

Keimstrangstromatomen*

C. Anthuber¹, J. Engel², D. Mayr³, P. Petrides⁴

Nachfolgend wird der heutige Kenntnisstand zu den Keimstrangstromatomen dargestellt. Diese Tumoren unterscheiden sich bezüglich Herkunft, chirurgischer und medikamentöser Therapie und Prognose zum Teil sehr wesentlich vom epithelialen Ovarialkarzinom. Dies ist besonders zu berücksichtigen, gerade wenn der Erhalt der Fertilität bei jungen Patientinnen wichtig ist. Aufgrund der relativen Seltenheit der Tumore gibt es nur wenig aussagekräftige Studien auf hohem Evidenzniveau. Dies ist bei der individuellen Therapieplanung zu beachten. Da die verschiedenen Tumorentitäten im Rahmen dieses Beitrags nicht umfassend dargestellt werden können, werden exemplarisch nur die häufigsten Tumoren näher beschrieben, die übrigen nur kurz erwähnt.

Keimstrangstromatome – dargestellt am Beispiel des adulten Granulosazelltumors

Keimstrangstromatome sind eine heterogene Gruppe von malignen Ovarialtumoren, die 2% aller malignen Ovarialtumoren umfassen (Inzidenz 0,4-1,7/100.000) und aus den nicht germinativen Zellen des Ovars (Theka- und Leydig-Zellen und Fibroblasten oder Abkömmlingen der Keimstränge, den Sertoli- und Granulosazellen) entstehen. Der häufigste Keimstrangstromatumor ist der adulte Granulosazelltumor (70%). Typisch sind eine Östrogenproduktion (selten auch eine Androgenproduktion) und eine frühe Diagnose. Wegen des geringen malignen Potenzials ist die Langzeitprognose nach adäquater chirurgischer Therapie (evtl. mit adjuvanter Systemtherapie) günstig.

Granulosazelltumore enthalten nur ovarielle Zelltypen, Sertoli-Zelltumoren enthalten hingegen nur Zellen testikulären Ursprungs. Beim Nachweis von Zelltypen aus weiblichen und männlichen Gonaden spricht man von einem Gynandroblastom. Man unterscheidet beim Granulosazelltumor aufgrund histopathologischer Kriterien und dem Zeitpunkt des Auftretens den juvenilen (5%) und adulten (95%) Typ. Der adulte Typ tritt v. a. im mittleren Lebensabschnitt auf (durchschnittliches Erkrankungsalter 50-54 Jahre), der juvenile Typ bei Kindern oder jungen Frauen [1, 2]. Letzterer ist gekennzeichnet durch eine höhere Proliferationsrate und eine geringere Neigung zu späten Rezidiven.

Risikofaktoren sind Adipositas und die dadurch bedingte Hyperöstrogenisierung, eine positive Familienanamnese für ein Ovarial- oder Mammakarzinom, risikomindernd sind Kontrazeptiva, Rauchen und Multiparität [3].

Symptomatik und Diagnostik

Die tumorbedingte Estradiolproduktion kann im jugendlichen Alter zu einer Pseudopubertas präcox, sekundärer Amenorrhö, Infertilität, Brustvergrößerung, Galaktorrhö und einer Überstimulation des Endometriums führen. Letztere kann eine Endometriumhyperplasie, in 10-15% auch ein Endometriumkarzinom bedingen [4]. Bei Androgensekretion sind Virilisierungserscheinungen möglich. Differentialdiagnostisch ist bei endokrinen Funktionsstörungen ein Nebennierentumor durch MRT auszuschließen. Späte Diagnosen verschlechtern die Prognose [5]. Je nach Tumorgöße können Unterbauchschmerzen z.B. auch durch Adnextorsion und hämorrhagische Ruptur bedingt sein. Klinisch auffällig sind meist große, sonografisch inhomogene, echoreiche, solide oder zystisch-septierte Tumoren. Die Diagnose ist aber immer nur histologisch möglich. Die diagnostische Genauigkeit beim Nachweis von Keimstrangstromatomen könnte in Zukunft durch den Nachweis von Mutationen im FOXL2-Gen erhöht werden. Shah et al. konnten bei 97% aller adulten Granulosazelltumoren eine somatische Punktmutation in diesem Gen nachweisen, hingegen nur bei 10% des juvenilen Typs und bei 21%

der Thekome. In anderen Keimstrangstromatomen und anderen Typen von Ovarialmalignomen war diese Mutation nicht nachweisbar [6, 7]. Granulosazelltumoren sind gelegentlich mit dem vererbten Peutz-Jeghers-Syndrom und der multiplen Enchondromatose assoziiert.

