

Leitlinie

OVARIALKARZINOM - PHARMAKOTHERAPIE¹

Ovarialkarzinom = Invasives Adenokarzinom des Ovars¹; die Leitlinie gilt auch für das Tubenkarzinom und das primäre peritoneale Karzinom

1. Grundlagen

S3-Leitlinie 2013 (Blaubuch)

ESMO Guideline (Blaubuch)

Jede Patientin muss an der Tumorkonferenz des Gynäkologischen Tumorzentrums vorgestellt werden

2. Diagnose:

Gynäkologische und internistische Untersuchung. Familienanamnese (v.a. Mammakarzinom bei BRCA1/2; v.a. Kolon- und Endometriumkarzinom bei HNPCC), Thorax dv/ds, CT Abdomen und Becken, CA125; Pleurapunktion bei Pleuraerguss. In der Regel keine Indikation für das Erzingen einer präoperativen Histologie. *Indikation für genetische Beratung für BRCA1/2 bei wenig differenziertem serösem Karzinom.*

3. Staging

FIGO Stadien 2014 (http://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#section/_13), massgeblich ist das postoperative Stadium.

4. Primäre Therapie

4.1. Chirurgie **gemäss Leitlinie Gynäkologische Onkologie**

Mediane Laparotomie, bilaterale Adnexektomie, Hysterektomie, Omentektomie, Appendektomie, maximales Debulking, zytologische Untersuchung von Aszites oder Peritoneallavageflüssigkeit, systematische Quadrantenbiopsien des Peritoneums, wenn makroskopisch ausschliesslich das kleine Becken befallen ist; pelvine/paraaortale Lymphadenektomie. Vollständiges Staging auch bei FIGO IA Tumoren!

“Intervall Debulking” Operation nach 3 Chemotherapiezyklen nach “suboptimalem” Debulking (Resttumor >1 cm) und bei primär irresektablem Ovarialkarzinom, *v.a. bei Primäroperation ausserhalb eines Zentrums mit Gynäkologischen Onkologen*: Überlebensvorteil möglich, nur für jüngere Patientinnen in gutem Allgemeinzustand. CT und Vorstellung am Tumorboard der Gynäkologischen Tumorzentrums **sofort** nach Zyklus 3.

¹ Nicht-epitheliale maligne Neoplasien des Ovars (sex cord stromal tumors, Keimzelltumoren, etc.) sind nicht Gegenstand dieses Texts.

Leitlinie

OVARIALKARZINOM - PHARMAKOTHERAPIE¹

4.1.1. Präoperative Chemotherpaie

Ausschliesslich nach Vorstellung an der Tumorkonferenz des Gynäkologischen Tumorzentrums.
Indikationen: Patientinnen in schlechtem Allgemeinzustand, voraussichtlich makroskopisch irresektable peritoneale Ausbreitung.

4.2. Chemotherapie

4.2.1. Indikationen

Die Diagnose der FIGO-Stadien <IIIC setzt eine adäquate Operation voraus, inklusiv systematische Quadrantenbiopsien des Peritoneums und paraaortale Lymphadenektomie.

FIGO IA G1: Keine Chemotherapie.

FIGO IA G2, IB G1 und G2: Indikation als Individualentscheid.

FIGO ≥ IC: Immer. [Iatrogene Ruptur ist prognostisch äquivalent mit IC und muss entsprechende behandelt werden.]

Grad 3 und „clear cell“-Histologie: Immer.

