

# Ovarialtumore zwischen Risikoreduktion und Radikalität des Vorgehens

## Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie

**Beim Ovarialkarzinom sind genetische Faktoren wichtig, da sie ein prophylaktisches Vorgehen erlauben. Allerdings treten die meisten Eierstockkrebe ohne erkennbare genetische Ursache auf, und das Screening steht gemäss heutiger Datenlage auf wackeligen Füßen. Unverändert wichtig ist die genaue Erfassung der Tumorausdehnung bei Diagnosestellung, da sie das weitere therapeutische Vorgehen leitet. Heute können in selektionierten Fällen Staging und Tumorentfernung laparoskopisch erfolgen, wobei aber hinsichtlich Radikalität keine Kompromisse eingegangen werden dürfen.**

Letztes Jahr hat Hollywoodstar Angelina Jolie publik gemacht, dass sie sich wegen einer BRCA-Mutation zur prophylaktischen beidseitigen Mastektomie entschlossen hatte. Dies hat dem Thema der genetischen Belastung zu viel Publizität verholfen. Zwar sind 90 Prozent der Brustkrebsfälle sporadisch, nur in 5 Prozent liegt eine BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation zugrunde und in 5 Prozent handelt es sich um Veränderungen anderer Gene. Diese genetisch verursachten Fälle gelte es zu erkennen, da dann mit den Betroffenen ein prophylaktisches Vorgehen zumindest diskutiert werden könne, sagte Privatdozentin Dr. med. Nicole Bürki, Frauenklinik, Universitätsspital Basel. In der Schweiz sind dies jährlich rund 530 Brustkrebsfälle und etwa 55 Ovarialkarzinome.

Für Trägerinnen einer BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation beginnt das Risiko für Brustkrebs schon ab 20 bis 30 Jahren zu steigen, und das Brustkrebsrisiko im Alter 70 beträgt für BRCA 1 85 Prozent, für BRCA 2 84 Prozent. Das Ovarialkarzinomrisiko steigt bei Mutationsträgerinnen etwa ab Alter 40 und beträgt mit 70 Jahren 53 Prozent für BRCA-1-Mutation und 27 Prozent für BRCA-2-Mutation, liegt also tiefer als beim Mammakarzinom. «Da für das Ovarialkarzinom keine Früherkennungsmethode verfügbar ist, empfehlen wir allen betroffenen Frauen klar eine prophylaktische Adnexektomie ab dem Alter 50», so Bürki.

### Genetischer Score hilft bei der Indikation zur genetischen Beratung

An der Universitäts-Frauenklinik Basel wird mit einem einfachen Fragebogen der Universitätsklinik Köln zu Krebsfällen und dem Zeitpunkt ihres Auftretens in der weiblichen und männlichen Verwandtschaft ein genetischer Score berechnet (1), ergänzt durch einen persönlichen Stammbaum (2). Ab einem Score von 3 werden die Patientinnen zu einer genetischen Beratung geschickt, deren Ergebnis in eine genetische Testung münden kann. «Dieser neue genetische Risikoscore ist ein einfaches, effizientes und niederschwelliges Tool zur Indikation einer genetischen Beratung für Frauen mit hereditärem Brust- oder Eierstockkrebsrisiko mit 5 Prozent falschnegativen Ergebnissen und korrekter Erfassung von 28 Prozent der Frauen mit niedrigem Risiko».

### Soll man überhaupt auf Ovarialkarzinome screenen?

«Es gibt Kollegen, die bei den jährlichen Kontrollen auch immer noch eine transvaginale Ultraschalluntersuchung durchführen, und es gibt böse Zungen, die behaupten, dies geschehe nur des Geldes wegen und weniger zum Nutzen der Patientin», sagte Dr. Thomas Eggimann, Frauenklinik, Kantonsspital Münstertingen. «Doch der Ultraschall ist nach wie vor der Goldstandard in der Diagnostik der Adnexe.» Vor der Menopause sind die Ovarien praktisch immer sonografisch darstellbar. Ihr Volumen sollte prämenopausal unter 20 cm<sup>3</sup> liegen und die Länge weniger als 4 cm betragen. Heute wird aber in der Abklärung unklarer Unterleibsschmerzen sehr oft ein Computertomogramm veranlasst, und diese Praxis führt zur heute viel häufigeren Entdeckung von Adnexveränderungen.

