

Maligne Tumoren des Ovars

Nicht-epitheliale Tumoren des Ovars

Nicht-epitheliale maligne Tumoren des Ovars machen etwa 10% der Ovarialmalignome aus, und sie unterscheiden sich in Diagnostik und Therapie von den Ovarialkarzinomen.

Les tumeurs non-épithéliales de l'ovaire correspondent à 10% des malignités de l'ovaire, et elles se distinguent du point de vue diagnostic et thérapeutique du cancer des ovaires.

Die wichtigsten Vertreter der malignen-, nicht-epithelialen Ovarialtumoren sind die Keimzelltumoren und die Keimstrang-Stroma-Tumoren, die wir in der Folge ausführlich behandeln. Sehr selten sind Karzinosarkome (Müller'sche Mischtumoren, mixed mesodermal tumor), die eher als sehr undifferenzierte Varianten des epithelialen Ovarialkarzinoms zu betrachten sind, sowie kleinzellige und neuroendokrine Tumoren, Sarkome und Lymphome. Die Stadien sind trotz unterschiedlicher Biologie mangels validierter Alternative gleich definiert wie beim epithelialen Ovarialkarzinom.

Maligne Keimzelltumoren

Inzidenz, Einteilung: Unter den malignen Ovarialtumoren sind 3–5% Keimzelltumoren. Die Diagnose wird meist im Kindes- und jungen Erwachsenenalter gestellt (Altersgipfel zwischen dem 18. und 23. Lebensjahr). Das Dysgerminom, das histologisch dem Seminom der Männer entspricht, der Dottersacktumor (=endodermaler Sinustumor), das unreife Teratom und deren Mischformen machen zusammen etwa 95% der malignen Keimzelltumoren aus. Die restlichen sind Raritäten, wie das nicht-gestationale Choriomkarzinom, das embryonale Karzinom oder das Polyembryom (1).

Klinik, Diagnostik

Eine effiziente Präventions- oder Früherkennungsmethode existiert derzeit nicht. Den seltenen Patientinnen mit Y-Chromosompositiver Gonadendysgenese wird eine frühzeitige Entfernung der nicht funktionsfähigen bindegewebig degenerierten Strang-Gonade als Prophylaxe empfohlen. Maligne Keimzelltumoren wachsen in der Regel sehr schnell und werden erst mit Vorliegen einer größeren Tumormasse diagnostiziert. Selten sind endokrine Symptome wie sekundäre Amenorrhoe, positiver Schwangerschaftstest, Hyperthyreose. Die Diagnose wird intraoperativ mittels Schnellschnittuntersuchung gestellt; wenn die Verdachtsdiagnose bereits präoperativ gestellt wird, ist eine Computertomographie angezeigt. Tumormarker sind nicht immer hilfreich, trotzdem sollten wie bei Keimzelltumoren der Männer α -Foetoprotein (AFP), β -hCG und LDH bestimmt werden. Diese Marker können, präoperativ bei entsprechendem Verdacht eingesetzt, zur Operationsplanung hilfreich sein. CA125 kann erhöht sein bei Befall des Peritoneums.

Therapie

Die chirurgische Therapie orientiert sich am epithelialen Ovarialkarzinom, sofern die Patientin die Familienplanung abgeschlossen hat; anderenfalls ist ein fertilitätserhaltendes chirurgisches Vorge-



Dr. med. Helene Freimann
Luzern



Prof. Dr. med. Stefan Aebi
Luzern

hen in Kombination mit einer Chemotherapie häufig möglich (2). Anders als beim epithelialen Ovarialkarzinom ist die Rolle der Chirurgie viel weniger sicher, und die Chemotherapie wesentlich wirksamer. Es empfiehlt sich Patientinnen mit derart seltenen malignen Tumoren an Zentren mit erfahrenen Mitarbeitern interdisziplinär beurteilen und behandeln zu lassen.

