |                          |

München, den  
Operateur:

## Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Dr. med. Viktoria Aivazova-Fuchs  
Klinik Bad Trissl  
Onkologisches Kompetenzzentrum Oberaudorf  
Abteilung Gynäkologische Onkologie  
Bad-Trißl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. Marta Alarcon  
Frauenklinik  
Kreisklinik Ebersberg  
Pfarrer-Guggetzer-Straße 3, 85560 Ebersberg

Prof. Dr. med. Christoph Anthuber  
Frauenklinik  
Kreiskrankenhaus Starnberg  
Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. Sabine Anthuber  
Frauenklinik  
Kreiskrankenhaus Starnberg  
Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. Beyhan Ataseven  
Kliniken Essen-Mitte  
Evang. Huysens-Stiftung/Knappschaft GmbH  
Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie  
Henricistraße 92, 45136 Essen

Dr. med. Stefanie Avril  
Institut für Allgemeine Pathologie und  
Pathologische Anatomie der TUM  
Trogerstraße 18, 81675 München

Dr. med. Ingo Bauerfeind  
Frauenklinik  
Klinikum Landshut  
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Daniela Beer  
Frauenklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Christine Brambs  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Alexander Burges  
Frauenklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Peer Dettmar  
Pathologie München-Nord  
Ernst-Platz Straße 2, 80992 München

Dr. med. Julia Dorn  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. Jutta Engel, MPH  
Tumorregister München am IBE  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. Markus Essler  
Nuklearmedizinische Klinik  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Fritz Friedl  
Silima Klinik  
Gut Spreng  
83083 Riedering

Dr. med. Sophie Fürst  
Frauenklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Gundula Goldner  
Frauenklinik  
Klinikum Landshut  
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. med. Christine Göß  
Frauenklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15  
81377 München

Kirsten Große Lackmann  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Isolde Gröll de Rivera  
Bahnhofstraße 30a, 85567 Grafing

Dr. med. Maria Günthner-Biller  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. Martin Heindl  
RoMed Klinik Wasserburg am Inn  
Krankenhausstraße 2, 83512 Wasserburg

Dr. med. Linda Hertlein  
Frauenklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Peter Holzhauer  
Klinik Bad Trissl  
Bad-Trißl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Prof. Dr. med. Cornelia Höß  
Frauenklinik  
Kreisklinik Ebersberg  
Pfarrer-Guggetzer-Straße 3, 85560 Ebersberg

Dr. med. Julia Jückstock  
Frauenklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. Sabine Keim  
Frauenklinik  
Rotkreuzklinikum München  
Taxisstraße 3, 80637 München

Dr. med. Christine Kern  
Frauenklinik  
Rotkreuzklinikum München  
Taxisstraße 3, 80637 München

Prof. Dr. med. Marion Kiechle  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. M. Kolben  
Frauenarztpraxis  
Bahnhofstraße 9, 82166 Gräfelfing

Prof. Dr. med. Helmut Lindner  
Effnerstraße 4a, 85049 Ingolstadt

Dr. med. Ludwig Lutz  
Interdisziplinäres Tumorzentrum Harlaching  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Klinikum Harlaching  
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. med. Doris Mayr  
Pathologisches Institut der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Thalkirchner Straße 36, 81366 München

Prof. Dr. med. Alfons Meindl  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Gerlinde G. Michl  
Fachärztin für Innere Medizin,  
Hämatologie und Onkologie,  
Sollner Straße 65 b, 81479 München

Dr. Marc Mosner  
Frauenklinik  
Rotkreuzklinikum München  
Taxisstraße 3, 80637 München

Dr. med. Olaf Neumann  
Frauenklinik, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. Daniela Paepke  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides  
Internistisch und Hämatologisch-  
onkologische Praxis  
Zweibrückenstraße 2, 80331 München

PD Dr. Martin Pölcher  
Frauenklinik  
Rotkreuzklinikum München  
Taxisstraße 3, 80637 München

PD Dr. med. Brigitte Rack  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Maistraße 11, 80337 München