### Single-Port-Laparoskopie auch bei Adnextumoren möglich

Über Erfahrungen mit einer einzigen Inzision zur laparoskopischen Entfernung von Adnextumoren anhand 75 eigener Fälle berichtete Dr. med. Thomas Gyr, Gynecologia e Ostetrica, Ospedale Civico, Lugano. Kürzlich hat auch eine Metaanalyse die Evidenz aus Beobachtungs- und randomisierten Studien zur Single-Port-Laparoskopie bei gynäkologischen Eingriffen zusammengefasst (6). Im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie über multiple Inzisionen hat das Single-Port-Vorgehen keine höhere Komplikationsrate. Diese Methode dauerte im Durchschnitt 6,97 Minuten länger, bei den postoperativen Schmerzen und der Hospitalisationsdauer ergaben sich gegenüber der konventionellen Laparoskopie keine Unterschiede. Technisch ist der Eingriff anspruchsvoller, da der Einblick und die Handhabung der Instrumente erschwert sind. Dies ergibt eine langsamere Lernkurve für den Operateur. In selektionierten Fällen hat die Single-Port-Laparoskopie gewisse Vorteile bei vorangegangener Inzision in der Mittellinie, ferner dank des relativ grossen Zugangs von 3 bis 4 cm Durchmesser auch bei grossen Adnextumoren, die einfacher zerkleinert und rascher aus der Bauchhöhle geholt werden können. Das Aussaatrisiko ist bei Borderlinetumoren oder Dermoidzysten geringer. «Man sollte allerdings nicht zögern, dieses Verfahren bei Bedarf mit einer weiteren Inzision zu ergänzen, also eine Hybridtechnik anzuwenden», schloss Gyr.

Soll man überhaupt auf Ovarialkarzinome screenen? Dazu gibt es verschiedene Studien. In der grossen PLCO-Studie hatten Frauen, die mit Messung von CA-125 und transvaginalen Ultraschall gescreent worden waren, keine Reduktion der Ovarialkarzinom mortalität (3). In einer anderen Studie an über 25 000 Frauen führt das jährliche transvaginale Ultraschallscreening jedoch zu einer Abnahme fortgeschrittenerer Tumorstadien und der fallspezifischen Ovarialkarzinom mortalität (4). Eine noch viel grössere Studie, der UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) mit über 200 000 Teilnehmerinnen, läuft zurzeit noch. Die nächstes Jahr zu erwartenden Resultate würden über die Zukunft des sonografischen Ovarialkarzinomscreenings entscheiden, meinte Eggmann. Auch Scores helfen zur Abschätzung der Malignität kaum weiter. So fand eine kürzlich publizierte Studie, dass die Verwendung eines Scores zusammen mit der Bestimmung des humanen Epididymisproteins 4 (HE-4) keine höhere Treffsicherheit hatte als die subjektive Beurteilung erfahrener Ultraschalluntersucher (5).

Das Magnetresonanztomogramm (MRT) hat seine akzeptierten Indikationen in der Beurteilung echogener Läsionen der Adnexe wie hämorrhagische Zysten, Dermoid-Zysten, Endometriome und andere Endometrioseformen, gestielte Uterusleiomyome. Das Positronenemissionstomogramm (PET) ermöglicht eine bessere Beurteilung eines mesenterialen Befalls, gehört aber nicht zur Routineabklärung.

### Intraoperative Schnellschnittpathologie kann Therapie leiten

Intraoperative Gefrierschnellschnitte sind indiziert bei exozystischen Läsionen, bei endozystischen Veränderungen, wenn die Läsion mehr als 20 Prozent der Zystenwand umfasst und somit ein Verdacht auf einen Borderlinetumor besteht, sowie bei soliden Tumoranteilen mit Verdacht auf ein Malignom, erklärte Prof. Dr. med. Patrice Mathevet, Gynécologie et Obstétrique, CHUV Lausanne. Der Gefrierschnitt ist zur Einteilung von Ovarialtumoren in benigne, maligne oder Borderline wertvoll und lenkt das therapeutische Vorgehen vor allem bei jungen Frauen. Bei gutartigen Veränderungen erspart der Gefrierschnitt ein belastendes chirurgisches Staging, und bei frühen malignen Veränderungen hilft der Gefrierschnitt, die

mit Re-Stagingeingriffen verbundene Morbidität zu vermindern und/oder Chemotherapien zu umgehen.

Unterdiagnosen im intraoperativen Schnellschnitt führen zu neuerlichen Eingriffen zwecks Abschluss von Staging oder Tumorentfernung und können eine optimale chirurgische oder chemotherapeutische Behandlung verzögern. Überdiagnosen hingegen können zu einer ausgedehnteren Operation als eigentlich indiziert Anlass geben und einen grösseren psychologischen Stress bis zum Eintreffen der definitiven Diagnose verursachen.

