



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Fertilitätserhaltende Therapien bei Ovarial- und Borderline-Tumoren

Imesch, P ; Fink, D

Abstract: Wenn man von der Therapie bei Ovarialtumoren spricht, sind im Wesentlichen chirurgische Massnahmen gemeint, und hier vor allem die Laparoskopie. Eine Cochrane-Analyse hat ergeben, dass die Laparoskopie mit einer kürzeren Hospitalisationszeit, schnellerer Erholung, weniger Komplikationen und Nebenwirkungen sowie geringeren Kosten einhergeht. Ungeklärt ist allerdings die Frage, wie es mit der Fertilität steht. Der folgende Beitrag befasst sich mit den Möglichkeiten fertilitätserhaltender Therapien bei unterschiedlichen Entitäten.

Other titles: Fortbildung: „Sterilitätstherapie und Tumorerkrankungen“, Zürich

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-74229>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Imesch, P; Fink, D (2012). Fertilitätserhaltende Therapien bei Ovarial- und Borderline-Tumoren. *Leading Opinions Hämatologie Onkologie*, (5):52-54.

Fortbildung: „Sterilitätstherapie und Tumorerkrankungen“, Zürich

Fertilitätserhaltende Therapien bei Ovarial- und Borderline-Tumoren

Wenn man von der Therapie bei Ovarialtumoren spricht, sind im Wesentlichen chirurgische Massnahmen gemeint, und hier vor allem die Laparoskopie. Eine Cochrane-Analyse hat ergeben, dass die Laparoskopie mit einer kürzeren Hospitalisationszeit, schnellerer Erholung, weniger Komplikationen und Nebenwirkungen sowie geringeren Kosten einhergeht. Ungeklärt ist allerdings die Frage, wie es mit der Fertilität steht. Der folgende Beitrag befasst sich mit den Möglichkeiten fertilitätserhaltender Therapien bei unterschiedlichen Entitäten.

Ovarialtumoren stellen eine ausgesprochen heterogene Gruppe von Neubildungen am Ovar dar. Der Grossteil der Tumoren, ungefähr 65–70%, entstammt dem sogenannten Oberflächenepithel und wird weiter in seröse, muzinöse, endometrioid und hellzellige Tumoren unterteilt. Jede dieser Entitäten kann sowohl benigne, borderline oder maligne aufgebaut sein. Die zweite grössere Gruppe von Ovarialtumoren, ca. 15–20%, wird als Abkömmlinge des Keimstrangs gesehen. Die Hauptvertreter dieser Gruppe stellen die sogenannten Granulosazelltumoren dar. Die dritte grössere Gruppe bilden die Keimzelltumoren, mit dem Dysgerminom als wichtigstem Vertreter. Sie machen ungefähr 5–10% der Ovarialneubildungen aus.

Fertilitätserhalt bei benignen Tumoren

In der Arbeit von Muzii et al zeigte sich, dass nach „Stripping“ der Ovarialzysten in 36% der Fälle Ovarialgewebe umliegend am exzidierten Zystenbalg zu finden war. Die genauere Analyse ergab, dass vor allem bei den Endometriomen, nämlich in 54%, gesundes Ovarialgewebe mit exzidiert wird, bei anderen benignen Zysten (Dermoide, seröse und muzinöse Zysten)

aber nur in 6%. Es muss deshalb die Frage gestellt werden, ob zur Verbesserung der Fertilität die Laparotomie der Laparoskopie allenfalls überlegen wäre?

Dieser Frage ging die Gruppe um Alborzi nach. Ihre Analyse ergab, dass der Operationsmodus keinen signifikanten Einfluss auf die Schonung des Ovarialgewebes hat, dass aber die Entität der Zyste von grös-

ebenfalls in einem Cochrane-Review nachgegangen. Dabei zeigte sich einerseits, dass die Exzision einer Zyste mit einer reduzierten Rezidivwahrscheinlichkeit einhergeht (OR: 0,41; CI: 0,18–0,93), andererseits erfolgte der Nachweis, dass die spontane Schwangerschaftsrate bei Frauen, die zuvor eine dokumentierte Subfertilität aufwiesen, nach der Exzision



