

# Seltene Diagnose einer granulomatösen Polyangiitis (GPA) unter Chemotherapie eines Ovarialkarzinoms im Stadium FIGO III/IV

A. Reich<sup>1</sup>, U. Köhler<sup>1</sup>

Wir berichten über eine 79-jährige Patientin mit intraabdominal fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sowie einer simultan auftretenden granulomatösen Polyangiitis (GPA).

Die Erstdiagnose des metastasierten Ovarialkarzinoms wurde im Mai 2019 gestellt. Computertomografisch (CT) stellten sich neben dem dringenden Verdacht auf ein Ovarialkarzinom malignomsuspekte Rundherde im Bereich der Lunge dar. Da sich die Patientin in einem altersentsprechenden sehr guten Allgemeinzustand befand, wurde mit ihr die operative Therapie mit folgender adjuvanter Chemotherapie besprochen. Daher erfolgte zunächst eine Längsschnitt-Laparotomie mit Tumordebulking in Form einer Hysterektomie mit beiden Adnexen und einer Netzresektion mit Abtragung intraperitonealer Metastasen. Eine R0-Situation war nicht zu erzielen. Der postoperative Verlauf gestaltete sich blande, sodass sich nach abgeschlossener Wundheilung leitliniengerecht sechs Zyklen einer Chemotherapie mit Carboplatin (AUC5)/Taxol 175 mg/m<sup>2</sup> q21d anschlossen. Ab dem vierten Zyklus wurde die Therapie um den Angiogenesehemmer Bevacizumab (15 mg/kg KG) ergänzt. Bis auf passagere Parästhesien der Füße und Finger und steigende Blutdruckwerte unter Bevacizumab wurde die Chemotherapie gut toleriert.

Nebenbefundlich zeigte sich bei Erstdiagnose eine Teilthrombosierung der V. femoralis/Iliaca externa rechts, sodass die Patientin zunächst mit Heparin antikoaguliert wurde. Im Re-Staging vier Wochen nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie zeigte sich eine Regredienz der pulmonalen „Rundherde“. Die Fortführung der Therapie erfolgte mit Bevacizumab aller drei Wochen. Im März 2020 zeigte sich in der CT ein pulmonaler Progress der bekannten „Rundherde“, sodass die Therapie mit Bevacizumab beendet und auf eine second-line-Therapie mit Topotecan umgestellt wurde.

Vier Tage nach dem ersten Zyklus Topotecan (1,25 mg/m<sup>2</sup> für fünf Tage i.v.) stellte sich die Patientin mit Appetitlosigkeit, febrilen Temperaturen, Husten und blutiger Rhinitis sowie Hörminderung vor. Wegen des Nachweises von *Proteus mirabilis* im Urin begannen wir eine kalkulierte Antibiose mit Cefuroxim, die im Verlauf resistogrammgerecht umgestellt wurde. Ein weiterer möglicher Infektfokus konnte nicht eruiert werden. Trotz antibiotischer Therapie bot die Patientin fast täglich Temperaturspitzen bis 39,1°C mit zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Appetitlosigkeit, subjektiver Dyspnoe, Husten). Entnommene Blutkulturen waren allesamt negativ. Da in der computertomografischen Untersuchung vom März 2020 ein pulmonaler Progress („Metastase mit sichelförmigem Lufteinschluss“) beschrieben wurde, erfolgte durch die Kollegen der Thoraxchirurgie der Ver-

such einer histologischen Sicherung beziehungsweise eines Keimnachweises mittels Bronchoskopie und perkutaner Punktion.

Hierbei konnte außer einer floriden nekrotisierenden Entzündung weder Malignität noch ein spezifischer Erreger nachgewiesen werden. Die kurzfristige CT-morphologische Verlaufskontrolle zeigte zwei massiv größtenprogrediente „Rundherde“ im Mittellappen bis zu 4 cm groß und im linken Unterlappen eingeschmolzen bis zu 7 cm groß (siehe Abb. 1). Im weiteren Verlauf fiel bei der Patientin eine rasch progrediente Hörminderung auf, sodass die Kollegen der HNO hinzugezogen wurden. Dabei imponierte neben einer chronischen Otitis media mesotympanalis links eine ausgeprägte Borkenbildung endonasal, sodass Gewebeproben aus den Nasenhaupthöhlen entnommen wurden. Neben einer schweren, nekrotisierenden Sinusitis wurde eine partiell nekrotisierende Vaskulitis diagnostiziert. Es sollte eine GPA ausgeschlossen werden, sodass die Initiierung der entsprechenden Labordiagnostik erfolgte. Die sonstige Paraklinik ist der Grafik zu entnehmen. Zwischenzeitlich wurde der Patientin zur Entlastung des Paukenergusses ein Paukenröhrchen nach Parazentese eingelegt, was eine sofortige Verbesserung der Hörleistung nach sich zog. In der vierten Woche des stationären Aufenthaltes wurde die Verdachtsdiagnose der GPA bestätigt. Mittels Immunfluoreszenztestung zeigte sich ein erhöhter Antikörper-Titer (1:100) gegenüber anti-neutrophilen zytoplas-

