



Gynäkologische Tumoren

Endometriumkarzinom
Ovarialkarzinom
Zervixkarzinom
Vulvakarzinom
Vaginalkarzinom

Autoren:

D. Wallwiener (Sprecher)

M. Anderer

A. Mueck

P. Brossart

K. Sotlar

U. Domann

U. Wagner

J. Huober

N. Weidner

M. Menton

M. Wichert

S. Miller

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung durch
die Firmen

Essex Pharma GmbH,
München

GlaxoSmithKline
GmbH & Co. KG,
München

2., überarbeitete Auflage

Juli 2003

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter
<http://www.itz-tuebingen.de/itzgrup.html>

Bereits erschienen:

- Mammakarzinom (3. Aufl., September 2003)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (11. Aufl., August 2003)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (4. Aufl., August 2003)
- Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom (2. Aufl., August 2003)
- Lymphome (1. Aufl., März 2002)
- Magenkarzinom (2. Aufl., September 2001)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996/vergriffen)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996/vergriffen)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

In Vorbereitung:

- Hämatologische Neoplasien
- Prostatakarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxtumoren
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Malignes Melanom (2. Aufl.)
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Schilddrüsenkarzinom

Impressum

Herausgeber:

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
 am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
 Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
 Telefon: (07071) 29-85235/ -85236
 Telefax: (07071) 29-5225
 E-mail: itz@med.uni-tuebingen.de
www.itz-tuebingen.de

Redaktion:

PD Dr. med. Jens Huober (Sprecher der Arbeitsgruppe)
 Prof. Dr. med. Lothar Kanz (Sprecher des ITZ)
 Dr. Nicola Weidner (Koord. Ärztin)
 Helmut Braunwald / Dr. Angela Speth / Friederike de Pay (Geschäftsstelle des ITZ)
 Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden w-z-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

2., überarbeitete Auflage Juli 2003



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefasste, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet. Es werden dabei vorhandene nationale und internationale Leitlinien zu Grunde gelegt und auf dem Hintergrund der regionalen Spezifika adaptiert.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen soll auf dieser Grundlage der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 07071/29-85235, Telefax: 07071/29-5225 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.itz-tuebingen.de/itzarzt.html.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort des Sprechers zur 2. Auflage

Mit der nunmehr 2. Auflage der Therapieempfehlungen „Gynäkologische Tumoren“ wurden gemeinschaftlich von einer Arbeitsgruppe, bestehend aus Vertretern der beteiligten Kliniken des Universitätsklinikums Tübingen und der Akademischen Lehrkrankenhäuser sowie niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, die vorbestehenden Empfehlungen überarbeitet und aktualisiert.

Allen Autoren und Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die durch ihre engagierte Diskussion zum Gelingen beigetragen haben, sei an dieser Stelle ganz herzlich gedankt.

Die Therapieempfehlungen sind nicht als Konkurrenz zu den Therapierichtlinien der jeweiligen Fachgesellschaften zu verstehen. Sie basieren vielmehr auf den deutschlandweit erarbeiteten Richtlinien der jeweiligen Organgruppen (Uterus, Ovar und Vulva) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diese Richtlinien sind interdisziplinär erstellt und liegen zum Teil der ISTO der Deutschen Krebsgesellschaft zur Verifizierung vor. Darüber hinaus wurden die Empfehlungen durch das interdisziplinäre Vorgehen den Schwerpunkten und Gegebenheiten des Standorts Tübingen und Umgebung angepasst, und sind somit Grundlage unseres Behandlungsstandards.

Die Formulierung gemeinsamer Handlungsrichtlinien, basierend auf aktuellen Studienergebnissen, und das Umsetzen dieser Richtlinien in die Praxis sind wichtige Aspekte einer heutzutage zu Recht geforderten evidenzbasierten onkologischen Behandlung und wichtige Schritte in Richtung Qualitätskontrolle. Auch kommt der Behandlung von Patientinnen innerhalb von Studien ein immer höherer Stellenwert zu, und so wird die onkologische Fachkompetenz einer Klinik in Zukunft auch daran gemessen werden, ob Patientinnen die Möglichkeit einer Behandlung im Rahmen von Studien gegeben werden kann. Es muss daher unser aller Anstrengung sein, möglichst viele Patientinnen im Rahmen nationaler oder internationaler Phase-I-III-Studien zu behandeln.

Weiterhin ist auch das interdisziplinäre Vorgehen ein wichtiger Aspekt in der Behandlung onkologischer Patientinnen und wird am Klinikum durch gemeinsame regelmäßige Tumorboard-Veranstaltungen – in diesem Fall das Gynäkologische Tumorboard an der Frauenklinik – realisiert. Dieses gemeinsame Tumorboard soll auch den Lehrkrankenhäusern und anderen Kliniken und Praxen der Umgebung die Gelegenheit geben, die Behandlung ihrer onkologischen Patientinnen interdisziplinär abzusichern.

Prof. Dr. D. Wallwiener

Sprecher der Arbeitsgruppe „Gynäkologische Tumoren“



Inhaltsverzeichnis

I. Endometriumkarzinom	1
A. Allgemein	1
1. Epidemiologie	1
2. Risikofaktoren	1
3. Prämaligne Veränderungen des Endometriums	1
4. Symptome	1
5. Prognose	1
B. Pathologie	3
1. Histopathologie und Grading	3
2. Ausbreitung und Metastasierung	3
3. Stadieneinteilung	4
C. Diagnostik	5
1. Gynäkologische Untersuchung	5
2. Transvaginale Sonographie	5
3. Laboruntersuchungen	5
4. Histologischer Befund des Abradats	5
5. Zusätzliche empfehlenswerte Untersuchungen	5
D. Therapie	7
1. Behandlung der Endometriumhyperplasie	7
2. Operation	7
3. Strahlentherapie	9
3.1 Primäre Strahlentherapie	9
3.2 Postoperative Bestrahlung	9
3.3 Technik	10
3.4 Systemische adjuvante Therapie	10
E. Palliativtherapie	11



II. Ovarialkarzinom	12
A. Allgemein	12
1. Epidemiologie	12
2. Risikofaktoren	12
3. Symptome	13
4. Prognose	14
B. Pathologie	15
1. Histologie und Grading	15
2. Ausbreitung und Metastasierung	16
3. Stadieneinteilung	16
C. Diagnostik	18
1. Basisuntersuchungen	18
2. Ergänzende Untersuchungen	18
3. Prätherapeutische Maßnahmen/Operationsvorbereitung	19
D. Therapie	20
1. Operation	20
1.1 Sicherung der Malignität und Staging	20
1.2 Partiiell organerhaltende Operation mit Sonderfällen	21
1.3 Fortgeschrittene, potentiell operable Tumoren	22
1.4 Potentiell inoperable Tumoren	23
1.5 Intervall- oder Interventionslaparotomie	23
1.6 Rezidivoperationen	23
2. Chemotherapie	24
2.1 Adjuvante Chemotherapie im Stadium I	24
2.2 Primärtherapie der Stadien II–IV	24
2.3 Konsolidierungstherapie/Erhaltungstherapie	25
2.4 Chemotherapie bei Progression oder Rezidiv	25
3. Strahlentherapie	26
4. Hormontherapie	26
5. Therapiekontrolle	26
5.1 Staging	26
5.2 Second-Look-Operation	26
E. Nichtepitheliale Ovarialtumoren	27
1. Maligne Keimzelltumoren	27
2. Sonderfälle	27
F. Tubenkarzinom	28
G. Studien	29



