

Entwicklungstrends

# Ovarialkarzinom

Das epitheliale Ovarialkarzinom, insbesondere das hochgradig seröse Ovarialkarzinom wurde während der letzten 10 Jahre zunehmend in seinem Ursprungsort, Entstehungsmechanismus und seinen genetischen Mutationen aufgeklärt. Diese Erkenntnisse haben dazu beigetragen, dass neue Therapieoptionen ihren Einzug gehalten haben, die die Prognose dieser Erkrankung ganz wesentlich beeinflussen. Die letzten zehn Jahre haben unser Wissen revolutioniert, die nächsten zehn Jahre werden weiterhin dazu beitragen und die Prognose spürbar verbessern.

+

Le carcinome ovariens épithéliaux, en particulier le carcinome ovarien séreux de haut grade, a été de plus en plus révélé au cours des 10 dernières années dans son emplacement d'origine et dans son mécanisme de développement et de mutations. Ces résultats ont contribué à l'introduction de nouvelles options thérapeutiques qui auront un impact majeur sur le pronostic de cette maladie. Les dernières dix années ont révolutionné nos connaissances, les dix prochaines continueront d'y contribuer et vont améliorer le pronostic.

## Einleitung:

Als Ovarialkarzinome werden epitheliale Tumoren, Keimzell- und Keimstrang-Stroma-Tumoren bezeichnet (1). Landläufig wird als Ovarialkarzinom das epitheliale Karzinom bezeichnet, da es mit über 90% das häufigste Karzinom der Ovarien darstellt. Die Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms hat in der vergangenen Dekade riesige Fortschritte in verschiedener Hinsicht gemacht:

- (A) Identifizierung des Ursprungs eines Teils der high-grade serösen Karzinome im Fimbrientrichter der Tube (2,3). Als konkretes Beispiel wird in Zukunft die prophylaktische Chirurgie (Tubenresektion) an Bedeutung gewinnen, damit kann Frauen mit erhöhtem Risiko, eine Risikoprävention für das Ovarialkarzinom erreicht werden. (4).
- (B) Identifizierung der wichtigsten Treiber-Mutationen bei den verschiedenen Subtypen, z. B. p53 bei den G3 serösen und ARID1A bei den Endometriose-bedingten endometrioiden und klarzelligeren Ovarialkarzinomen; (5,6)
- (C) klare Umschreibung des Ausmasses einer zytoreduktiven Therapie; (7,8).
- (D) Entwicklung neuer molekularer Therapieoptionen wie PARP-Inhibierung und anti-VEGF oder PL-D1-Antikörper-Therapie (9–11).
- (E) Einführung einer Maintenance longitudinalen Therapie in der adjuvanten (anti-VEGF) und Platin-sensitiven Rezidiv-Situation (PARP-Inhibitor) (12, 13).

## Wo stehen wir heute:

Bei der Systemtherapie ist seit 2004 der Goldstandard die Kombination aus sechs Zyklen Carboplatin und Taxol alle drei Wochen int-



Prof. Dr. med.  
Viola Heinzelmänn-Schwarz  
Basel



Dr. med. Marcus Vetter  
Basel

ravenös. (14). Seit dieser Zeit hat sich bezüglich der Systemtherapie einiges getan.

1. Einführung der Therapie mit Bevacizumab als Maintenance für high-risk Tumore in der Primärsituation (10)
2. Einführung der Therapie mit Bevacizumab als Maintenance in der platinresistenten Rezidiv-Situation (15)
3. Implementierung der PARP Inhibitoren in die Klinik mit deutlicher Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Rezidiv, zwischenzeitliche Zulassung von 3 PARP-Inhibitoren durch die FDA (9)

Ein Vergleich der Rezidiv-Studie der AGO aus dem Jahre 2004 mit dem OCEANS Trial aus dem Jahre 2012 zeigt einige interessante Unterschiede bezüglich der Behandlung und Prognose auf. Beide Studien haben als Back-Bone die Medikamentenkombination Carboplatin/Gemcitabin untersucht. Im OCEANS Trial wurde die Zugabe von Bevacizumab getestet. Die Überlebenskurven haben sich in der neueren Studie verbessert, unabhängig von Bevacizumab. (AGO: rund 18 Monate im Median, OCEANS: rund 33 Monate im Median) Zudem wurden auch im Median mehr Folgelinien appliziert. So ein Vergleich ist aus statistischer / epidemiologischer Sicht nicht valide, aber er legt nahe, dass sich die Prognose in der letzten Dekade nahezu verdoppelt hat (16,17). Die Gründe für diese Verbesserung dürften vielfältig sein, z. B. Optimierung der Chemotherapie (mehr Linien), Maintenance Strategien und verbesserte OP-Verfahren mit Maximierung des zytoreduktiven Debulking.