Tumormarker

Typische Tumormarker der Granulosazelltumoren sind vor allem das Estradiol (selten Androgene) und die Isoform B des Polypeptids Inhibin [8]. Dies kann für die Nachsorgeuntersuchungen hilfreich sein. Auch die in den Granulosazellen des heranwachsenden Follikels produzierte spezifische „Mullerian Inhibiting Substance“ (MIS) korreliert mit der Tumormasse [9-11], ist aber derzeit nicht breit verfügbar.

Prognostische Faktoren

Granulosazelltumoren werden im Gegensatz zum Ovarialkarzinom meist im Stadium I diagnostiziert, dann werden auch 10-Jahres-Überlebensraten von

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologisches Krebszentrum, Klinikum Starnberg

² Tumorregister der LMU München

³ Institut für Pathologie der LMU München

⁴ Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor, München

*Bei diesem Artikel handelt es sich um die modifizierte Fassung eines Beitrags, der als Erstfassung unter dem Titel „Keimstrangstromatomen, maligne Keimzelltumoren und der maligne Müllersche Misch tumor“ im Manual „Maligne Ovarialtumoren“, Zuckschwerdt, München 2013, S. 85-101, erschienen ist.

84-95% erreicht, 50-65% im Stadium II und 17-33% im Stadium III und IV. Nach einer 2007 publizierten Studie von Zhang et al. sind Tumoren bei unter 50 Jährigen prognostisch günstiger [12]. Weitere Prognosefaktoren sind Tumorgroße, Kapselruptur, positiver Aszites, residuale Tumormasse, > 4-10 Mitosen/10 high power fields und das Fehlen von sogenannten Call-Exner-Körperchen [2, 13, 14].

Operative Therapie

Entscheidend sind nach Längsschnitt-Laparotomie die sorgfältige Exploration des Abdomens, Zytologieentnahme, (nach abgeschlossener Familienplanung) Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, Omentektomie und die Resektion von auffälligen Peritonealarealen. Die RO-Resektion ist entscheidend, auch bei höheren Tumorstadien. Ein Lymphknotensampling bzw. eine systematische pelvine/paraaortale Lymphadenektomie ist wegen der Seltenheit positiver Lymphknoten nicht erforderlich [15-18]. Makroskopisch vergrößerte Lymphknoten sollten entfernt werden, v.a. wenn ein anderer histologischer Typ des Ovarialmalignoms vermutet wird. Bei Kinderwunsch ist im Stadium I die unilaterale Adnexektomie ausreichend, das kontralaterale Ovar wird nur bei makroskopischer Auffälligkeit biopsiert (Tumorbefall nur bei 2-8%). Wichtig ist eine diagnostische Hysteroskopie und Abrasio zum Ausschluss eines Endometriumkarzinoms (Östrogenproduktion!).

Literatur

- Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52:50-55.
- Hölscher G, Anthuber Ch, Bastert G et al. The project group „Malignant Ovarian Tumors“ of the Munich Cancer Center (MCC): Improvement of survival in sex cord stromal tumors – an observational study with more than 25 years follow-up. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009; 88:440-448.

Adjuvante Systemtherapie

Die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie richtet sich nach den genannten prognostischen Faktoren. Im Stadium I sollte nur bei Vorliegen o.g. Risikofaktoren eine adjuvante Therapie erwogen werden. Im Stadium II-IV scheint diese angesichts besserer Überlebenszahlen indiziert zu sein, ein signifikanter Überlebensvorteil wurde aber bisher nicht belegt [2].

Standard sind platinbasierte Chemotherapien (z.B. PVB-Schema bestehend aus Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin) [19-22] und das besser verträgliche BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) [21, 23, 24] (Remissionsraten von über 60%). Auch EP (Etoposid und Cisplatin) ist wirksam. Im Rahmen der MAKEI-Protokolle wurde PEI (Etoposid, Cisplatin und Ifosfamid) eingesetzt. CAP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Cisplatin) [21, 25-27] zeigte nur im Einzelfall Remissionen. Taxol wird derzeit untersucht. Zur Kombination Carboplatin/Taxol liegen noch keine Daten vor.

Radiatio

Granulosazelltumoren sind strahlensensibel, allerdings liegen auch zur postoperativen Bestrahlung keine prospektiven Studien vor. Komplette Remissionen sind durchaus möglich [21, 28, 29].