III. Zervixkarzinom	30
A. Allgemein	30
1. Epidemiologie und Früherkennung	30
2. Risikofaktoren	30
3. Symptome	31
4. Prognose	31
B. Behandlung der zervikalen intra-epithelialen Neoplasien (CIN)	32
1. Zytologie	32
2. Kolposkopie	33
3. Operative Verfahren bei CIN	34
4. Management der CIN (I–III)	36
C. Pathologie der invasiven Karzinome	37
1. Histopathologie	37
2. Ausbreitung und Metastasierung	38
3. Risiko-Score	39
D. Diagnostik	40
E. Therapie	41
1. Stadieneinteilung	41
2. Operation	43
2.1 Radikale Hysterektomie	43
2.2 Exenteration	43
2.3 Operative Eingriffe mit experimentellem Charakter	44
3. Strahlentherapie	45
3.1 Primäre Strahlentherapie	45
3.2 Postoperative Strahlentherapie	45
3.3 Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten	46
4. Systemische Therapie	46
4.1 Chemotherapie	46
4.2 Präoperative Chemotherapie	46
5. Blutendes Karzinom (Notfall)	47
6. Therapie von progressiven Tumoren und Rezidiven	47
F. Karzinome der Zervix in der Schwangerschaft	48



IV. Vulvakarzinom	49
A. Allgemein	49
1. Epidemiologie	49
2. Risikofaktoren	49
3. Symptome	49
4. Prognose	49
B. Pathologie	50
1. Differenzierung der präinvasiven Veränderungen	50
2. Invasive Karzinome	50
3. Ausbreitung und Metastasierung	50
4. Stadieneinteilung	50
5. Wichtige Angaben für den Kliniker	51
C. Früherkennung und Screening	52
D. Diagnostik beim invasiven Karzinom	53
E. Therapie	54
1. Operation	54
1.1 Therapie der präinvasiven Veränderungen (VIN) und des Morbus Paget	54
1.2 Frühstadien	54
1.3 Fortgeschrittene Stadien	54
2. Strahlentherapie	55
2.1 Primäre Strahlentherapie und präoperative Strahlentherapie	55
2.2 Postoperative Strahlentherapie	55
3. Chemotherapie	55
V. Vaginalkarzinom	56
A. Allgemein	56
1. Epidemiologie	56
2. Risikofaktoren	56
3. Symptome	56
4. Prognose	56
B. Pathologie	57
1. Histologie	57
2. Stadieneinteilung	57



C.	Diagnostik	58
D.	Therapie	59
1.	Operation	59
2.	Radiatio	59
3.	Chemotherapie	59
VI.	Nachsorge	60
1.	Inhalt der Nachsorge	60
2.	Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen	61
3.	Differenzierte Nachsorgeprogramme	61
3.1	Endometriumkarzinom	61
3.2	Ovarialkarzinom	62
3.3	Zervixkarzinom	63
3.4	Vulvakarzinom	64
3.5	Vaginalkarzinom	64
4.	Psychosoziale Aspekte	65
4.1	Zur psychischen Situation der Patientinnen	65
4.2	Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote	66
4.2.1	Psychoonkologischer Dienst (POD) des Interdisziplinären Tumorzentrums	66
4.2.2	Andere psychoonkologische und psychosoziale Dienste	67
4.2.3	Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker	67
4.2.4	Selbsthilfe	67
VII.	Literatur	69
VIII.	Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe	70



I. Endometriumkarzinom (Korpuskarzinom)

A. Allgemein

1. Epidemiologie

In vielen westlichen Ländern ist das Endometriumkarzinom das häufigste genitale Malignom. In Deutschland erkranken daran pro Jahr knapp 10000 Frauen. Die Inzidenz beträgt 25 pro 100000 Frauen jährlich mit einem Altersgipfel zwischen 65 und 70 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren. Etwa 15 % der Patientinnen sind in der Prämenopause, 3–5 % jünger als 40 Jahre.

2. Risikofaktoren

Endogene Faktoren: Frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität oder niedrige Parität, Endokrinopathien mit Östrogendominanz (z. B. Polyzystisches-Ovar-Syndrom, östrogensezernierende Tumoren oder Corpus-luteum-Insuffizienz)
Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie

Exogene Faktoren: Langzeitgabe von Östrogenen ohne Gestagen-Medikation, Tamoxifen-Therapie, abdominale Bestrahlungen

3. Prämaligne Veränderungen des Endometriums

Folgende proliferative Veränderungen des Endometriums werden histologisch unterschieden:

- Einfache (glandulär zystische) Hyperplasie
- Komplexe Hyperplasie (adenomatöse Hyperplasie Grad I und II)
- Einfache atypische Endometriumhyperplasie
- Komplexe atypische Endometriumhyperplasie

Als Präkanzerosen gelten unumstritten die atypischen Endometriumhyperplasien mit einem Karzinomrisiko zwischen 5 und 10 % sowie die komplexen atypischen Endometriumhyperplasien mit einem Karzinomrisiko um etwa 30 %.

4. Symptome

Hauptsymptome sind:

- Postmenopausale Blutungen
- Fluor bei unauffälligem vaginalem Zervixbefund
- Perimenopausale Blutungsstörungen bei unauffälligem Zervixbefund

5. Prognose

Den sichersten Anhaltspunkt für eine Abschätzung der Prognose bietet die 5-Jahres-Überlebensrate, gegliedert nach histopathologischen Befunden.



Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	86 %
II	66 %
III	44 %
IV	14 %

Myometriuminvasion	5-Jahres-Überlebensrate
Weniger als 50 %	70–80 %
Mehr als 50 %	30–40 %
G1	90 %
G2	50–70 %
G3	20–40 %

Zusätzliche ungünstige Prognosefaktoren sind Lymphknotenbefall, Gefäßeinbrüche, Aneuploidie, Tumorzellen in der Spülflüssigkeit, Fehlen von Steroidhormon-Rezeptoren, Vorliegen eines klarzelligen, sero-papillösen, adenosquamären Karzinoms.

Die Einteilung des Korpuskarzinoms in zwei Risikoklassen ist umstritten, vor allen Dingen wegen der unterschiedlichen Gewichtung der einzelnen Faktoren.



B. Pathologie

1. Histopathologie und Grading

Die Karzinome werden histologisch folgendermaßen differenziert:

- Endometroides Adenokarzinom
 - sekretorisch, glandulär
 - muzinös
 - adenokankroid
 - solid
 - adenosquamös
- Mukoepidermoides Karzinom
 - muzinös
- Klarzelliges Karzinom
- Serös-papilläres Karzinom
- Plattenepithelkarzinom

Differenzierungsgrad:

G1: drüsig, ohne solide Anteile (reif)

G2: teils drüsiges, teils solides Karzinom (mittelreif)

G3: überwiegend solides Karzinom (unreif)

2. Ausbreitung und Metastasierung

Die Ausbreitung per continuitatem erfolgt einmal Richtung Peritoneum über die Tuben sowie ins Myometrium oder Richtung Vagina über die Zervix. Die hämatogene Metastasierung ist in der Regel Ausdruck eines Spätkarzinoms oder aber eines östrogenunabhängigen Karzinoms, sie erfolgt in Lunge, Leber und Knochen. Die lymphogene Ausbreitung ist ebenfalls stadienabhängig. Insgesamt gilt: Beim östrogenabhängigen Karzinom, das aus einer atypischen Hyperplasie entstanden ist, kommt es im Laufe der Zeit mit zunehmender Infiltration des Myometriums zu einer Entdifferenzierung von G1 nach G3 sowie einer zunehmenden lymphogenen Metastasierung.