Die gesamte Treffsicherheit der Beurteilung im intraoperativen Gefrierschnitt beträgt 80 bis 85 Prozent, die Sensitivität einer benignen oder malignen Diagnose liegt bei 90 bis 95 Prozent (7–9). Die tiefste Sensitivität wurde bei muzinösen Borderlinetumoren mit 30 bis 40 Prozent beschrieben. Bei der intraoperativen Diagnose eines muzinösen Borderlinetumors hat ein Drittel der Patientinnen in der definitiven Diagnose ein Malignom, und 20 Prozent haben eine benigne Läsion. Einige der muzinösen Adnextumoren sind auch Metastasen von Malignomen in Appendix, Kolon und Magen. An ihre Grenzen stösst die Gefrierschnittbeurteilung aber auch bei klarzelligen und nicht epithelialen Tumoren. Bei sehr grossen Tumoren ist die pathologische Diagnostik erschwert und weniger präzise. Eine nicht zu unterschätzende Bedeutung hat zudem die Erfahrung des Pathologen.

«Bei Patientinnen mit einer Raumforderung im Beckenbereich ist es falsch, allein auf die makroskopische Beurteilung abzustellen», mahnte Mathevet, «daher ist es wichtig und manchmal notwendig, eine intraoperative Gefrierschnittdiagnostik zu veranlassen.» Zwar ist die intraoperative pathologische Diagnostik zuverlässig, aber Fehlbeurteilungen können in gewissen Situationen vorkommen, was der Operateur bei seinem Vorgehen berücksichtigen sollte, dies gab der Pathologe zu bedenken.

### BRCA-Mutations-Trägerinnen: Salpingektomie mit 40 und Oophorektomie mit 50?

Ovarialkarzinome zeigen ganz unterschiedliche Histologien und klinische Verläufe. Eine neuere Einteilung unterscheidet zwei Typen (11), erklärte Prof. Dr. med. Viola Heinzemann-Schwarz, Frauenklinik, Universitätsspital Basel. Typ I umfasst gut kontrollierbare Tumoren mit günstigem Verlauf, die bei Diagnosestellung auf das Ovar beschränkt sind. Histologisch handelt es sich um low-grade-seröse oder endometrioides sowie Klarzell-, muzinöse und Übergangszellkarzinome. Typ-II-Tumoren verhalten sich aggressiv mit schlechter Prognose, metastasieren früh, sind also nicht auf das Ovar beschränkt. Histologisch handelt es sich um high-grade-seröse, endometrioides oder undifferenzierte Karzinome oder um Karzinosarkome. Typ-I-Karzinome entstehen aus gut charakterisierten Vorläuferstadien (Borderlineläsionen), sind generell genetisch stabil und weisen Mutationen bei einigen bekannten Tumorgenen (KRAS, BRAF etc.) auf. Demgegenüber sind Vorläuferläsionen für Typ-II-Karzinome nicht bekannt, und diese Tumoren sind genetisch hochgradig instabil und zeigen TP-53-Mutationen. Nur 25 Prozent der Eierstockkrebsgefallenen gehören zu Typ I. Für die gefährlichen Typ-II-Karzinome stammen die Ursprungszellen von ausserhalb des Ovars, im fimbrialen Anteil der Tuben, und eine Ausdehnung auf das Ovar erfolgt erst sekundär. In der Tube lassen sich epitheliale Vorstufen finden, die einerseits immunhistologisch (TP-53-signature), andererseits histopathologisch als intraepitheliale Neoplasien charakterisiert werden (serous tubal intraepithelial lesions [STIL])

### Take Home Messages

- In der Schweiz treten jährlich rund 530 Brustkrebsfälle und etwa 55 Ovarialkarzinome bei Trägerinnen bekannter Genmutationen auf.
- Ein neuer genetischer Risikoscore ist ein einfaches, effizientes und niederschwelliges Tool zur Indikation einer genetischen Beratung für Frauen mit hereditärem Brust- oder Eierstockkrebsrisiko.
- Die Datenlage zum sonografischen Ovarialkarzinomscreening ist zurzeit noch nicht schlüssig.
- Bei Patientinnen mit einer Raumforderung im Beckenbereich ist es falsch, allein auf die makroskopische Beurteilung abzustellen, daher ist es wichtig und manchmal notwendig, eine intraoperative Gefrierschnittdiagnostik zu veranlassen
- In der Tube lassen sich epitheliale Vorstufen finden, die einerseits immunhistologisch (TP-53-signature), andererseits histopathologisch als intraepitheliale Neoplasien charakterisiert werden; dies trifft aber nur auf G3 seröse Tumoren zu.
- Laparoskopische Entfernungen des Ovarialkarzinoms dürfen nicht die Radikalität des Eingriffs gefährden und sollten gemäss Empfehlungen im Rahmen von Studien erfolgen.

und serous tubal intraepithelial carcinomas [STIC]). Der Ursprung in den Fimbrien trifft nur auf G3-seröse Tumoren zu, betonte Heinzlmann-Schwarz.