Bei Stadium I eines reinen Dysgerminoms oder malignen Teratomen mit histologischem Grad 1 ist keine adjuvante Chemotherapie notwendig (3). Bei gemischten Keimzelltumoren (Dysgerminom und andere Anteile oder erhöhtes AFP), Teratomen von höherem histologischem Grad und Stadium sowie bei allen Dottersacktumoren (4) ist eine postoperative Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) empfohlen. Drei bis vier Zyklen werden als ausreichend erachtet (5).

Nachsorge

Um 90% der Rezidive der Keimzelltumoren entwickeln sich in den ersten 2 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie, jedoch sind beim Dysgerminom auch Rezidive beschrieben, die nach mehr als 10 Jahren auftraten. Die Nachsorge erfolgt analog dem epithelialen Ovarialkarzinom; zusätzlich zeigen Tumormarker (AFP, β -hCG) sensitiv ein Rezidiv an, und – wie in der Nachsorge von Männern mit Keimzelltumoren – ist es vermutlich sinnvoll, mittels Thoraxröntgenbildern nach Lungenmetastasen zu suchen.

Rezidivtherapie

Bei Patientinnen, die in der Ersttherapie keine Chemotherapie erhielten, gilt PEB (siehe oben) als Therapie der Wahl. Bei vorbehandelten Patientinnen stehen mehrere Therapien zur Auswahl; sie enthalten Cisplatin und Ifosamid sowie Paclitaxel (TIP), Vinblastin (VeIP) oder Etoposid (VIP); vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit existieren nicht; die Behandlung erfolgt in Analogie zur Therapie von Männern mit Keimzelltumoren.

Zusätzlich sind Dysgerminome sehr strahlensensibel, so dass diese Therapiealternative bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen mit sehr lokalisierten Rezidiven eine Option darstellen kann.

Die Prognose von jungen Frauen mit Keimzelltumoren des Ovars ist insgesamt ausgezeichnet. Fertilitäts-erhaltende Chirurgie ist in der Regel korrekt, Schwangerschaften nach erfolgreicher Therapie nicht selten, und die Lebensqualität nicht eingeschränkt (6).

Keimstrang-Stroma-Tumoren

Inzidenz, Einteilung: Um 5% aller Ovarialtumoren sind Keimstrang-Stroma-Tumoren, wobei man im Gegensatz zu den Keimzelltumoren keine besondere Altersabhängigkeit beobachtet, die seltenen juvenilen Granulosazelltumoren ausgenommen. Die Tumoren sind meist solide gebaut und enthalten Zellen, die von Granulosazellen und Thekazellen abstammen scheinen sowie Elemente, die Sertoli- und Leydigzellen entsprechen.

Bei den Granulosazelltumoren wird eine juvenile (<20 Jahre) sowie eine adulte Form unterschieden, die sich histologisch und im Rezidiv-Verhalten unterscheiden. Bei der juvenilen Form treten die Rezidive früh auf, d.h. innerhalb der ersten 3 Jahre nach erfolgter Primärtherapie, und sie zeigen einen raschen und ungünstigen Verlauf. Die adulte Form ist durch das Auftreten von Rezidiven nach vielen Jahren (Median: 6 Jahre) und ein langsames Fortschreiten charakterisiert.

Klinik, Diagnostik

Vorsorgeuntersuchungen sind auch hier nicht empfohlen. Aufgrund der insgesamt niedrigen Inzidenz ist wenig über Risikofaktoren bekannt. Es gibt Fallberichte über ein gehäuftes Auftreten von Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren beim Peutz-Jeghers-Syndrom. Für den juvenilen Granulosazelltumor wurde über eine Assoziation mit dem M. Ollier und dem Maffucci-Syndrom, beide charakterisiert durch Chondrom-artige Knorpelwucherungen, berichtet.

Die Tumormasse im Abdomen bestimmt meist die klinische Symptomatik mit chronischen oder akuten Beschwerden. Bedeutsam kann die Produktion von Östrogenen werden, die prämenopausal zu Zyklusstörungen bis zur sekundären Amenorrhö und postmenopausal zum Auftreten uteriner Blutungen führen kann; eine wahrscheinlich kausale Assoziation mit Adenokarzinomen des Endometriums ist bekannt. Bei Kindern kann eine Pseudopubertas praecox vorkommen. Bei Androgen-produzierenden Tumoren steht neben den Blutungsstörungen die Virilisierung im Vordergrund.