P. Imesch, Zürich: „Grundvoraussetzung für ein fertilitätserhaltendes Therapieregime bei Ovarialkarzinomen ist, dass die Patientin nicht älter als 40 Jahre ist, dass sie vollumfänglich über die Natur der Erkrankung informiert ist und dass bei der ‚initialen‘ Chirurgie ein sauberes und vollständiges Staging durchgeführt worden ist. Sinnvoll erscheint ein fertilitätserhaltendes Vorgehen nur in frühen Stadien und nur dann, wenn keine Chemotherapie notwendig ist.“

serer Bedeutung ist. Bei benignen Nicht-Endometriose-Zysten lässt sich aus diesen Daten schlussfolgern, dass die Laparoskopie mit der „Stripping“-Technik als sicher und effektiv angesehen werden kann.

Wie sollen nun die Endometriome hinsichtlich Fertilitätserhalt operiert werden?

Die Hauptfrage, die sich hier stellt, ist die, ob Endometriome exzidiert oder abliedert werden sollen. Dieser Frage wurde

erhöht ist (OR: 5,21; CI: 2,04–13,29). Die spontane Schwangerschaftsrate war auch 12 Monate nach Exzision noch erhöht. Ob die Exzision von Endometriomen auch Vorteile bietet für Schwangerschaften nach kontrollierter ovarieller Stimulation oder IUI, konnte in der Metaanalyse nicht völlig geklärt werden (OR: 1,40; CI: 0,47–4,15).

Den grössten Nachteil der Exzision von Endometriomen stellt sicherlich die möglicherweise stark beeinträchtigte ovarielle Reserve dar. In der Literatur wird diese

Frage allerdings kontrovers diskutiert. Es gibt Untersuchungen, die besagen, dass bei einem endometriombefallenen Ovar die ovarielle Reserve bereits präoperativ reduziert ist. Es ist also denkbar, dass das Endometrium per se die ovarielle Reserve reduziert.

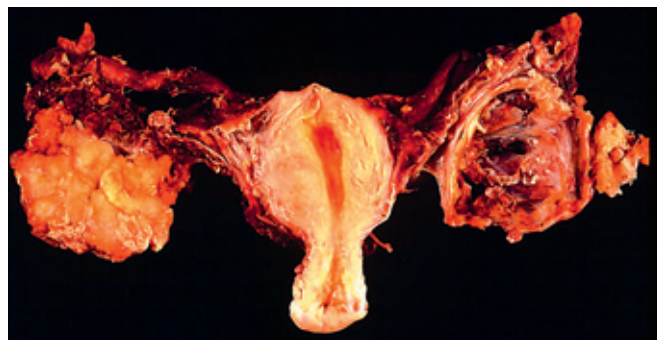
In einer kürzlich publizierten Arbeit konnte gezeigt werden, dass nach Endometriomsanierung in 13% eine schwere Ovarschädigung vorlag. In dieser Studie wurden 93 Frauen mit einem unilateralen Endometrium operiert. Frauen, bei denen anschliessend eine IVF durchgeführt wurde, erhielten repetitive sonografische Verlaufskontrollen zur Monitoring des Follikelwachstums. Ein komplett fehlendes Follikelwachstum wurde dabei in zwölf der operierten, aber in keinem der kontralateralen Ovarien festgestellt. Die möglicherweise schwere Destruktion des Ovars sollte nach Exzision von Endometriomen also nicht vernachlässigt werden.

Fertilitätserhalt bei Borderline-Tumoren

Komplexer ist die Frage des Fertilitätserhalts bei Borderline- und malignen Ovarialtumoren. Grundvoraussetzung für ein fertilitätserhaltendes Therapieregime ist, dass die Patientin nicht älter als 40 Jahre ist, dass sie vollumfänglich über die Natur der Erkrankung informiert ist und dass bei der „initialen“ Chirurgie ein sauberes und vollständiges Staging durchgeführt wurde.