<sup>1</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig

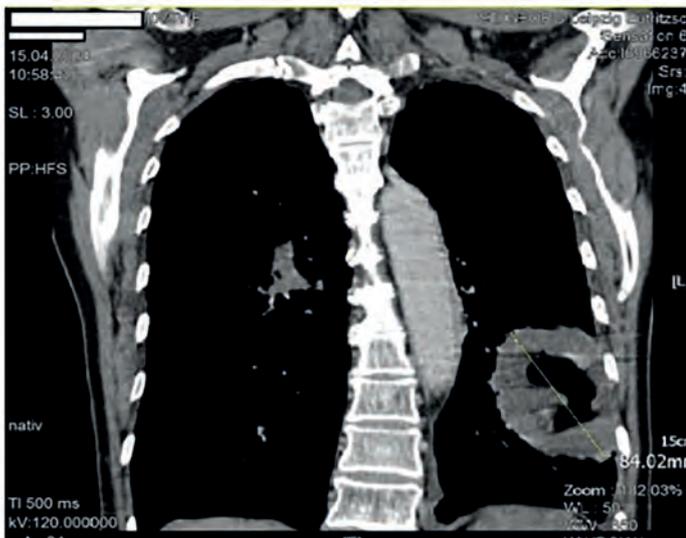


Abb. 1: CT-Thorax vom 15. April 2020 (zum Zeitpunkt der Diagnose der GPA)

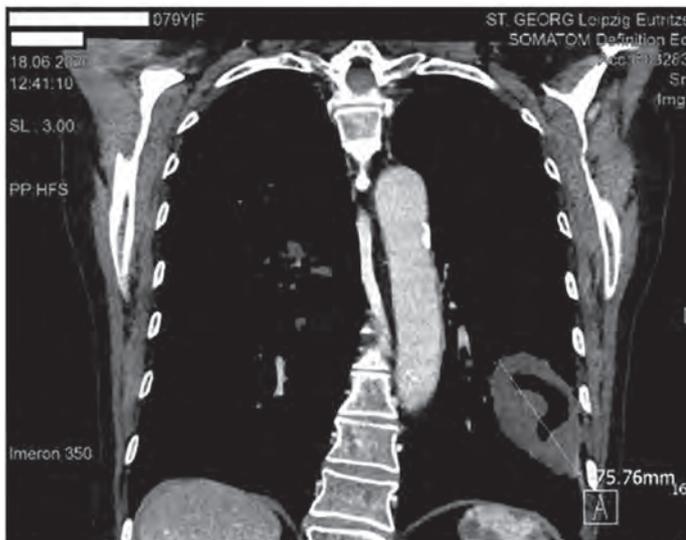
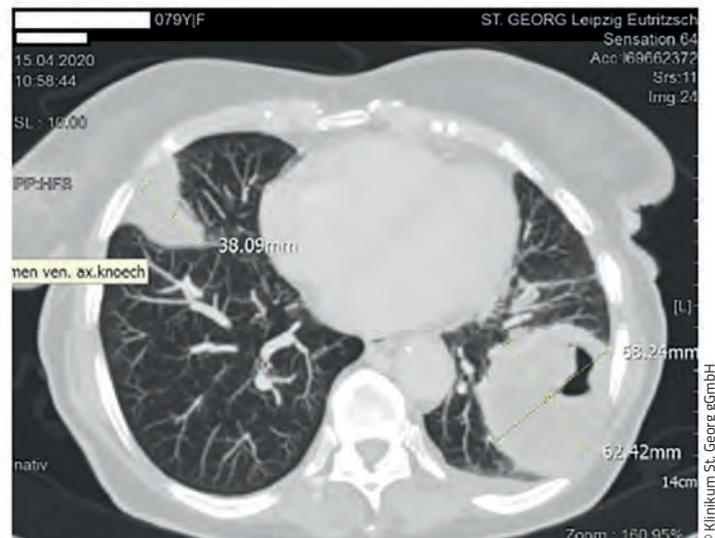
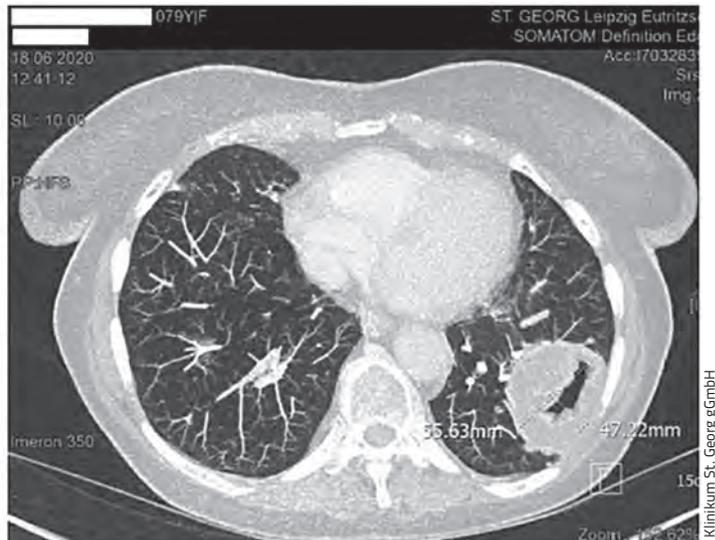