Die alleinige paraaortale Metastasierung längs der Ovarialgefäße ist selten und wird, sofern die pelvinen Lymphknoten nicht befallen sind, nur bei etwa 3–5 % der Tumoren beobachtet.

Die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls hängt von folgenden Faktoren ab:

- Tiefe der myometranen Infiltration
- Differenzierungsgrad des Tumors
- Peritoneale Aussaat
- Zervixbeteiligung
- Gefäßeinbrüche



FIGO-Klassifikation

3. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung geschieht postoperativ. Sie basiert auf den histopathologischen Befunden nach der Staging-Laparotomie.

Stadium (FIGO 2002)	Merkmal	Häufigkeit
0	Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)	
I	Karzinom auf Corpus uteri beschränkt	75 %
	Ia Auf das Endometrium beschränkt	
	Ib Befall der inneren Hälfte des Myometriums	
	Ic Befall auch der äußeren Hälfte des Myometriums	
II	Übergang auf die Cervix uteri	11 %
	IIa Befall der endozervikalen Drüsen	
	IIb Befall des zervikalen Stromas	
III	Ausdehnung über den Uterus hinaus, aber auf das kleine Becken beschränkt	11 %
	IIIa Tumor befällt Uterusserosa oder Adnexe, oder es liegt eine positive Peritonealzytologie vor	
	IIIb Tumorinfiltration der Vagina	
	IIIc Metastasen in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten	
IVa	Karzinomeinbruch in Blase oder Rektum oder Wachstum des Tumors über das kleine Becken hinaus	3 %
IVb	Fernmetastasen einschl. intraabdominaler oder Leisten-Lymphknotenmetastasen	



C. Diagnostik

1. Gynäkologische Untersuchung

Wichtige Punkte sind:

- Lokalisation der Blutung
- Beurteilung von Portio und Zervix
- Ausbreitung des Tumors über den Uterus hinaus
- Rektale Untersuchung zur Beurteilung der Parametrien

2. Transvaginale Sonographie

Folgende Elemente sollten dazugehören:

- Beurteilung des Endometriums
- Abschätzen der Infiltrationstiefe
- Abklärung weiterer pathologischer Prozesse im Bereich des kleinen Beckens (Aszites, Ovarialtumoren)

3. Laboruntersuchungen

Diese Tests oder Untersuchungen sind angezeigt:

Blutbild, BSG, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, Harnstoff, Kreatinin, Transaminasen, alkalische Phosphotase, γ -GT, Urinstatus.

Im Einzelfall, vor allen Dingen bei unklaren Befunden wie dem Verdacht auf ein Zervixhöhlenkarzinom, ist die Bestimmung von CA 125, CEA und SCC nützlich.

4. Histologischer Befund des Abradats

An den histologischen Befund des Abradats sind folgende Anforderungen zu stellen: Die Läsion (Hyperplasie, Karzinom) sollte klassifiziert, der Tumortyp nach WHO bestimmt und das Grading angegeben werden. Ferner ist festzuhalten, ob ein Lymphgefäßeinbruch, ein Befall der endozervikalen Drüsen (pT 2a) oder eine Infiltration des endozervikalen Stromas (pT 2b) stattgefunden hat.

5. Zusätzliche empfehlenswerte Untersuchungen

Hysteroskopie

Sie ist indiziert vor allem bei Patientinnen, die keine Symptome, aber ein sonographisch suspektes Endometrium haben, und zwar vor der Abrasio und nach der fraktionierten Abrasio, falls die Menge des Materials größer ist als nach dem präoperativen Befund erwartet. Sinnvoll ist die Hysteroskopie auch dann, wenn der Befund der histologischen Untersuchung negativ ist, obwohl Blutungsstörungen oder ein suspekter sonographischer Befund vorliegen.



Diagnostische Laparoskopie

Der Ausschluss eines Ovarial- oder Tubenkarzinoms ist erforderlich, wenn bei einem Abstrich mit pathologischem Befund fraktionierte Abrasio und Hysteroskopie unauffällig sind.

Zystoskopie, Rektoskopie

Diese Untersuchungen sind bei klinisch großem Tumor angezeigt.

Computertomographie oder Kernspintomographie

Die Computertomographie ist das bevorzugte Verfahren, um vergrößerte Lymphknoten, vor allem im paraaortalen Bereich, darzustellen. Zur präzisen Darstellung der Tumorausbreitung sowie zum Lymphknotenstaging im Bereich der iliakalen und inguinalen Lymphknotenstationen ist dagegen die Kernspintomographie geeigneter.

Sonographie der Nieren und Leber**Röntgen-Thorax in zwei Ebenen****i.v.Pyelogramm oder Magnetresonanz-Urographie**

Sie sind angezeigt bei Verdacht auf parametrale Infiltration.

Knochenszintigramm

Diese Methode ist bei fortgeschrittenem Karzinom sinnvoll.



D. Therapie

1. Behandlung der Endometriumhyperplasie

Die einfache oder glandulär zystische Hyperplasie ohne Atypie stellt keine Präkanzerose dar. Sie findet sich bei endokrinen Störungen in der Prämenopause und kann durch eine adäquate Gestagengabe in der zweiten Zyklushälfte behandelt werden. Hormonbildende Ovarialtumoren sind mit Sonographie, FSH- und Östradiolbestimmung auszuschließen, vor allem bei glandulär-zystischer Hyperplasie in der Postmenopause.

Die komplexe (adenomatöse) Hyperplasie ohne Atypien stellt eine fakultative Präkanzerose dar. Sie sollte drei Monate lang mit höher dosiertem Gestagen behandelt werden. Danach sollte zur Kontrolle eine Hysteroskopie und Abrasio erfolgen.

Besteht die Hyperplasie fort, kann die Therapie bei Patientinnen in der Prämenopause und mit Kinderwunsch wiederholt werden, bei Patientinnen in der Peri- und Postmenopause wird die Hysterektomie empfohlen.

Die einfache atypische Hyperplasie hat ein Karzinomrisiko von 5–10 %. Deshalb ist hier das gleiche Vorgehen wie bei der komplexen Hyperplasie ohne Atypien ratsam, so auch eine Hysterektomie, wenn kein Kinderwunsch mehr besteht.

Die komplexe atypische Hyperplasie hat ein Karzinomrisiko von 30 %. Bei Kinderwunsch ist ein konservativer Behandlungsversuch möglich. Hier ist eine zusätzliche Hysteroskopie erforderlich, um möglichst alle Läsionen zu erfassen, bei Persistenz nach einmaliger konservativer Therapie ist eine vaginale oder abdominale Hysterektomie unumgänglich, eventuell mit Entfernung der Tuben, in der Postmenopause mit Adnexen.

2. Operation

Die Operation eines Endometriumkarzinoms ist schon allein für ein korrektes Staging notwendig. Das operative Staging wird seit 1988 empfohlen. Allerdings kann diese Therapie nur in den Stadien I–IIIa und eventuell IIIc kurativ sein. In den Stadien IIIb und IVa ist die Operation allein in der Regel nicht kurativ. Die Radikalität des Eingriffs muss hier mit dem Strahlentherapeuten abgestimmt werden.