Dr. phil. nat. Juliane Ramser  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. Joachim Rehbock  
Frauenarztpraxis  
Rosenstraße 6, 80331 München

Dipl.-Geogr. Miriam Rottmann, MPH  
Tumorregister München am IBE  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Daniel Sattler  
Gynäkologisch-onkologische Gemeinschaftspraxis  
Arabellastraße 5, 81925 München

Prof. Dr. med. Pamela Schaffer  
Klinik Bad Trissl, Abt. Strahlentherapie  
Bad-Trißl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Prof. Dr. med. Markus Schelling  
Praxis für Pränatale Diagnostik, München  
Tegernseer Platz 5, 81541 München

PD Dr. med. Christian Schindlbeck  
Frauenklinik  
Klinikum Traunstein  
Cuno-Niggel-Straße 3, 83278 Traunstein

Dr. med. Anne Schlesinger-Raab, MPH  
Tumorregister München am IBE  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Hannah Schmalzried  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Elisa Schmöckel  
Pathologisches Institut der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Thalkirchner Straße 36, 81366 München

Dr. med. Andreas Schnelzer  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle  
Tumorregister München am IBE  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Moritz Schwoerer  
Frauenklinik  
Klinikum Fürstenfeldbruck  
Dachauer Straße 33, 82256 Fürstenfeldbruck

Dr. med. Katharina Seck  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Sonja Sinz  
Frauenärzte Fünf Höfe  
Salvatorstraße 3, 80333 München

Prof. Dr. med. Harald Sommer  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. Kerstin Späthe  
Praxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Naturheilverfahren  
Richard-Strauss-Straße 82, 81679 München

Juliane Volkmann  
Frauenklinik  
Klinikum Rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Straße 22, 81675 München



## Stichwortverzeichnis

### A

Actinomycin D	92
Adjuvante Therapie	
– FIGO IA-IIA	57
– FIGO IIB-IIIC	58
– Stadium IV	58
Adnektomie	39, 40
Adriamycin	92
Alopezie	53
Ambulante Versorgung	125
Anschlussheilbehandlung (AHB)	109
Anthroposophische Medizin	113
Antikörpertherapie, zielgerichtete	57
Appendektomie	40
Arc-Therapie	76
AUC	52

### B

Begutachtung	110
BEP-Schema	87, 92
Bevacizumab	55, 67, 69, 70, 133
Bewegung	118
Bleomycin	92
Borderlinetumoren	5, 80
– adjuvante Therapie	83
– Histologie	80
– Klinik	81
– Molekularbiologie	81
– muzinöse	80
– operative Therapie	82
– organerhaltendes Vorgehen	82
– Prognose	81
– Rezidivtherapie	83
– seröse	80
BRCA1	29
BRCA1- und BRCA2-Analyse,	
– Einschlusskriterien	32
BRCA2	29

### C

CA 19-9	15
CA 72-4	15
CA 125	15
Cannabinoide	
– synthetische	129
Carboplatin	52, 71, 92
Cisplatin	52, 92
Cremophor EL	53
CVAC	131
Cyclophosphamid	92

### D

Darmeingriffe	41
Diagnostik	11
– Computertomografie (CT)	14
– Dopplersonografie	13
– Magnetresonanztomografie (MRT)	14
– PET-CT	14
– Positronenemissionstomografie (PET)	14
– Postmenopause	12
– Prämenopause	12
– Sonografie	11
– Volumensonografie	12
Diät	108, 118
Docetaxel	52, 70
Dosisintensivierung	54
Doxorubicin	67
– liposomales	68, 133
– liposomales pegyliertes	70, 71
Dronabinol	129
Dysgerminome	77, 94