Gerade beim ASCO 2017 wurde eine Leitlinien-korrigierende chirurgische Studie der deutschen AGO vorgestellt, die das Ovar betrifft: es zeigte sich in der LION Studie bei besten zytoreduktiven Voraussetzungen kein weiterer Überlebensbenefit von der zusätzli-

chen kompletten pelvinen und paraortalen Lymphonodektomie. Dies betrifft alle Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO III/IV bei welchen eine komplette Zytoreduktion ohne makroskopischen Tumorrest erreicht werden konnte. Im experimentellen Arm, hatten die Patientinnen signifikant weniger Morbidität (Blutverlust, Lymphödem) und postoperative Mortalität (3.1 vs. 0.9% ( $p=0.0049$ )) (18). Eine weitere Studie der deutschen AGO (DESKTOP III) zeigte erste Daten die darauf hindeuten, dass es Situationen für die optimale sekundäre Zytoreduktion geben kann die dann auch zu einem Benefit im Rezidiv-freien Überleben führen. Bei dieser Studie werden noch die Gesamt-Überlebensdaten abzuwarten sein um zu einer Leitlinien-Korrektur zu führen. (19). Beide Studien haben aber erneut klar vor Augen geführt, dass die Basis für jede Verbesserung in der Prognose des Ovarialkarzinom die gut geplante und komplette operative Zytoreduktion durch erfahrene gynäkologische Onkologen sein muss. Diese Therapie sollte zusätzlich im Rahmen eines ebenso exzellenten interdisziplinären Teams erfolgen.

### Wohin gehen wir:

Strukturelle, organisatorische und medizinische Massnahmen zur Verbesserung der Resultate und zur Qualitätssicherung.

Die Zukunft baut auf diesen qualitativen klinischen Erkenntnissen auf und bedient sich zusätzlich der gewonnenen Daten aus dem Bereich der molekularen Forschung und bioinformatischen Aufbereitung. Mittlerweile besteht eine sehr grosse Menge an molekulargenetischen Daten über einzelne Krebserkrankungen. Beim Ovarialkarzinom haben vor allem die Erkenntnisse über die BRCA Genmutation entscheidend zur Behandlung beigetragen. Der Nachweis einer molekulargenetischen Mutation im BRCA 1/2 Gen ist heute ein Biomarker, der über den Einsatz spezieller Medikamente, sogenannter PARP Inhibitoren entscheidet. Die Molekulargenetik wird aber weiter gehen, in Zukunft wird damit auch die Therapie gesteuert und rechtzeitig ein Therapieversagen diagnostiziert.

Für die Zukunft sehen wir vier Bereiche, in denen die Entwicklung weiter gehen wird und die sowohl eine strukturelle, qualitative als auch medizinische Verbesserung herbeiführen wird:

1. Zentralisierte Versorgung und chirurgisches Management in «high-Volume» Cancer Centers mit klaren Qualitätsrichtlinien nach dem Vorbild in den USA, Teilen von Europa und Australien.
2. Ausbau der Maintenance Therapie mit verschiedenen Strategien: Anti-Angiogenese, PARP-Inhibitoren, Endokrine Therapien, etc.
3. Zunahme an molekularen Analysen und zielgerichteten Therapien. Nach Identifizierung neuer Targets zielgerichtete Ansätze
4. Zunahme an genetischer Abklärung, hier scheint vor allem auch die Prävention an Bedeutung zu gewinnen.

Die **zentralisierte Versorgung mit klaren Qualitätsrichtlinien** existiert bereits in vielen Ländern wie den USA, Teilen von Europa und Australien. Hier werden Patientinnen mit Ovarialkarzinom ausschliesslich von gynäkologischen Onkologen in Gynäkologischen Krebszentren behandelt (wirklich?? schön wärs ja.). Diese Massnahme wurde ergriffen, da sich dadurch eine deutliche Zunahme in der Prognose dieser Erkrankung in internationalen Studien gezeigt hatte (20–23). Bei Erkrankungen seltener Inzidenz, wie z.B. dem Pankreaskarzinom, sind jedoch im Rahmen der hochspezialisierten Medizin auch bei gynäkologischen Karzinomen in den nächsten Jahren weitere Massnahmen geplant (24). Gynäko-

logische Krebszentren sollten hierbei einen Qualitätsausweis im Sinne einer Zertifizierung mit regelmässigen jährlichen Kontrollbesuchen aufweisen. Hier wird überprüft wie gut die Behandlung und die Leitlinien-treue im Zentrum erfolgt ist aber auch, ob alle supportiven interprofessionellen Massnahmen wie Physiotherapie, Palliativmedizin, Schmerztherapie, Psycho-Onkologie, Diätberatung, Sozialarbeit mit einbezogen wurden.