Praktisches Vorgehen:

- Präoperative Einlage eines alkoholgetränkten Gazestreifens in Zervixkanal oder Scheide (fakultativ)
- Längsschnittlaparotomie. Nur bei gesicherten frühen G1- und G2-Karzinomen kann eine Querschnittlaparotomie erwogen werden, ebenso nur in Ausnahmefällen ein vaginales Vorgehen.
- Aspiration von Peritonealflüssigkeit oder Peritoneal-Lavage

Therapieplanung



- Inspektion des Situs, Palpation des Retroperitonealraumes. Ziel ist, festzustellen, ob pelvine oder paraaortale Lymphknoten befallen sind.
- Bei Karzinomen ohne Zervixbefall ist die Exstirpation des Uterus und der Adnexe erforderlich.
- Schnellschnittuntersuchung des Uterus zur Bestimmung der Invasionstiefe

Von folgenden Parametern hängt das weitere Vorgehen bei der Operation ab:

- Ab den Stadien Ic, II und IIIb sowie bei allen G3-Karzinomen, bei klarzelligen, serösen, adenosquamösen Karzinomen und den Müller'schen Mischtumoren sollte eine Entfernung der pelvinen Lymphknoten vorgenommen werden.
- Bei Befall pelviner Lymphknoten besteht die Indikation zur paraaortalen Lymphonodektomie.

Während der Nutzen der Lymphonodektomie für die Therapie nicht bewiesen ist, ist ihr Wert zur Abschätzung der Prognose unumstritten.

Stadienabhängige Operationen:

Stadium Ia, Ib: Standard ist die abdominale Hysterektomie mit Adnexen beidseits. Eine Lymphonodektomie ist nur in Hochrisikofällen erforderlich (siehe oben).

Stadium Ic: In der Regel wird eine abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie vorgenommen, zusätzlich eine pelvine und wenn möglich paraaortale Lymphonodektomie.
Die laparoskopische Adnexektomie und Lymphadenektomie mit laparoskopisch assistierter vaginaler Hysterektomie sind in Erprobung, ihre Sicherheit muss noch bewiesen werden.

Stadium IIa, IIb: Meist erfolgt eine erweiterte radikale Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits, außerdem eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Wahrscheinlich kann im Stadium IIa auf die Entfernung der Parametrien verzichtet werden. Dazu liegen jedoch keine gesicherten Daten vor.

Stadium IIIa: Hier besteht die Indikation für eine abdominelle Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits, für eine Omentektomie sowie eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

Stadium IIIb: Standard ist eine erweiterte radikale Hysterektomie mit Adnexektomie, eine partielle Kolpektomie, eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie oder Hysterektomie mit Resektion des Scheidentumors und anschließend eine kombinierte Strahlentherapie.

Stadium IIIc: In diesem Stadium ist ein Vorgehen wie bei Ic zu empfehlen.



- Stadium IVa: Hier ist ein paraaortales Lymphknotensampling angezeigt. Sind keine Lymphknoten befallen, ist eine vordere und/oder hintere Exenteration möglich. Sind doch Lymphknoten befallen, sollte eine perkutane Bestrahlung des kleinen Beckens erfolgen.
- Stadium IVb: Bei diesen Patientinnen geschieht die Behandlung am besten individuell im Sinne der Palliation.

3. Strahlentherapie

3.1 Primäre Strahlentherapie

Mit der Strahlentherapie, als alleinige Methode angewandt, steht auch bei allgemeiner Inoperabilität eine kurative Behandlung zur Verfügung.

- Im klinischen Stadium I-III erfolgt in der Regel eine Kombination aus Brachy- und Perkutantherapie. Eine alleinige Brachytherapie kommt nur in sehr frühen Tumorstadien, bei schwerwiegenden Zweiterkrankungen oder bei Blutungen in Frage.
- Im Stadium IVa ist die primäre perkutane Bestrahlung des kleinen Beckens die Therapie der Wahl.

3.2 Postoperative Bestrahlung

Die perkutane Bestrahlung des kleinen Beckens erfolgt nur bei Karzinomen mit hohem Rezidivrisiko. Die Indikation sollte individuell gestellt werden, unter Berücksichtigung der operativen Radikalität und der zu erwartenden Komplikationen.

- Stadium Ia, Ib Es ist keine externe Nachbestrahlung erforderlich.
Eine **Brachytherapie ist indiziert bei ungünstigen Prognosefaktoren**, z. B. beim Differenzierungsgrad G2 und G3 oder einem ungünstigen histologischen Befund.
- Stadium Ic Standard ist eine **intravaginale Brachytherapie**.
Wurde **keine Lymphonodektomie** vorgenommen, ist eine **perkutane Strahlentherapie** zu empfehlen.
Bei G3 ist eine perkutane Bestrahlung ratsam.
- Stadium IIa, IIb, III, IVa Die Entscheidung zur Nachbestrahlung hängt ab von der Radikalität der Operation sowie dem Ausmaß des histologisch nachgewiesenen Befalls (siehe oben).
- N1 Bei Lymphknotenbefall hängt die **Entscheidung zur perkutanen Bestrahlung von der Radikalität der Operation und dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls ab**. Von Bedeutung ist z. B., ob die Kapsel durchbrochen oder die Zahl der befallenen Lymphknoten hoch ist.
Nach radikaler kombinierter Therapie häufen sich Komplikationen.
- R1, R2 Es besteht die Indikation zur Bestrahlung.



3.3 Technik

Perkutane Strahlentherapie

4-Felder-Box-Technik

Linearbeschleuniger → 10 MV-Photonen

ED 1,8–2,0 Gy, GD 50,4/50 Gy

Eventuell kleinvolumige Aufsättigung (R1, R2, LK-Befall, Primärtherapie)

Eventuell Lochbrett in Bauchlage zum Dünndarmschutz

Individualblenden oder Multileaf-Kollimatoren

CT-Planung

Brachytherapie

HDR-Brachytherapie, Iridium-192

Adjuvant kann eine perkutane Strahlentherapie vorgenommen werden.
3 x 5 Gy dosiert auf 0,5 cm Gewebetiefe, 1 x/Woche mit zylindrischen Kunststoffapplikatoren

Primär kann eine perkutane Strahlentherapie erfolgen.
4 x 5 (bis 6 x 6) Gy dosiert auf Serosaoberfläche oder 0,5 cm Gewebetiefe im Bereich der Vagina mittels Intrauterinapplikator sowie Vaginalapplikator, eventuell Ausblockung der Mittelstrukturen bei der Perku-
tantherapie

3.4 Systemische adjuvante Therapie

Weder für endokrin wirkende Substanzen wie Gestagene, Tamoxifen oder GnRH-Analoga, noch für Chemotherapien wurde bei adjuvanter Anwendung ein günstiger Effekt sicher nachgewiesen. Eine mögliche Ausnahme sind die serös papillären Karzinome, wo platinhaltige adjuvante Therapien zur Diskussion stehen.



E. Palliativtherapie

Nicht operable oder nicht bestrahlbare Rezidive sollten primär endokrin behandelt werden. Eine Chemotherapie ist nur dann indiziert, wenn Symptome auftreten oder bei massivem Fortschreiten des Tumors. Zurückhaltung ist deshalb geboten, weil zwar zwei Drittel der Karzinome auf eine Chemotherapie ansprechen, die Ansprechdauer jedoch nur zwischen 3 und 7 Monaten liegt und die mediane Überlebenszeit bei 8 Monaten.

Als Therapeutika sind in erster Linie Gestagene geeignet (100–500 mg Medroxyprogesteronacetat/die/os oder 80–160 mg Megestrolacetat/die/os). Ob sie wirken oder nicht, hängt vom Rezeptorstatus ab. In zweiter Linie kommt Tamoxifen in Frage, in dritter Linie können GnRH-Analoga angewendet werden. Die Ansprechraten liegen jedoch nur bei 10–20 %.