Zur Diagnostik empfohlen ist nebst Bestimmung der Geschlechtshormone (und der hypophysären Hormone LH, FSH) als Tumormarker zusätzlich das Inhibin und bildgebend Sonographie und CT.

Therapie

Die Therapie der Wahl ist die abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Salpingo-Ovarektomie (7). Bei Wunsch nach Fertilitäts-erhalt kann aufgrund der meist einseitigen Tumorlokalisation bei Stadium IA die Indikation zur unilateralen Adnexektomie gestellt werden.

Bei Patientinnen mit juvenilen Keimstrangtumoren im Stadium IC und höher ist eine adjuvante Chemotherapie in der Regel angezeigt (8). Bei adulten Granulosazelltumoren in fortgeschrittenen Stadien oder im Rezidiv kommt eine Chemotherapie oft zum Einsatz, obwohl keine vergleichenden Studien den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie belegen. Traditionell setzt man das PEB-Regime ein, obwohl zumindest in der Rezidivsituation auch Daten über die Wirksamkeit der Kombination von Paclitaxel mit Carboplatin vorliegen.

Nachsorge

Granulosazelltumoren zeigen oft ein indolentes, langsames Wachstum und können deshalb noch später als 10 Jahre nach Primärtherapie rezidivieren. Ob Nachsorgeuntersuchungen die Prognose verbessern, ist unbekannt; traditionell empfiehlt man sie analog zum epithelialen Ovarialkarzinom. Nützliche Marker sind Östradiol und Inhibin B.

Wir danken Herrn Prof. B. Schüssler, Chefarzt Neue Frauenklinik am Luzerner Kantonsspital, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Dr. med. Helene Freimann

Prof. Dr. med. Stefan Aebi

Luzerner Kantonsspital Medizinische Onkologie und Gynäkologisches Tumorzentrum, 6000 Luzern 16
stefan.aebi@onkologie.ch

Take-Home Message

- ◆ Nicht-epitheliale maligne Tumoren des Ovars machen etwa 10% der Ovarialmalignome aus
- ◆ Nicht-epitheliale Tumoren gehören zu den „orphan diseases“. Die therapeutischen Interventionen sind deshalb nicht gut evaluiert
- ◆ Unter den malignen Ovarialtumoren sind 3–5% Keimzelltumoren
- ◆ Keimzelltumoren und juvenile Granulosazelltumoren können mit guten Chancen auf Heilung therapiert werden
- ◆ Es ist sinnvoll die betroffenen Patienten an Institutionen zu behandeln, die Erfahrung mit dem interdisziplinären Management dieser seltenen Erkrankungen haben

Messages à retenir

- ◆ Les tumeurs non-épithéliales malignes de l'ovaire ne représentent qu'environ 10% des malignités de l'ovaire
- ◆ Les tumeurs non-épithéliales sont parmi les „maladies orphelines“. Les interventions thérapeutiques ne sont donc pas bien évaluées
- ◆ Parmi les tumeurs malignes de l'ovaire 3–5% sont les tumeurs des cellules germinales
- ◆ Les tumeurs des cellules germinales et les tumeurs juvéniles de la granulosa peuvent être traitées avec de bonnes chances de guérison
- ◆ Il est conseillé de traiter les patientes atteintes à des institutions qui ont une expérience avec la prise en charge multidisciplinaire de ces maladies rares

Literatur:

1. Tavassoli FA, Devilee, P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003.
2. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25: 2938-2943.
3. Dark GG, Bower M, Newlands ES et al. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 1997; 15: 620-624.
4. de La Motte Rouge T, Pautier P, Rey A et al. Prognostic factors in women treated for ovarian yolk sac tumour: a retrospective analysis of 84 cases. Eur J Cancer 2011; 47: 175-182.
5. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2.2012. In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Edition National Comprehensive Cancer Network 2012.
6. Matei D, Miller AM, Monahan P et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27: 4142-4149.
7. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003; 21: 1180-1189.
8. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. J Clin Oncol 2003; 21: 2357-2363.