Borderline-Tumoren stellen 10–20% der epithelialen Ovarialneoplasien dar und werden zumeist in der Prämenopause, also in der reproduktiven Phase, diagnostiziert. In 75% der Fälle entdeckt man die Tumoren im FIGO-I-Stadium, wobei die Neoplasien normalerweise unilateral gelegen sind. Die Chirurgie ist die Therapiebehandlung der Wahl, wobei normalerweise die bilaterale Adnexektomie mit oder ohne Hysterektomie, Omentumbiopsie, Peritonealbiopsien und bei muzinösen Tumoren die Appendektomie empfohlen wird. Eine Lymphonodektomie ist nicht indiziert. Die Frage nach einem konservativen Management ist schwierig zu beantworten, da die bestehenden Studien häufig retro-

spektiv angelegt sind, mit einem nur kurzen Follow-up. Grundsätzlich scheint in frühen FIGO-Stadien (Stadium I) der Fertilitätserhalt aber durchaus möglich. Die Rezidivrate bei konservativem Vorgehen wird in den Studien mit 0–25% angegeben und liegt damit zwar etwas höher als nach radikalen Operationen, eine Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens konnte aber nicht nachgewiesen werden. Die Rezidive finden sich zudem häufig im Ovar und können deshalb kurativ angegangen werden. Abdominale und pelvine



© Ed Uffman

Rezidive sind deutlich seltener. Die Progression in ein invasives Karzinom wird mit 2–3% angegeben. Die Rezidivrate nach Zystektomie wird mit 12–58% beziffert und ist damit höher als nach unilateraler Ovarektomie. Aus diesem Grund sollte die Zystektomie nur bei Patientinnen mit nur mehr einem Ovar durchgeführt werden.

Der Frage nach dem Fertilitätserhalt bei unterschiedlichen Operationsmethoden ging auch die Arbeitsgruppe um Song nach. In dieser Studie wurde bei 117 Patientinnen eine unilaterale Ovarektomie durchgeführt, bei 38 Patientinnen eine Zystektomie. In 12 Fällen entwickelte sich ein Rezidiv (11 Borderline-, 1 invasives Rezidiv). Die Rezidivrate bei der Ovarektomie betrug 6%, jene bei Zystektomie 13,2% ($p=0,110$). Die Schwangerschaftsrate nach Ovarektomie lag bei 89,2%, jene nach Zystektomie bei 85,7%, weshalb hier auch die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass die einseitige Adnexektomie eine geeignete Operationsmethode für den Fertilitätserhalt darstellt.

Eine weitere Studie befasste sich mit dem Vorgehen bei bilateralen Borderline-Tumoren. Diese randomisierte, kontrollierte Studie wurde bei 32 Patientinnen durchgeführt. Es zeigte sich nach einem Follow-up von 81 Monaten, dass bei Patien-

tinnen nach bilateraler Zystektomie die kumulative Schwangerschaftsrate höher war als bei Patientinnen nach einseitiger Ovarektomie und kontralateraler Zystektomie, bei gleicher Rezidivhäufigkeit.

Fertilitätserhalt bei Ovarialkarzinomen

Daten zum Fertilitätserhalt beim Ovarialkarzinom sind äusserst spärlich und die Studien beinhalten häufig einen Mix aus epithelialen Ovarialkarzinomen, nicht epithelialen Karzinomen und Borderline-Tumoren, sodass bei der Interpretation der Daten eine gewisse Vorsicht angezeigt ist. Grundsätzlich scheint ein fertilitätserhaltendes Vorgehen nur bei Frühformen und nach einem adäquaten chirurgischen Staging zur Diskussion zu stehen. Im Klartext heisst das: nur in Fällen mit eindeutigem Kinderwunsch und inspektorischen

Karzinomen im Stadium IA, vorzugsweise G1. Sinnvoll erscheint ein fertilitätserhaltendes Vorgehen nur dann, wenn keine Chemotherapie notwendig ist. Operativ empfehlen sich die einseitige Salpingo-Oophorektomie, Spülzytologie, Omentektomie, Peritonealbiopsien sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Eine Biopsie des kontralateralen Ovars ist bei unauffälligem Aspekt nicht nötig (Mitbefall in 12%). Die Komplettierung der Operation mit Hysterektomie und kontralateraler Adnexektomie sollte nach Abschluss der Familienplanung empfohlen werden. Klare Kontraindikationen gegen ein konservatives Management sind >Stage I, G3-Tumoren, bilaterale Beteiligung, Stadium IB oder IC mit bilateraler Verbreitung, hereditäre Karzinome, anaplastische, Small-Cell-Karzinome und neuroendokrine Tumoren sowie synchrone Endometriumkarzinome.