An Zytostatika stehen Platinderivate, Anthrazycline, Ifosfamid und Taxane zur Verfügung. Bei Polychemotherapien betragen die Ansprechraten, je nach Patientenkollektiv, bis zu 70 %, bei Monotherapien zwischen 10 und 50 %. Allerdings ist die Ansprechdauer mit 3–9 Monaten relativ kurz und die Zahl kompletter Remissionen gering.

Es wird empfohlen, die Patientinnen innerhalb von Studien der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zu behandeln.



II. Ovarialkarzinom

A. Allgemein

1. Epidemiologie

In vielen westlichen Ländern ist das Ovarialkarzinom nach Zervix- und Endometri-umkarzinom das dritthäufigste Genitalkarzinom. Von allen gynäkologischen Malignomen hat es die schlechteste Prognose. Die malignen Ovarialtumoren machen etwa 15–20 % aller Genitalkarzinome aus. Die Inzidenz der Ovarialkarzinome wird mit etwa 14 auf 100 000 Frauen angenommen. Es wird oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt: 50 % der Ovarialkarzinome befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium III, 20 % im Stadium IV. Das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt zwischen 58 und 65 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Ovarialtumoren maligne sind, steigt mit dem Alter: Bei Frauen unter 30 Jahren beträgt sie 3 %, bei den 40–50-Jährigen 5–15 % und bei über 50-Jährigen bis zu 35 %.

2. Risikofaktoren

Zwischen einzelnen Ländern und Kontinenten bestehen bei den alterskorrigierten Inzidenzraten für das Ovarialkarzinom beträchtliche Unterschiede. Hohe Inzidenzraten findet man in den hoch entwickelten Industriestaaten Skandinaviens und Westeuropas sowie in den USA. Niedrige Inzidenzraten werden in den Ländern Afrikas und Asiens registriert. Eine Übersicht über die bisher identifizierten Risikofaktoren ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Epidemiologische Risikofaktoren	Geschätztes relatives Risiko
Weibliche Verwandte mit Ovarialkarzinom	3–4
Alter	3
Wohnsitz in Nordamerika, Nordeuropa	2–5
Infertilitätsanamnese	2–5
Nulligravidität	2–3
Höhere Schulbildung oder höheres Einkommen	1,5–3
Peritoneale Talkexposition	1,5–2
Späte Menopause	1,5–2
Frühe Menarche	1,5
Weißer Rasse	1,5
Hysterektomie	0,5–0,7
Einnahme von oralen Kontrazeptiva	0,3–0,5

Über 90 % der Ovarialkarzinome sind sporadische Erkrankungen ohne erkennbaren Erbgang. In diesen Tumoren werden somatische Mutationen in verschiedenen Genen entdeckt. Am häufigsten findet man den vollständigen Verlust eines Allels des p53-Tumorsuppressorgens in Kombination mit einer Mutation im anderen Allel des Gens. Mit einer Häufigkeit von 5 – 25 % ist eine Aktivierung des erb-B2-Onkogens



nachweisbar. Somatische Mutationen wurden in anderen Genen, wie dem Ki-ras-Onkogen oder dem BRCA1-Tumorsuppressorgen jedoch weit seltener entdeckt. Etwa 5 % aller Ovarialkarzinome kommen familiär gehäuft vor. Die Wahrscheinlichkeit, bis zu einem Alter von 70 Jahren an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei Frauen aus Familien mit mindestens zwei erkrankten Verwandten ersten Grades bei ungefähr 50 %. Meist ist das hereditäre Ovarialkarzinom Teil des Mamma- und Ovarialkarzinomsyndroms (Breast and Ovarian Cancer Syndrom, BOC), und zwar mit Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1 (hohe Penetranz) oder BRCA2 (niedrige Penetranz).

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom sind häufig Nulliparae oder haben eine geringe Anzahl von Schwangerschaften in der Vorgeschichte. Frühe Menarche (unter 11 Jahren), späte Menopause (über 55 Jahre) oder eine späte erste Schwangerschaft (über 35 Jahre) sind weitere Risikofaktoren. Infertilität, auch ohne medikamentöse Therapie, ist ebenfalls ein Risikofaktor, zumindest bei den Nulliparae. Wiederholte ovulationsauslösende Maßnahmen mit Gonadotropinen zur Sterilitätstherapie bei infertilen Frauen werden als Risikofaktor diskutiert, die Datenlage ist jedoch unzureichend.

Als protektiv gilt nach klinischen Erfahrungen die Einnahme von Ovulationshemmern. Das relative Risiko für Frauen, die langfristig Ovulationshemmer eingenommen haben, beträgt nach einer Untersuchung der WHO 0,75. Der Schutzeffekt von Ovulationshemmern geht wohl darauf zurück, dass sie den mechanischen Reiz der Follikelruptur und die anschließend notwendige Regeneration des Kapslepitheles unterdrücken.

Neben den genetischen Risikofaktoren können eine Ernährung mit hohem Anteil an tierischem Fett, erhöhter Alkoholkonsum oder verschiedene Umweltfaktoren die Entstehung eines Ovarialkarzinoms begünstigen.

3. Symptome

Im Anfangsstadium eines Ovarialkarzinoms gibt es keine charakteristischen Krankheitszeichen. Die unten genannten Symptome treten oft erst spät auf, oder sie fehlen ganz.

Bei **allen** Ovarialtumoren (ungeachtet der Dignität) sind möglich:

- Unspezifische Unterleibsbeschwerden
- Akutes Abdomen (Stieldrehung, Ruptur)
- Zunahme des Bauchumfanges
- Leichte Schmerzen durch Druck, Bänderzerrung oder inkomplette flüchtige Stieldrehung
- Fremdkörpergefühl
- Blutungsanomalien (Meno-/Metrorrhagien)
- Dysmenorrhö



Bei **malignen** Tumoren sind zusätzlich möglich:

- Anämie, Kachexie
- Fieber, Leukozytose (durch Tumorzerfall)
- Aszites, Pleuraerguss
- Subileus, Ileus, Völlegefühl
- Blutungen in der Postmenopause
- Amenorrhö/Virilisierung bei androgenbildenden Tumoren
- Dauerblutungen bei östrogenbildenden Tumoren, glandulär-zystische Hyperplasie
- Gewichtsabnahme oder -zunahme (bei Aszites)

4. Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensraten schwanken in Abhängigkeit vom jeweiligen Primärbefund, vom Differenzierungsgrad, vom histologischen Typ, von den postoperativen Tumorresten und der First-Line-Therapie.

Insgesamt liegen die 5-Jahres-Überlebensraten aller Tumorstadien nach Literaturangaben derzeit zwischen 41,6 und 55 %.

Stadienbezogene Prognose

5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) in **Abhängigkeit vom Tumorstadium** (FIGO-Stage) bei Ovarialkarzinomen (n = 2942)

Stadium	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	IV	insges.
5-JÜR	86,9	71,3	79,2	66,6	55,1	57,0	41,1	24,9	23,4	11,1	41,6

5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) **in Abhängigkeit vom histologischen Typ** (FIGO-Stadium III und IV, n = 1819)

Histolog. Typ	Serös	Muzinös	Endometrioid	Klarzellig	Gemischt	Undifferenziert
5-JÜR (%)	23,8	24,6	22,9	10,5	24,4	13,9

5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) **in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest** (n = 1059)

Tumorrest	Mikroskopisch negativ	Makroskopisch negativ	< 2, cm	> 2 cm
5-JÜR (%)	56,5	38,2	32,5	13,1

5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) **in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen** (n = 2891)

Alter der Patientinnen	15–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80+
5-JÜR (%)	76,1	61,8	49,8	43,7	34,3	27,1	18,1



B. Pathologie

1. Histologie und Grading

Ovarialtumoren werden in epitheliale und nichtepitheliale Tumoren eingeteilt.