4.2.2. Chemotherapie ausserhalb einer Studie

Ab FIGO IC bis FIGO IIIC mit makroskopisch vollständiger Resektion: Paclitaxel (80mg/m² über 1 h an den Tagen 1, 8, 15) + Carboplatin (AUC=5-6 mg/mL•Min am Tag 1); 6 Zyklen zu 21 Tagen (ohne Bevacizumab); kürzere Therapie siehe unten
oder

FIGO IIIC mit sichtbaren Residuen oder FIGO IV: Paclitaxel (175mg/m² über 3 h am Tag 1) + Carboplatin (AUC=5-6 mg/mL•Min am Tag 1) + Bevacizumab²; 6 Zyklen zu 21 Tagen, Erhaltung mit Bevacizumab wie oben.

oder bei vermindertem AZ

Paclitaxel (60mg/m² über 1 h an den Tagen 1, 8, 15) + Carboplatin (AUC=2 mg/mL•Min an den Tagen 1, 8, 15); Zyklen zu 21 Tagen (ohne Bevacizumab)³

oder bei Allergie gegen Paclitaxel oder vorbestehender Polyneuropathie

PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx®, 30 mg/m²) + Carboplatin (AUC = 5 mg/ml•Min) Zyklen zu 21 Tagen (ohne Bevacizumab; Daktari 1259)⁴

² ***Sofern kein Intervall-Debulking geplant ist bei Patientinnen im Stadium FIGO IIIC mit postoperativen Residuen, inoperablem Stadium IIIC und im Stadium FIGO IV (nach Kostengutsprache):** zusätzliche Therapie mit Bevacizumab 7.5 mg/kg alle 3 Wochen, beginnend 6 Wochen nach Laparotomie, für maximal 15 Monate oder bis Progression.

³ MITO-7 Lancet Oncol 2014 14 396ff

⁴ MITO-2 JCO 2011 29 3628ff

Leitlinie

OVARIALKARZINOM - PHARMAKOTHERAPIE¹

Bei Patientinnen in frühen Stadien (FIGO IA oder IB, G3) oder in reduziertem Allgemeinzustand oder mit vorbestehender Polyneuropathie oder Verweigerung der Chemotherapie wegen drohender Alopezie:

Carboplatin (AUC=6 mg/mL•Min) Monotherapie, Zyklen zu 21 Tagen

Therapiedauer: Stadium FIGO IA-IC: 6 (3 bei **nicht-serösen Karzinomen**) Zyklen. Ab Stadium FIGO II: 6 Zyklen [bei weiterhin langsam sinkendem CA125 bei Zyklus 5/6, evtl. Ausdehnung auf 8 Zyklen diskutieren.]

Keine Indikation für eine Erhaltungschemotherapie.

4.2.3. Verlaufskontrollen vor und während der Chemotherapie

CT postoperativ und nach Abschluss der Chemotherapie, sofern in der postoperativen CT ein Tumorrest sichtbar ist. CA125 mindestens nach Zyklus 3 und nach Zyklus 6.

4.3. Nachsorge in Zusammenarbeit mit Gynäkologie

Die frühe Rezidivdiagnose und *Chemotherapie* aufgrund eines Anstiegs von CA125 verlängert das Überleben nicht und verschlechtert die Lebensqualität. Ob die frühe Rezidivdiagnose im Hinblick auf *sekundäres Debulking* die Prognose verbessert, ist unsicher, aber nicht widerlegt.

Patientinnen sollen darüber aufgeklärt werden, dass

- a) die Messung von CA125 nicht von gesichertem Nutzen ist.
- b) es denkbar ist, dass eine frühere Diagnose eine vollständigere Rezidiv-Operation erlaubt.
- c) das erhöhte CA125 keine Indikation ist für eine Chemotherapie.

Die Entscheidung für oder gegen die Messung von CA125 ist ein Individualentscheid.

Empfehlung: Internistische und gynäkologische (Gynäkologisches Tumorzentrum oder praktizierender Gynäkologe) Untersuchung alle 3-6 Monate in den ersten 2-4 Jahren, dann halbjährliche klinische und gynäkologische Untersuchung bis 5 Jahre. CA125 nur bei Patientinnen mit initial hohem CA125, die für eine Rezidivoperation in Frage kommen. CT bei Auftreten von Beschwerden und bei verdächtigen klinischen Befunden.