Abb. 2: CT-Thorax vom 18. Juni 2020 (nach vier Zyklen Cyclophosphamid)



matischen Antikörpern (ANCA), die Aktivität der Proteinase 3 (= Zielantigen für c-ANCA) lag bei 24 IU/ml und war somit deutlich erhöht.

Der Nachweis von c-ANCA ist charakteristisch für die GPA. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schien sich die Patientin mit Vorliegen der B-Symptomatik, dem Antikörpernachweis und dem noch unauffälligen Serumkreatinin laut „Stadieneinteilung der ANCA-Assoziierten Vaskulitis nach Empfehlungen der European Vaskulitis Society“ [1] mindestens in einem frühsystemischen bis generalisierten Stadium zu befinden.

Bei aktiver Erkrankung ist ein rascher Beginn der immunsuppressiven Therapie notwendig, daher wurde umgehend nach Diagnosesicherung die hochdosierte Cortisontherapie (Methylprednisolon 500 mg i.v.) über drei Tage begonnen und danach gewichtsadaptiert reduziert. Darunter zeigte sich bereits eine zügige Besserung des Allgemeinzustandes der Patientin. Als weitere remissionsinduzierende Substanz wurde Cyclophosphamid gewählt, welches die Patientin altersadaptiert (10 mg/kg KG pro Infusion) zwei Wochen nach Beginn der hochdosierten Cortisontherapie erhielt. Aufgrund eines Clostri-

dium-difficile Nachweises vor Diagnosestellung der GPA wurde die Patientin prophylaktisch mit Vancomycin (4 x 125 mg) abgeschirmt, außerdem wurde die Medikation mit Cotrim forte (2 x 960 mg) zur Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii Infektion begonnen. In den folgenden Wochen erhielt die Patientin dreiwöchentlich Cyclophosphamid 10 mg/kg KG.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurde sowohl die Aktivität der Proteinase 3 im Verlauf bestimmt (sechs Wochen nach Therapiebeginn auf 6,3 IU/ml sowie nach neun Wochen auf