Die **Maintenance Therapie** baut darauf auf, dass nach erfolgter operativer und adjuvanter Therapie nicht auf das Rezidiv gewartet wird, sondern bewusst therapeutische Massnahmen im Sinne einer weiterführenden Unterstützungstherapie ergriffen werden (25). Eines der primären Ziele ist die Prognoseverbesserung und Erhalt der Lebensqualität. Die Dauer dieser Unterstützungstherapie ist noch nicht definiert und erfolgt aktuell zwischen 15 Monaten bis hin zu mehreren Jahren im Rahmen von Studien. Eine ideale Unterstützungstherapie sollte den Körper nicht durch zu viele Nebenwirkungen belasten und einen grossen Überlebensbenefit hinsichtlich der Rezidiv-freien Dauer aber auch dem Gesamtüberleben aufweisen, da nicht klar ist welche Patientin von dieser Therapie profitieren wird. Die Suche nach molekularen Marken, die eine gute Prädikation erlauben, geht weiter. Die bisher besten und etablierten Marker sind BRCA-Mutationen und «Braceness» bei den PARP-Inhibitoren. Aktuell werden als Maintenance Therapie anti-VEGF, PARP Inhibitoren und hormonelle Therapie mit Aromatasehemmer diskutiert. Hierbei fehlen aktuell noch Daten die einen Überlebensbenefit durch Maintenance-Therapie zeigen. Allerdings zeigen die Studien einen Vorteil bezüglich des Endpunkts «time to next therapy» (TTNT) und damit kann die nächste toxische Therapie oft verzögert werden (9).

Es ist von einer **Zunahme an molekularen Analysen und zielgerichteten Therapien** über die nächsten 10 Jahre auszugehen, deren Interpretation eine extreme Spezialisierung im Bereich des Ovarialkarzinoms aber auch der molekularen Medizin voraussetzen. Bereits aktuell gibt es einige Tumorzentren, die regelmässige NGS Analysen und nachfolgende molekulare Tumorboards durchführen (26). Die Entwicklung therapierbarer Mutationen hängt diesem Trend allerdings noch hinten an und stellt eher Zukunftsmusik dar wie sie in Phase I Studien in nächster Zeit getestet werden muss. Es ist aber davon auszugehen, dass die rein Organ-basierten Tumorboards innerhalb der nächsten Dekade zunehmend durch Organ-übergreifende molekulare Tumorboards ergänzt oder vielleicht in einen oder anderen Fall auch abgelöst werden.

Die **Zunahme an genetischer Beratung** hat bereits Einzug in den Klinikalltag genommen. Die Tatsache, dass BRCA Mutationen als eine der ersten Genveränderungen zu einem therapeutischen Schritt führen, wird immer mehr auch für andere Mutationen Einzug halten (27). Hierbei sind nicht nur Keimbahn-Mutationen relevant, sondern eine allfällige behandelbare Mutation während jedem einzelnen Rezidiv. Möglicherweise kann in Zukunft über eine «Liquid Biopsy» der Mutationsstatus (inkl. Resistenzmutationen) kontrolliert und so die Therapie rechtzeitig umgestellt werden (28).

Der aktuelle Arbeitsaufwand an genetischer Beratung zieht es nach sich, dass neue Beratungsformen geschaffen werden müssen. Aus dem englisch-sprachigen Raum kennt man z.B. das Berufsbild der Genetic Counsellors, durch die eine erste Beurteilung mit Stammbaumerhebung und Risikoberechnung erfolgt. Auch in der Schweiz hält diese neue Berufsgruppe Einzug in Form von Advanced Nurse Practitioners (29).

Durch eine Verbesserung der Prognose beim Ovarialkarzinom wird die Anzahl an überlebenden Patientinnen grösser. Damit wächst auch das Bewusstsein für die spezifischen Nebenwirkungen durch die Behandlung einschliesslich Spättoxizitäten. Beide Aspekte sind wichtige Bestandteile der gynäkologischen und gynäkologisch-onkologischen Nachsorge.

Trotz verbesserter Behandlung erscheint die Prävention wichtig, allerdings haben grössere Screening Studien mit mehreren zehntausenden Teilnehmerinnen bisher keinen Überlebensvorteil gezeigt. Neue Ergebnisse aus der Genetik zeigen jedoch den Benefit einer Salpingektomie bei Frauen in Hochrisikosituation auf.

**Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz**

Universitätsspital Basel, Frauenklinik  
Spitalstrasse 21, 4031 Basel  
Viola.Heinzelmann@usb.ch

**Dr. med. Marcus Vetter**

Medizinische Onkologie Universitätsspital Basel  
Spitalstrasse 21, 4031 Basel

**+** **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur:**

- 1 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al (2014) WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. In WHO Classification of Tumours. 4. Aufl. Lyon: WHO Press
- 2 Kindelberger, DW, Lee, Y, Miron, A et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 161–169
- 3 Medeiros, F, Muto, MG, Lee, Y et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 230–236
- 4 Hanley GE, Rozenberg NMK, McAlpine JN. Risk-reducing Surgery in Women at Low Lifetime Risk of Developing Ovarian Carcinoma: Opportunistic Salpingectomy. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Dec;60(4):758-770.
- 5 Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple T et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.* 2010 May; 221(1): 49–56.
- 6 Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med.* 2017 May 11; 376(19): 1835–1848.
- 7 Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):493-8
- 8 Querleu D, Planchamp F, Aletti G et al. Guidelines.esgo.org | esgo-guidelines@esgomain.org Published February 2017 by European Society of Gynaecological Oncology Copyrights: © European Society of Gynaecological Oncology ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines\_v2
- 9 Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961.
- 10 Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
- 11 Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):4015-22.
- 12 Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.
- 13 Oza AM, Cook AD, Pfisterer J et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):928-36.
- 14 Du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIGOCCC 2004). *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12.

**Take-Home Message**

- ◆ Wir stehen am Beginn einer molekularen Dekade, Mutationen werden die Diagnostik und insbesondere die Therapie der Zukunft bestimmen
- ◆ Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Molekularpathologen, Genetikern, medizinischen und gynäkologischen Onkologen ist essentiell
- ◆ Die Komplexität der Behandlung verlangt eine Therapie in spezialisierten Zentren in denen interprofessionell zusammen gearbeitet wird
- ◆ Die Qualität interdisziplinärer Tumorzentren wird zukünftig nicht nur auf klassische Outcome-Daten ausgerichtet sein sondern sich insbesondere auf wertbasierte und auf die Patientin und ihr Wohlbefinden ausgerichtete Resultate konzentrieren

**Message à retenir**

- ◆ Nous sommes au début d'une décennie moléculaire, les mutations détermineront le diagnostic et surtout la thérapie du futur.
- ◆ La collaboration interdisciplinaire entre pathologistes moléculaires, généticiens, oncologues médicaux et gynécologiques est essentielle.
- ◆ La complexité du traitement exige une thérapie dans des centres spécialisés où la coopération est interprofessionnelle.
- ◆ A l'avenir, la qualité des centres de tumeurs interdisciplinaires ne se concentrera pas seulement sur les résultats classiques, mais aussi sur les résultats basés sur les valeurs et le bien-être du patient.

- 15 Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302-8.
- 16 Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A et al. AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 May-Jun;15 Suppl 1:36-41.
- 17 Aghajanian C, Goff B, Nycum LR et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Oct;139(1):10-6.
- 18 Harter P., Sehouli J, Lorusso D et al. Abstract 5500, JCO 2017 35:15\_suppl, 5500-5500
- 19 Du Bois A, Vergote I, Ferron G et al. JCO 35, no. 15\_suppl (May 2017) 5501-5501
- 20 Cliby W, Powell M, Noor AH et al. Ovarian cancer care in the United States: Contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2015
- 21 Fagö-Olsen CL, Høgdaal C, Kehlet H et al. Centralized treatment of advanced stages of ovarian cancer improves survival: a nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Mar;90(3):273-9
- 22 Timmermans M, Schuurman MS2, Ho VKY et al. Centralization of ovarian cancer in the Netherlands: Hospital of diagnosis no longer determines patients' probability of undergoing surgery. *Gynecol Oncol.* 2018 Jan;148(1):56-61.
- 23 Eggink FA, Mom CH, Kruitwagen RF et al. Improved outcomes due to changes in organization of care for patients with ovarian cancer in the Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2016 Jun;141(3):524-530.
- 24 BAG (Bundesamt für Gesundheit), <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/service/zahlen-fakten/zahlen-fakten-zu-spitaelern/qualitaetsindikatoren-der-schweizer-akutspitaeler/qualitaetsindikatoren>
- 25 Khalique S, Hook JM, Ledermann JA. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014 Sep;26(5):521-8.
- 26 Varnier R. et al. Actionable molecular alterations in advance gynecologic malignancies: First results from the ProfILER program (NTC01774409) in France. Presented at ESMO 2017; Abstract 936PD.
- 27 Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Eur J Cancer. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer.2016 Jun;60:49-58. 2016 Apr 9.
- 28 Weigelt B, Comino-Méndez I, de Bruijn I et al. Diverse BRCA1 and BRCA2 Reversion Mutations in Circulating Cell-Free DNA of Therapy-Resistant Breast or Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 1;23(21):6708-6720.
- 29 McReynolds K, Lewis S. Genetic counseling for hereditary cancer: A primer for NPs. *Nurse Pract.* 2017 Jul 15;42(7):22-28.