Epitheliale Tumoren

Zu den epithelialen Tumoren zählen gutartige Tumoren, low-malignant-potential-Tumoren (LMP-Tumoren oder Borderline-Tumoren mit zwar vorhandenem, aber relativ niedrigem Malignisierungspotential) sowie maligne Tumoren, eingeteilt in „low risk“ und „high risk“:

Seröse Tumoren	Gutartige Zystadenome und Zystadenofibrome LMP-Zystadenome und Zystadenofibrome Zystadenokarzinome
Muzinöse Tumoren	Gutartige Zystadenome und Zystadenofibrome LMP-Zystadenome und Zystadenofibrome Zystadenokarzinome
Endometrioiden Tumoren	Gutartige Zystadenome und Zystadenofibrome LMP-Tumoren Endometrioiden Adenokarzinome/ Adenoakanthome, Endometrioiden Stromasarkome, Mesodermale (Müller-)Mischtumoren (homolog oder heterolog)
Gemischte epitheliale Tumoren	Gutartige, LMP- sowie maligne Tumoren
Brenner-Tumoren	Gutartige, LMP- sowie maligne Tumoren
Hellzellige (mesonephroide) Tumoren	Gutartige Adenofibrome, LMP-Tumoren
Undifferenzierte Karzinome	
Unklassifizierbare epitheliale Tumoren	

Nichtepitheliale Tumoren

Keimstrang-Stroma-Tumoren:

Granulosa-Stromazelltumoren	Granulosazelltumoren Thekome, Fibrome
Androblastome (Sertoli-Leydig-Zelltumoren)	Hochdifferenzierte Androblastome Sarkomatoide Formen
Gynandroblastome	
Unklassifizierbare Tumoren	
Lipid(Lipoid)zelltumoren	



Keimzelltumoren

Dysgerminome

Endodermale Sinustumoren (Dottersacktumoren)

Embryonale Karzinome

Polyembryom

Chorionkarzinom

Teratome

Reife Teratome (solid, zystisch, z. B. Dermoid)

Unreife Teratome

Monodermale Teratome (z. B. maligne Struma ovarii, Karzinoid)

Gonadoblastome

Reine Gonadoblastome

Gemischte Gonadoblastome mit Dysgerminomen oder anderen Keimzelltumoren

Bindegewebstumoren

Nicht ovarspezifisch: Fibrome, Sarkome

Unklassifizierbare Tumoren

Sekundäre (metastatische) Tumoren

Aus Gastrointestinaltrakt (Krukenberg-Tumor), Mamma, Corpus uteri

Grading

G1: Gut differenziert

G2: Mäßig differenziert

G3: Schlecht differenziert, undifferenziert

2. Ausbreitung und Metastasierung

Am wichtigsten ist die intraperitoneale Ausbreitung. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt entlang den Ovarialgefäßen und den paraaortalen Lymphknoten, über die Plica lata zu den pelvinen Lymphknoten und (selten) entlang dem Ligamentum rotundum zu den inguinalen Lymphknoten.

Die hämatogene Ausbreitung ist von untergeordneter Bedeutung.

3. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung richtet sich nach den Befunden bei der Erstoperation und wird dann klinisch verbindlich, wenn die Ergebnisse von zytologischer und histologischer Untersuchung vorliegen (pT).



UICC	FIGO	Kriterien
T1	I	Begrenzt auf Ovar(ien)
T1a	Ia	Einseitig; Kapsel intakt, Oberfläche frei
T1b	Ib	Beidseitig; Kapsel intakt, Oberfläche frei
T1c	Ic	Kapselruptur; Tumor an Oberfläche; Aszites oder Peritoneallavage positiv
T2	II	Ausbreitung im Becken
T2a	IIa	Beteiligung von Uterus und/oder Tube(n)
T2b	IIb	Weitere Lokalisation im Becken
T2c	IIc	Maligne Zellen in Aszites oder Peritoneallavage
T3	III	Ausbreitung über Beckengrenzen hinaus
		Peritonealmetastasen und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIa	Mikroskopische Peritonealmetastasen
T3b	IIIb	Makroskopische Peritonealmetastasen (< 2 cm)
T3c	IIIc	Peritonealmetastase(n) > 2 cm und/oder Lymphknotenbefall (regionär)
M1	IV	Fernmetastasen (ausgenommen Peritonealmetastasen)

FIGO- und UICC-Klassifikation

Ergänzende UICC-Merkmale

N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Regionäre Lymphknoten nicht befallen
N1	Regionäre Lymphknoten befallen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden



C. Diagnostik

Bisher existieren keine sicheren Methoden, die als Screening zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms dienen können. Die Früherkennung beschränkt sich zur Zeit auf regelmäßige gynäkologische Kontrollen und eventuell eine Vaginalsonographie. Jeder unklare Befund in der Umgebung des Uterus bedarf der Abklärung. Verdachtshinweise können ein fraglicher oder eindeutiger Tastbefund im Adnexbereich oder ein unklarer Tastbefund im Unterbauch und/oder der Nachweis von Aszites sein.

1. Basisuntersuchungen

Etwa 20% aller Ovarialmalignome sind Metastasen anderer Primärtumoren, deshalb müssen präoperativ Erkrankungen anderer Organe (Mamma, Gastrointestinaltrakt, Endometrium) ausgeschlossen werden.

Um zu klären, ob ein Ovarialtumor vorliegt oder nicht (Differentialdiagnose), sollten folgende Schritte unternommen werden:

- Gynäkologische Untersuchung/Palpation
- Zytologische Untersuchung
- Abrasio (bei Blutungen, Verdacht auf Granulosazelltumor)
- Eventuell Schwangerschaftstest
- Eventuell Hormondiagnostik
- Blutbild, BSG, CA 125
- Bei negativem CA125 und bei Verdacht auf muzinösen Ovarialtumor ist eine Bestimmung von CA 72-4 angezeigt.

Notwendige apparative Diagnostik:

- Transvaginale Sonographie
- Abdominale Sonographie
- Röntgen-Thorax

2. Ergänzende Untersuchungen

Im Einzelfall nützlich:

- iv. Urogramm oder MR-Urographie
- Aszitespunktion
- Kolonkontrasteinlauf
- Gastroskopie, Koloskopie
- Zystoskopie, Rektoskopie (präoperativ bei Verdacht auf Infiltration)

Nur bei gezielter Indikation:

- Kernspintomographie des Beckens (zur Abklärung anatomischer Normvarianten, zur Differentialdiagnose einer Endometriose)
- Kernspintomographie der Leber (bei unklarem Ultraschallbefund)



- CT von Abdomen/Becken (bei sonographisch nicht weiter festlegbarer abdomineller Metastasierung)
- CT des Thorax (zur Abklärung eines Röntgenbefundes)

Sollte sich der Verdacht auf einen Ovarialtumor erhärten, prüft man ihn auf seine Dignität. Anzeichen für Gutartigkeit sind, wenn er bei der klinischen Untersuchung einseitig und gut beweglich ist, eine glatte Oberfläche und einheitliche Konsistenz hat, der Douglasraum frei ist und kein Aszites vorliegt. Günstig ist ferner, wenn sonographisch Einkammerigkeit, Homogenität, glatte Wände, scharfe Begrenzung und Hinweise auf ein Dermoid festgestellt werden.