### E

Endodermaler Sinustumor (Dottersacktumor)	95
Epidemiologie	1
– Basiszahlen	3

– FIGO	4, 9	Hereditäres Ovarialkarzinom (HOC)	29
– Histologie	5	– Beratung	29
– Kenngrößen	1	– Epidemiologie	29
Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR)	25	– Erkrankungsrisiken	30
Erlotinib	56	– Früherkennung	32
Etoposid	92	– Klinik	29
Exploration Bauchraum	39	– medikamentöse Prävention	33
<b>F</b>		– molekulargenetische Analyse	32
Familienplanung	46	– Pathologie	31
Fertilitätserhalt	46, 93	– prophylaktisch bilaterale Salpingo-Oophorektomie	33
Fibrome	88	– Therapie	31
Fibrosarkom	89	– Überleben	31
Fibrothekome	88	High-grade seröses Karzinom (HGS)	20
FIGO-Klassifikation	20	Histologische Klassifikation (WHO)	20
Flüssigkeitsretentionssyndrom	53	Histopathologische Graduierung	22
Folat-Rezeptor alpha	15	HNPCC	29
Früherkennung	11	Hochdosismethotherapie	54
Fulvestrant	70	Homöopathie	113
<b>G</b>		Hormonsubstitution	107
Ganzabdomenbestrahlung (GAB)	74	Hospizversorgung	125
– Nebenwirkungen	74	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)	43, 64
– Technik	75	Hyperthermie	119
Gemcitabin	67, 68, 70, 71, 133	Hysterektomie	39, 40
Genexpressionsmuster	25	<b>I</b>	
Gesamtüberleben	5	Ifosamid	92
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)		Immatures Teratom (malignes Teratom)	95
nach Calvert	52	Informationsdefizite	106
GnRH-Analoga	70	Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)	76
Gonadoblastome	98	Intraperitoneale Chemotherapie	59
Grading		Inzidenz	2
– Silverberg	22	– altersspezifische	4
Granulosazelltumoren	77, 85	<b>K</b>	
– adjuvante Chemotherapie	87	Kachexie	129
– Bestrahlung	87	Kallikreine	15
– Epidemiologie	85	Kardiotoxizität	53
– operative Therapie	86	Karzinomarkome	97
– Prognose und prognostische Faktoren	86	Keimstrangstromatumoren	85
– Rezidivtherapie	87	Keimstrangtumoren mit annulären Tubuli	89
– Symptomatik und Diagnostik	85	Keimzell- und gonadale Stromatumoren, gemischte	98
– Tumormarker	86	Kinderwunsch	47, 82
Gynandroblastom	89	Komplementäre Maßnahmen	112
<b>H</b>		Körperliches Wohlbefinden/Schmerzen	106
Hämatotoxizität	53	Krankheitsbewältigung	
Hand-Fuß-Syndrom	71	– Information als Hilfe	107
HE4	15		
Heilverfahren	109		
HER2/neu	25		

<b>L</b>			
Laufende Studien	131	Operationsbericht	47
L-Carnitin	118	Operationsvorbereitung	38
Lebenserwartung	103	Operative Folgeeingriffe	45
Lebensqualität	103	– Komplettierungsoperation	45
Leistungsfähigkeit	106	– Second-look-Operation	45
Leydig-Zelltumor	88	– sekundäres Debulking	45
Lifestyle	118	Operative Primärtherapie	37
Low-grade seröses Karzinom (LGS)	20	– interdisziplinärer Ansatz	37
Lymphonodektomie	39, 42	Operative Rezidivtherapie	63
<b>M</b>		Operatives Vorgehen	
MAKEI-Protokolle	87, 98	– FIGO IIB–IV	40
Maligne Höhlenergüsse	126	– FIGO I-IIA	38
Maligne Keimzelltumoren (KZT)	85, 89	– FIGO IV	44
– Chemotherapie	92	– Morbidität	43
– Diagnostik	90	– Radikalität, Grenzen	43
– Epidemiologie	89	– Stagingmaßnahmen	39
– Histopathologie und Molekulargenetik	89	Organerhaltende Operation	46
– Lymphknotenentfernung	91	Osteopontin	15
– operative Therapie	91	Ovarielles Chorionkarzinom	96
– Rezidivtherapie	93	OVSCORE	26
– Strahlentherapie	92	<b>P</b>	
– Tumormarker	90	p53	25
Maligne Müller-Mischtumoren (MMT)	85, 97	Paclitaxel	52, 53, 67, 68, 70, 92
– Therapie	97	– Prämedikation	53
Maligner Aszites	126	Palliative Betreuung	125
Maligner Pleuraerguss	127	Palliative Maßnahmen	126
Mesothelin	15	Palliative Operationen	64
Methotrexat	92	Palliative Therapie	125
Mikronährstofftherapie	116	PARP-Inhibitoren	31
Minimalinvasive Chirurgie	45	Partnerschaft	106
Misteltherapie	114	Pazopanib	56
Mortalität	2	Peritonealbiopsie	39
<b>N</b>		Peritonealzytologie	39
Nab-Paclitaxel	53, 67	Peritonektomie	41
Nachsorge	102	Pertuzumab	132
– Therapie	107	Peutz-Jeghers-Syndrom	86
– Tumormarkerbestimmung	105	Phytotherapie	115
Nachsorgeanamnese	104	Platinrefraktärität	67
Nachsorgediagnostik	103	Platinsensitivität	68
Nachsorgeprogramm	103	Pleurodese	128
Niraparib	134	Polychemotherapie	54
<b>O</b>		Postoperativ verbliebener Tumorrest	37
Oberbaucheingriffe	41	Präoperative Chemotherapie	44
Olaparib	134	Probelaparatomie	37
Omentektomie	39, 41	Prognosefaktoren	20, 23
Onkologischen Rehabilitation	108	– klinische	23
		– tumorbiologische	25
		– klinischer Nutzen	26
		Psychische Störungen	106