Bei den Keimzelltumoren macht das Dysgerminom etwa 30–40% der Fälle aus. 80% dieser Tumoren treten vor dem 30. Lebensjahr auf; sie stellen damit den häufigsten Ovarialtumor im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter dar. In 10–20% der Fälle manifestiert er sich bilateral, in ca. 20% findet sich eine nodale Metastasierung, eine peritoneale Metastasierung kommt hingegen selten vor. Die Tu-

moren werden in 70–80% der Fälle im Stadium FIGO I entdeckt. Ungefähr 75% der Rezidive treten im ersten postoperativen Jahr auf. Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen erscheint aber möglich. Zu empfehlen ist in diesen Fällen die unilaterale Adnexektomie.

Sollte der Tumor bilateral auftreten, empfehlen sich die einseitige Adnexektomie und die kontralaterale Zystektomie. Nach abgeschlossener Familienplanung sind die Hysterektomie und Adnexektomie zu empfehlen. Der Stellenwert der Lymphonodektomie ist ungeklärt, sicherlich empfehlen sich aber die genaue Exploration und Entfernung von „bulky nodes“. Dysgerminome sind chemotherapiesensible Tumoren, ab dem Stadium IC wird das BEP-Schema empfohlen.

Zum Fertilitätserhalt bei Keimstrangtumoren, mit deren Hauptvertreter Granulosazelltumor, gibt es praktisch nur Fallbeschreibungen. Der Granulosazelltumor ist der häufigste nicht epitheliale Ovarialtumor. 95% der Fälle machen die adulte Form, 5% die juvenile Form aus. In 75% wird eine vermehrte Östrogenproduktion beobachtet, in mindestens 5% der Fälle ist dieser Tumor mit einem synchronen Endometriumkarzinom vergesellschaftet und in bis zu 50% mit Endometriumhyperplasien. Ein bilateraler Befall wird nur in 2–5% der Fälle gesehen. Bei Wunsch nach Fertilitätserhalt sollte dies nur im Stadium IA diskutiert werden. In diesen Fällen wird die unilaterale Adnexektomie

memo

Die Hauptfrage, die sich bei Endometriomen hinsichtlich des Fertilitätserhalts stellt, ist die, ob Endometriome exzidiert oder abliedert werden sollen. Den grössten Nachteil der Exzision von Endometriomen stellt sicherlich die möglicherweise stark beeinträchtigte ovarielle Reserve dar.

empfohlen, eine Biopsie der Gegenseite ist nicht notwendig. Die Routine-Komplettierung nach erfülltem Kinderwunsch scheint nicht zwingend erforderlich zu sein.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei benignen Nicht-Endometriose-Zysten die Laparoskopie und die „Stripping“-Technik sicher und effektiv sind. Die Exzision von Endometriomen erscheint ebenfalls sinnvoll. Eine Reduktion der Rezidivrate und eine erhöhte Rate an spontanen Schwangerschaften werden beschrieben. Ein konservatives Management bei Borderline-Tumoren hat keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und kann selbst bei nicht invasiven Implants ins Auge gefasst werden. Eine fertilitätserhaltende Therapie sollte bei Ovarialkar-

zinomen nur bei adäquat gestagten Patientinnen im Stadium IA G1 (ev. G2) bei dringendem Kinderwunsch in Betracht gezogen werden.

Literatur:

- Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC et al: Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15(2): CD004751. Review
- Muzii L, Bianchi A, Crocè C et al: Laparoscopic excision of ovarian cysts: Is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002; 77(3): 609-14
- Alborzi S, Foroughinia L, Kumar PV et al: A comparison of histopathologic findings of ovarian tissue inadvertently excised with endometrioma and other kinds of benign ovarian cyst in patients undergoing laparoscopy versus laparotomy. *Fertil Steril* 2009; 92(6): 2004-7. [Epub 2008 Oct 29]
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P et al: Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD004992. Review
- Song T, Hun Choi C, Lee YY et al: Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 2011; 26(8): 2008-14. [Epub 2011 Apr 21]

Autoren:

Patrick Imesch, Daniel Fink
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenz:

Dr. med. Patrick Imesch
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
E-Mail: patrick.imesch@usz.ch
LOonk120500