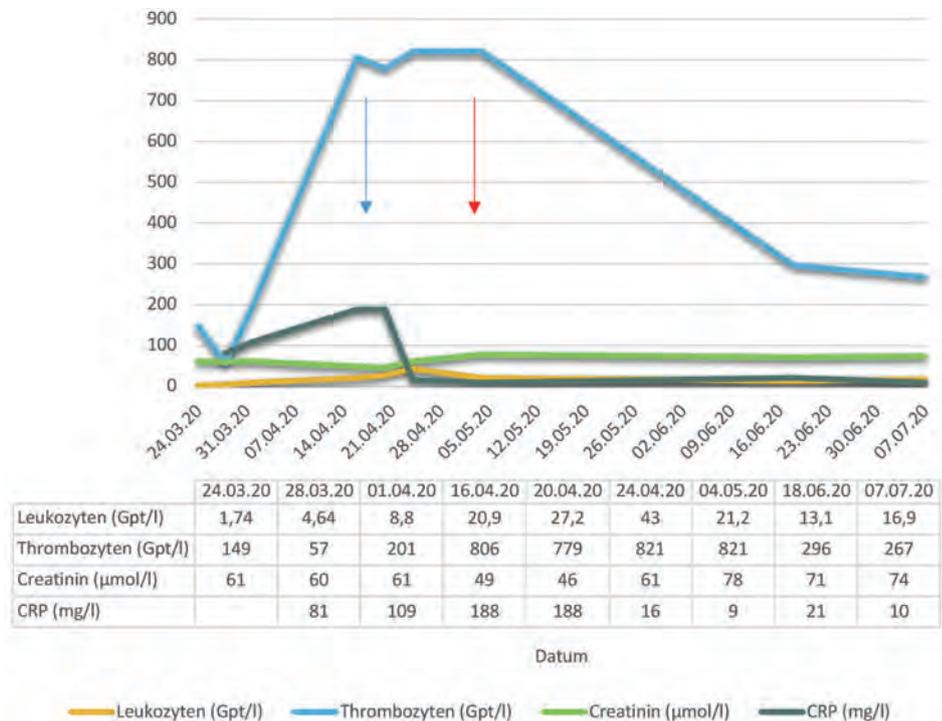
5,2 IU/l abgefallen) als auch eine CT-Kontrollaufnahme des Thorax durchgeführt (Abb. 2). Dabei zeigte sich eine Regredienz der bekannten „Tumoren“ in der rechten und linken Lunge. Allerdings wurden neue, multiple Herde sowie progrediente Milzinfarkte beschrieben.

Trotz des deutlich gebesserten Allgemeinzustandes – es kam mittlerweile zu einer deutlichen Gewichtszunahme bei allerdings immer noch eingeschränkter Mobilität – im Vergleich zum Zeitraum der Diagnosestellung wurde sich im interdisziplinären Konsens für eine Umstellung der Therapie auf den monoklonalen Antikörper Rituximab entschieden, da eine eingeschränkte Knochenmarksreserve sowie eine Harnabflussstörung bei beidseits liegenden DJ-Kathetern als Kontraindikation für Cyclophosphamid gelten. Nachfolgend wurden über vier Wochen einmal wöchentlich 600 mg Rituximab i.v. appliziert. Die Prophylaxe mit Cotrimoforte sowie Prednisolon zum Erhalt der Remission wurden fortgeführt. Eine nochmalige histologische Sicherung aus den Lungenherden lehnte die Patientin bislang ab.

### Diskussion

Es handelt sich hier um eine lebensbedrohliche, generalisierte Form der Granulomatose mit Polyangiitis, die als Zufallsbefund im Rahmen einer HNO-ärztlichen Probenentnahme gesichert wurde.

Die Ätiologie der GPA ist unklar. Der klinische Verlauf ist stadienabhängig (lokalisiert, frühsystemisch, generali-



Grafik: Verlauf der Laborwerte  
(blauer Pfeil = Zeitpunkt der Cortisoninitiation, roter Pfeil = Zeitpunkt Cyclophosphamidbeginn)

siert, schwer, refraktär). Typische Symptome im lokalisierten Stadium sind blutiger Schnupfen, nasale und orale Ulzera, Paukenergüsse, Bronchusstenosen und die Bildung von Granulomen. Bei Auftreten einer ausgeprägten B-Symptomatik kann man vom Vorliegen eines systemischen Stadiums ausgehen. Gleichzeitig kommt es zu einer Erhöhung der serologischen Entzündungsparameter sowie zu einer Thrombozytose. Nach Diagnosesicherung sollte die Therapie in einem Zentrum erfolgen [2].

In Bezug auf das simultane Ovarialkarzinom sollte die Diagnose einer eher seltenen, pulmonalen Metastasierung klinisch überprüft werden und gleich-

zeitig mit einem Remissionserhalt in Bezug auf die GPA eine geeignete Systemtherapie des Ovarialkarzinoms zum Erhalt der stable disease erfolgen. ■

Literatur bei den Autoren

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierende Autorin:

Dr. med. Anne Reich

Klinikum St. Georg gGmbH

Delitzscher Straße 141, 04129 Leipzig

E-Mail: Anne.Reich@sanktgeorg.de