5. Rezidivtherapie

Gegenwärtig grundsätzlich palliative Behandlung. Vorstellung am Tumorboard in jedem Fall erforderlich mit Frage nach Re-Operation und (seltener!) Indikation für Radiotherapie.

5.1. Chirurgie

Leitlinie

OVARIALKARZINOM - PHARMAKOTHERAPIE¹

Bei längerer Rezidivfreiheit (> 1 Jahr) wird die vollständige Resektion mit anschliessender Chemotherapie die Prognose wahrscheinlich verbessern. Nach Rezidivoperation ist eine Chemotherapie in der Regel indiziert. Stellung der Chirurgie nicht in randomisierten Studien gesichert.

5.2. Chemotherapie

Beginn der Therapie: Bei Auftreten erster Beschwerden. Frühe Therapie (z.B. bei ansteigendem CA125) nicht wirksamer als Beginn bei Beschwerden.

“Verlängerung des Platin-freien Intervalls“ mit einem anderen Zytostatikum ist ein unbewiesenes Konzept.

5.2.1. Therapie in Studie

Rezidiv innert 6-12 Monaten: INOVATYON

Rezidiv nach ≥ 6 Monaten und Vorbehandlung mit Bevacizumab: MITO-MANGO

5.2.2. Ausserhalb einer Studie

Unterscheidung zwischen “Platin-sensibel” (Rezidiv > 6 Monaten nach letzter Therapie mit Platinverbindung) und “Platin-resistent” (Rezidiv nach < 6 Monaten oder Progression unter Platin-Verbindung).

“Pt-sensibel”:

Carboplatin + Gemcitabine (Vorsicht: Carboplatin AUC = 4 mg/mL*Min) + Bevacizumab 15 (!) mg/kg alle 3 Wochen nach Kostengutsprache durch Krankenkasse. Erhaltung mit Bevacizumab bis Progression.

oder

Carboplatin (AUC 5 mg/mL*Min), in Kombination mit Paclitaxel (alle 3 Wochen oder wöchentlich) Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Patientinnen mit bekannter Mutation in BRCA1 oder BRCA2 (EAP).

“Pt-resistent”:

PEG-liposomales Doxorubicin oder Gemcitabin + Bevacizumab 15 (!) mg/kg alle 3 Wochen nach Kostengutsprache, Erhaltung mit Bevacizumab bis Progression..

oder

Paclitaxel (evtl. wöchentlich), Trabectedin, Topotecan,; Auswahl nach erwarteter/tolerabler Toxizität.

Drittlinienchemotherapie: Wirkung betreffend Palliation und Lebensverlängerung unbewiesen. Auswahl der Medikamente wie oben.

Leitlinie

OVARIALKARZINOM - PHARMAKOTHERAPIE¹

Tamoxifen und Letrozol: Partielle Remission oder 'stable disease' bei etwa 10% der Patientinnen mit ER+ Ovarialkarzinom

5.3. Verlaufskontrollen

Klinisch, CA125 (evtl. Radiologie) nach 2 (-4 für Topotecan) Zyklen. CA125 kann selten das klinische Ansprechen unterschätzen, aber meist sehr gute Korrelation zwischen klinischem und CA125 Ansprechen.

Änderungsverlauf

Version:	Geändert:	Datum:	Beschreibung der Änderung:
02	S. Aebi, CA Med. Onkologie	28.11.2013	Bevacizumab im Rezidiv
03	S. Aebi	01.12.2014	Weekly Paxlitaxel + Carboplatin für gebrechliche Patientinnen nach MITO-7. Pt-sensibel und -resistent: Bevacizumab. Erhaltung mit Olaparib. Redaktionelle Änderungen
04	S. Aebi	04.12.2015	Redaktionelle Änderungen
05	S. Aebi	12.12.2016	Weekly PTX nur bei fehlender Indikation für Bevacizumab. PLD als 2. und 3. Linie vorläufig gestrichen wegen Avelumab-Studie.