Psychoonkologische Angebote	103	Supportive Therapie	58
Psychoonkologische Betreuung	102, 108	Symptome	11
Psychosoziale Nachsorge	102	Systemische Primärtherapie	52
PVB-Schema	87	– Status vor Chemotherapie	52
<b>Q</b>		Systemische Therapie	
Qualitätssicherung	110	– Progression	66
		– Rezidiv	66
<b>R</b>		<b>T</b>	
RAD51C	29	Tageshospize	125
RAD51D	29	Tamoxifen	70
Radionuklidtherapie		Taxol	87
– intraperitoneale	77	TCM	120
Rehabilitation	102, 105	Thekome	88
– berufsbezogene	108	Therapiefortschritte	7
Rehabilitationsspezifische Diagnostik	106	Therapieschemata	53
Renderingtechniken	12	TNM-Klassifikation	20
Rezidiv	63	Tomotherapie	76
– platinrefraktäres	63, 67	Topotecan	70, 71
– platinsensitives	63, 66	Trabectedin	68, 71
Rezidivtherapie	70	Transabdominalsonografie	12
Risikofaktoren	1	Transvaginale Sonografie (TVS)	11
Risk of ovarian cancer algorithm (ROCA)	16	Trebananib	131, 132
<b>S</b>		Tumordebulking	37, 44, 131
Salvage-Strahlentherapie	75	Tumormarker	15
Salvage-therapie	72	Tumorproteasen	25
Schmerztherapie	130	Tumorregister München (TRM)	10
Score-Systeme		– klinische Daten	2
– sonografische	11	– Überlebensanalysen	7
Screening	16	<b>U</b>	
Screeningstudien	16	Überleben	
Screeningverfahren	13	– relatives	5, 6, 7
Selen	117	– zeitlicher Verlauf	7
Sensibilitätsstörung	53	Urologische Eingriffe	41
Sertoli-Leydig-Zelltumor	87		
– Prognose	88	<b>V</b>	
– Therapie	88	Vaskularisation	13
Sertoli-Tumoren	88	VEGF-Rezeptorfamilie	55
Sorafenib	56	Vinblastin	92
Sozialtherapeutische Betreuung	108	Vinorelbin	67
Sozialverhalten	106	<b>Z</b>	
Stadieneinteilung	20, 23	Zentren für Familiäre Brust- und Eierstockkreberkrankungen	35
Stationäre Einrichtungen	125	Zweitumoren	93
Strahlentherapie	74		
– intraoperative	77		
– nach Operation und Chemotherapie	75		
– nichtepitheliale Ovarialtumoren	77		
– palliative perkutane	76		
– primäre adjuvante	74		