Bei 10 bis 15 Prozent der Ovarialtumore handelt es sich um hereditäre Formen. Von diesen betreffen 60 Prozent eine BRCA-1-Mutation auf Chromosom 17 und 30 Prozent eine BRCA-2-Mutation auf Chromosom 13. Bei serösen Tumoren machen die BRCA-1- oder BRCA-2-Mutations-Trägerinnen 20 Prozent aus. BRCA-1- oder -2-positive Patientinnen mit epithelialen invasiven Ovarialtumoren hatten mit 53,4 gegenüber 37,8 Monaten ein besseres Überleben als solche ohne diese Genmutationen (10).

Welche Massnahmen zur Risikoreduktion sind bei genetisch belasteten Frauen möglich? Nach den Empfehlungen der US Preventive Services Task Force soll bei allen eine genetische Beratung und Risikoevaluation erfolgen. Eine laparoskopische prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO) mit Spülzytologie und peritonealen Biopsien wird ab 40 Jahren empfohlen. Bis zum Menopausealter soll eine Hormonersatztherapie erfolgen. Ein jährliches Follow-up muss nach einer Peritonealkarzinose suchen. Die prophylaktische Adnexektomie bringt eine Risikoreduktion für Ovarialkarzinom von 98 Prozent und eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos von 50 Prozent.

Eine retrospektive Studie bei Frauen mit niedrigem Ovarialkarzinomrisiko ohne BRCA-Mutation fand für die Kombination der prophylaktischen totalen laparoskopischen Hysterektomie wegen benignen Läsionen mit einer prophylaktischen bilateralen Salpingektomie (PBS) keinen Nachteil auf die ova-

rielle Funktion (12). Eine Monte-Carlo-Modellanalyse hat die Frage untersucht, ob für BRCA-Mutations-Trägerinnen eine PBS mit 40 Jahren und danach eine aufgeschobene Oophorektomie mit 50 Jahren gegenüber einer PBSO mit 40 Jahren kosteneffektiv und hinsichtlich Verlauf und Lebensqualität akzeptabel ist (13). Die Studie fand für die PBSO mit 40 Jahren die tiefsten Kosten, die höchste Lebenserwartung und die beste Risikoreduktion hinsichtlich Ovarial- und Mammakarzinom. Die PBS mit aufgeschobener Oophorektomie (PBS/Oo) wies hingegen die höchste qualitätsadjustierte Lebenserwartung auf. In einer Onlinebefragung von BRCA-Mutations-Trägerinnen erklärten 34,3 Prozent, an einer PBS/Oo-Studie teilnehmen zu wollen (14). Hauptmotiv für die Inkaufnahme des Risikos einer PBS war die Vermeidung der frühen Menopause. Für ein solches Konzept wäre die genaue Untersuchung der entfernten Tubenenden unabdingbar. Zudem bietet die PBS nur eine gesicherte Prophylaxe von serösen Tumoren, für die anderen Tumorarten ist dies noch unklar.

#### **Auch laparoskopisch: Ziel R0-Resektion**

«Eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie gehören zum diagnostischen Standard beim Ovarialkarzinom», sagte Prof. Dr. med. Michael D. Mueller, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, «daran ändern auch die modernen Möglichkeiten der Bildgebung nichts.» Wenn das Staging nicht komplett ist und die Kenntnis des Lymphknotenstatus fehlt, haben die Patientinnen eine kürzere Lebenserwartung. Ein unvollständiges Staging ist daher nicht

akzeptabel: «Minimalinvasive Chirurgie heisst nicht minimalistische Chirurgie», so Mueller. Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass die operativen Outcomes beim Management von frühen Ovarialkarzinomen für die Staginglaparoskopie mit denjenigen der Laparotomie vergleichbar waren (15). Eine Literaturübersicht und Zusammenstellung von kleinen Fallserien kam kürzlich zum Schluss, dass das laparoskopische Staging bei frühen Ovarialkarzinomen ein gangbarer Weg sein kann, wenn prämenopausale Frauen die Erhaltung der Fertilität wünschen (16). Darf man bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom überhaupt laparoskopisch operieren? Das Wichtigste ist eine Ro-Resektion (also nicht wie früher eine Resektion, die unter 1 cm bleibt). «Wir dürfen keine Kompromisse eingehen», mahnte

Mueller, «eine Konversion zur offenen Laparotomie ist keine Komplikation.» Laparoskopische Tumorentfernungen dürfen nicht die Radikalität des Eingriffs gefährden und sollten gemäss Empfehlungen im Rahmen von Studien erfolgen. Für die perioperativen Outcomes spielt es nach der Erfahrung von Mueller keine Rolle, ob konventionell laparoskopisch oder roboterassistiert laparoskopisch operiert wird.

**Halid Bas**

Quelle: 2. Hauptthema «Ovarialtumore – neue Aspekte der Diagnostik und Therapie». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), 25. bis 27. Juni 2014 in Interlaken.

Detaillierte Literaturangaben online unter [www.rosenfluh.ch](http://www.rosenfluh.ch)