Bösartigkeit liegt eher vor bei doppelseitigen Befunden, wenn sich Tastbefunde im Douglasraum, eventuell mit eingeschränkter Beweglichkeit, ergeben oder wenn die Geschwulst eine derbe, unregelmäßige Konsistenz mit höckeriger Oberfläche aufweist. Ebenso ist der Verdacht auf Bösartigkeit begründet, wenn sonographisch eine mehrkammerige inhomogene Gewebsneubildung mit unscharfer Begrenzung und Aszites festgestellt wird.

Bei Verdacht auf Malignität oder bei unklaren Befunden sowie zur Ermittlung der Tumorausdehnung sind weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich.

3. Prätherapeutische Maßnahmen/ Operationsvorbereitung

Weil sich das Ausmaß der Operation nicht immer vorhersagen lässt, ist es wichtig, die Patientin vorher gründlich auf ihre Belastbarkeit und Operabilität zu untersuchen. Kernpunkte sind:

- Beurteilung des Allgemeinzustandes
- Herz- und Lungenuntersuchung
- Prüfung der Leber- und Nierenfunktion
- Beachtung chronischer Erkrankungen (Diabetes, Thrombose)
- Übliche Laboruntersuchungen, eventuell Bereitstellung von Blutkonserven
- Orthograde Darmspülung oder Klean-Prep (da möglicherweise Eingriff am Darm)
- Eventuell präoperatives interdisziplinäres Konsil zur Oberbauchchirurgie



D. Therapie

Grundsätzlich sollte jeder Ovarialtumor operativ entfernt werden. Das Ausmaß des Eingriffs wird durch Dignität und Ausdehnung des Tumors sowie das Alter der Patientin bestimmt. Die Prognose hängt jedoch ganz entscheidend von der Radikalität der Erstoperation ab, weshalb das Ziel eine möglichst komplette Entfernung aller Tumorherde sein sollte.

Bestehen präoperativ Unklarheiten, kann zunächst eine diagnostische Laparoskopie vorgenommen werden. Bei großen Tumoren sowie bei möglicher Malignität ist ein Längsschnitt zwingend (Erweiterung nach kranial um den Nabel herum). Erweist sich der Tumor als bösartig, ist es vor Beginn einer adäquaten Behandlung erforderlich, seine Ausbreitung exakt zu ermitteln.

Probleme bei der Wahl der Folgetherapien entstehen dadurch, dass die Karzinomausbreitung, die maligne Potenz der Tumoren sowie oft auch die histologische Beschaffenheit innerhalb des einzelnen Tumors sehr unterschiedlich sind.

1. Operation

1.1 Sicherung der Malignität und Staging

Die primäre chirurgische Intervention beim Ovarialkarzinom hat folgende Ziele:

- Feststellung der Diagnose
- Genaues Festlegen der Tumorausbreitung (intraoperatives Staging)
- Maximale zytoreduktive Chirurgie

Die individuelle Tumorausbreitung ist sehr sorgfältig zu ermitteln. Denn davon hängt nicht nur das operative Procedere ab, sondern die definitive Bilanz des Staging bestimmt zusammen mit den histologischen und zytologischen Befunden die postoperative Therapie.

Chirurgisches Staging:

- Lokalbefund: Ist der Tumor einseitig oder doppelseitig?
- Tumoroberfläche: Ist die Kapsel intakt oder durchbrochen?
- Tumorbeweglichkeit: Besteht Adhärenz oder Infiltration benachbarter Strukturen?
- Besteht makroskopischer Befall anderer Organe oder Strukturen, z.B. Leber, Zwerchfell oder Darm (Revision der Bauchhöhle)?
- Ist im Intestinaltrakt ein Ileus zu befürchten?
- Wie ist das Netz beschaffen?
- Bei Verdacht auf makroskopischen Peritonealbefall sind gezielte Biopsien vorzunehmen.
- Es sollte eine Revision pelviner und paraaortaler Lymphknoten erfolgen.
- Indiziert ist ferner eine Entnahme von Aszites zur zytologischen Untersuchung oder eine Peritonealspülung, falls kein Aszites vorhanden ist.



Schema eines Operationsberichtes bei malignen Ovarialtumoren

Längsschnitt	Parietales Peritoneum Abdominalflüssigkeit – Zytologie
Kleines Becken	Ovarien Uterus Ligg. lata, Ligg. Sacrouterina Douglas-Raum, Blase Beckenwände Rektum, Sigma
Oberbauch	Zwerchfellkuppeln Leberkapsel Leber Leberhilus, Omentum minus Milz
Darm	Netz-Resektion Kolon Appendix Dünndarm Mesenterium
Retroperitoneum	Nierenlager Paraaortale Region

Größe der einzelnen Tumoren in Zentimetern

Was wurde entfernt?

Was blieb zurück?

Wenn makroskopisch keine intraabdominelle Streuung erkennbar ist, muss nach einer okkulten Tumorzellkontamination gesucht werden. Mit einer Lavage von Douglasraum, parakolischen Rinnen und subphrenisch lässt sich ermitteln, ob Peritoneum oder Abdominalorgane okkult befallen sind. Dazu eignen sich Biopsien von Blasen- und Douglasperitoneum, vom Ligamentum sacrouterinum, vom Netz – wenn nicht abgesetzt – und vom Peritoneum der vorderen Bauchwand, außerdem Biopsien von Leber und Diaphragma. Eventuell sollten auch zytologische Abstriche von Zwerchfell und Leberoberfläche gemacht werden.

1.2 Partiiell organerhaltende Operation mit Sonderfällen

Wenn sich junge Frauen mit einseitigem Ovarialtumor noch Kinder wünschen, stellt sich die Frage, ob sich die Fertilität erhalten lässt. Günstig ist, dass bei jungen Frauen die Low-risk-Tumoren dominieren, speziell auch solche, die hauptsächlich einseitig auftreten.

Operatives Vorgehen:

- Hohes Absetzen der befallenen Adnexe
- Genaues intraoperatives Staging



- Wenn sich bei der Schnellschnittuntersuchung Malignität ergibt, ist eine Omentektomie sowie eine pelvine Lymphonodektomie auf der erkrankten Seite (oder besser beidseits) zu empfehlen, eventuell auch eine paraaortale Lymphonodektomie oder Sampling.

Nach der partiell organerhaltenden Operation sollten folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Es sollte histologisch gesichert sein, dass der Tumor nur einseitig auftritt.
- Das Abradat muss unauffällig sein.
- Der Tumor sollte vollständig entfernt worden sein.
- Das Stadium pT1a sollte histologisch gesichert sein, die Kapsel intakt, die Umgebung frei und die Peritoneallavage ohne Befund; Biopsien und Abstriche sollten unauffällig sein.
- Es dürfen keine Tumoreinbrüche in Lymph- oder Blutgefäße stattgefunden haben.
- Günstige Tumortypen sind:
 - LMP-(Borderline-)Tumor
 - Epitheliales Karzinom G1
 - Malignes rein solides Teratom G1

Vorbehalte ergeben sich bei Dysgerminomen, Granulosazelltumoren und Dottersacktumoren. Diese erfordern eventuell eine zusätzliche Chemotherapie.

Gelegentlich ist eine erneute Laparotomie als Ergänzung der Operation erforderlich. Eine erhöhte Radikalität ist dann unumgänglich, wenn sich herausstellt, dass die oben genannten Voraussetzungen nicht gegeben waren. Nach Erfüllung des Kinderwunsches sollte das zurückgelassene Ovar entfernt und die Bauchhöhle nochmals exploriert werden.