Behandlung der Rezidive

Granulosazelltumoren rezidivieren nach durchschnittlich 4-6 Jahren vor allem

im kleinen Becken, aber auch im Oberbauch, Leber, Lunge und Knochen. Wegen der bekannten Spätrezidive bis 40 Jahre nach der Primärtherapie wird heute eine lebenslange Nachsorge in den üblichen Intervallen empfohlen. Initial erhöhte Tumormarker (Hormone, Inhibin) können bestimmt werden. Beim Lokalrezidiv ist eine erneute Systemtherapie nach Tumordebülking (RO!) sinnvoll, insbesondere nach langem krankheitsfreien Intervall. Auch eine platinbasierte Chemotherapie und/oder Strahlentherapie sind möglich [30]. Antihormonelle Therapien sind derzeit noch als experimentell zu betrachten [31-35].

Auf weitere seltenere Keimstrangstromatumoren (reiner Sertoli-Tumoren, reiner Leydig-Tumor, Thekome, Fibrome, Fibrosarkom, Gynandroblastom, Keimstrangstromatumore mit annulären Tubuli) wird aus Kapazitätsgründen hier nicht näher eingegangen.

AUTOR

Prof. Dr. med.
Christoph Anthuber

Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Gynäkologisches Krebszentrum
Klinikum Starnberg
Obwaldstr.1
82319 Starnberg

Tel.: 08151/182 310
Fax: 08151/182 327
E-Mail: christoph.anthuber@klinikum-starnberg.de



9. Rey RA, Lhomme C, Marcellac I et al. Anti-mullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:958-965.
10. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr et al. Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999; 73:51-55.
11. Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF, MacLaughlin DT. Serum Mullerian inhibiting Substance/Anti-Mullerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology 2009; 114:57-60.
12. Zhang M, Cheung MK, Shin JY et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord-stromal tumors of the ovary – An analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104:396.
13. Lee YK, Park NH, Kim JW et al. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:642-647.
14. Ranganath R, Sridevi V, Shirley SS, Shantha V. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:929-933.
15. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-1189.
16. Gershenson DM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: granulosa-stromal cell tumors. Literatur Review "up to date": Last version January 26, 2010.
17. Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006; 103:31-34.
18. Brown J, Sood AK, Deavers MT. Patterns of metastasis in sex cord stromal-tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2009; 113:86.
19. Colombo N, Sessa C, Landoni F et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 67:265-268.
20. Pecorelli S, Wagenaar HC, Vergote IB et al. Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa(-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer* 1999; 35:1331-1337.
21. Savage P, Constenla D, Fisher C et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10:242-245.
22. Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S, DePalo G. Cisplatin/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990; 36:317-320.
23. Gershenson DM, Morris M, Burke TW et al. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol* 1996; 87:527-531.
24. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72:131-137.
25. Camlibel FT, Caputo TA. Chemotherapy of granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:763-765.
26. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ et al. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol* 1987; 70:765-769.
27. Kaye SB, Davies E. Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol* 1986; 24:261-264.
28. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ et al. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999; 73:35-41.
29. Hirakawa M, Nagai Y, Yagi C et al. Recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary managed by palliative radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:913-915.
30. Uygun K, Aydiner A, Saip P et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003; 88:400-403.
31. Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N. Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary. *Ann Oncol* 1997; 8:811-812.
32. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996; 41:393-396.
33. Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I, Kauppila A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol* 1989; 35:406-408.
34. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 125:402-411.
35. Tao X, Sood AK, Deavers MT et al. Anti-angiogenesis therapy with Bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009; 114(3):431-436.

ABSTRACT

C. Anthuber¹, J. Engel², D. Mayr³, P. Petrides⁴

2-5% of all malignant ovarian tumors are sex cord stroma tumors and germ cell tumors. Sex cord stroma tumors arise from the non-germinal cells of the ovary (theca cells, leydig cells, fibroblasts) or are derived from the sex cords (sertoli-cells and granulosa cells). All these tumors produce estrogens except the fibroma. The production of androgens is also possible, but rare. In contrast to the epithelial ovarian cancer these tumors are often diagnosed at an early stage. They have only a low malignant potential, long-term prognosis is quite good. The following article describes the adult granulosa-cell tumor as the most common form of sex-cord-stroma tumor.

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologisches Krebszentrum, Klinikum Starnberg

² Tumorregister der LMU München

³ Institut für Pathologie der LMU München

⁴ Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor, München

Keywords: sex cord stroma tumors, low malignant potential