1.3 Fortgeschrittene, potentiell operable Tumoren (Stadium >Ib)

Sofern der Allgemeinzustand der Patientin und technische Gegebenheiten einen größeren Eingriff zulassen, sollte mit dem Ziel, den Tumor makroskopisch zu entfernen, wie folgt vorgegangen werden:

- Längsschnittlaparotomie, zytologische Untersuchung, Probenentnahme am Peritoneum
- Hysterektomie, bilaterale Adnektomie, infrakolische Omentektomie, eventuell Appendektomie
- Pelvine Peritonektomie
- Abdominale Peritonektomie (einschließlich des Teils am Diaphragma)/ Resektion von Tumoren, die größer als 1 cm sind.
- Resektion des Omentum minus oder Darmresektion (möglichst ohne Anus praeter), falls es dadurch möglich ist, den Tumorrest auf weniger als 1 cm zu verkleinern.
- Misst der intraabdominale Tumor weniger als 1 cm, ist eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie indiziert.
- Im Stadium FIGO IV und falls der Tumorrest kleiner als 1 cm und gut erreichbar ist, empfiehlt sich eine radikale Operation wie im Stadium FIGO III.



1.4 Potentiell inoperable Tumoren (mit der Nachbarschaft verbackene Tumoren, multipler Befall des Abdomens parietal oder viszeral)

Ziel ist die Verkleinerung der Tumormasse bis auf Reste von maximal 1 cm Größe (optimale Zytoreduktion), denn dadurch ist eine bessere Effizienz der Folgetherapien gewährleistet. Ist eine Operation praktikabel, kann – bei karzinomfreiem Oberbauch – die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erwogen werden. Dabei ist die exakte Dokumentation des Restbefundes zu fordern sowie unbedingt auf Durchgängigkeit des Intestinaltraktes (Ileus) zu prüfen. Tumorreduktion und Lymphonodektomie sind nicht mehr gerechtfertigt, wenn nur wenig Tumor entfernt werden kann (wenn der Rest größer als 1 cm ist), wenn verbackene oder nicht entfernbare Absiedlungen im Oberbauch vorhanden sind (in Diaphragma, Leber oder Querkolon) oder wenn große Anteile des Intestinaltraktes oder Mesenteriums befallen sind.

Einteilungskriterien des postoperativen Resttumors:

1. Kein Hinweis auf Tumor (Biopsien und Zytologie negativ)
2. Ausschließlich retroperitoneale Ausbreitung (histologische Sicherung, Zahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten)
3. Minimal (nur histologisch festgestellt)
4. Makroskopischer Resttumor
 - 4.1 Begrenzt: isolierte Knoten (nicht mehr als 10) mit freiem Zwischenraum
 - a) Kein Knoten über 5 mm Durchmesser
 - b) Kein Knoten über 20 mm Durchmesser
 - c) Knoten über 20 mm Durchmesser
 - 4.2 Diffus: ohne freien Zwischenraum und/oder über 10 Knoten
 - a) Kein Knoten über 5 mm Durchmesser
 - b) Kein Knoten über 20 mm Durchmesser
 - c) Knoten über 20 mm Durchmesser
5. Tiefe Lebermetastase/Abdominalwandmetastase/extraabdominale Metastasierung

Histologisch gesicherte, retroperitoneale Lymphknotenmetastasen müssen zusätzlich angegeben werden.

1.5 Intervall- oder Interventionslaparotomie

Die Intervall- oder Interventionslaparotomie wird nach Primäroperation mit verbliebenem Tumorrest vorgenommen, wenn dieser deutlich auf die postoperative Chemotherapie anspricht. Lässt sich eine Tumorreduktion erreichen, bessert das gelegentlich die Prognose der Patientin.

1.6 Rezidivoperationen

Die Rezidivoperation erfolgt bei Auftreten eines klinisch fassbaren Rezidivtumors. Lässt sich der Tumor verkleinern, verlängert sich oft die Überlebenszeit der Patientinnen. Die Rezidivoperation sollte lediglich beim Spätrezidiv vorgenommen wer-



den, wenn also das rezidivfreie Intervall länger als 12 Monate beträgt. Bei Patientinnen mit Frührezidiv – bei denen das rezidivfreie Intervall weniger als 12 Monate gedauert hat – ist die Aussicht auf eine operative Verkleinerung des Tumors und damit eine sinnvolle konsekutive Therapie gering.

Unklare Ergebnisse

Bei unklarer Dignität wird nur der Tumor entfernt, bei entsprechendem histologischem Ergebnis ist eventuell eine erneute Laparotomie erforderlich.

2. Chemotherapie

Epitheliale Ovarialkarzinome sind chemosensible Tumoren. Bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom bildet deshalb die medikamentöse Behandlung neben der Operation den zweiten Eckpfeiler der Primärtherapie.

2.1 Adjuvante Chemotherapie im Stadium I

Low-risk-Tumoren (Stadium Ia/Ib G1): Patientinnen mit einem hochdifferenzierten Ovarialkarzinom der Stadien Ia und Ib (FIGO) profitieren nur wenig von einer adjuvanten Chemotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach adäquatem Staging und chirurgischer Primärtherapie bei über 90 %.

Tumoren in Stadien höher als Ia/Ib G1: Nahezu alle anderen Patientinnen profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie, und zwar steigen die Überlebensraten um etwa 7 %. Dabei ist ein unzureichendes Staging durch eine adjuvante Therapie nicht kompensierbar. Als Substanz der Wahl gilt Platin (Carboplatin AUC 5, 4–6 Zyklen). Der Stellenwert einer Kombinationstherapie (Carboplatin/Paclitaxel) wird derzeit geprüft.

2.2 Primärtherapie der Stadien II – IV

Die primäre Chemotherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom der Stadien II-IV sollte Platin enthalten.

Cisplatin und Carboplatin sind als Einzelsubstanzen oder in Kombination mit Paclitaxel in der Primärbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms gleich wirksam, wobei Carboplatin ein günstigeres Toxizitätsprofil besitzt. Die Steigerung der Dosisintensität von Platin bis zum Faktor 2 hat keinen erkennbaren Vorteil verglichen mit der Standarddosis von Cisplatin 75 mg/m² oder Carboplatin AUC 5, jeweils im Abstand von 3 Wochen appliziert. Vorteile einer weiteren Dosissteigerung in der Primärtherapie – eine Steigerung um mehr als das Doppelte entspricht einer Hochdosistherapie – waren bisher nicht nachzuweisen.

Die Kombination von Platin und Paclitaxel ist der Kombination von Platin und Cyclophosphamid überlegen und stellt derzeit den Standard der Primärtherapie dar.

Die Behandlungsdauer sollte 6 Zyklen nicht unterschreiten, eine längere Behandlung hatte bisher keinen Vorteil. Wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils ist Carboplatin/Paclitaxel die bevorzugte Kombination. Die Integration eines Anthrazyklins oder von Gemcitabine als dritte Substanz in die Kombination Carboplatin/



Paclitaxel könnte möglicherweise die Effektivität der Primärtherapie steigern und wird deshalb zur Zeit in Studien untersucht.

Chemotherapieregime

Carboplatin/Taxol (Standard):

Tag 1: Carboplatin/AUC5, i.v. }
 Paclitaxel 175 mg/m², i.v. } Wiederholung alle 21 Tage

In begründeten Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit):

Tag 1: Carboplatin AUC5, i.v., Wiederholung alle 21 Tage

2.3 Konsolidierungstherapie/Erhaltungstherapie

Zum heutigen Zeitpunkt existiert keine Therapie, die man anwenden könnte, um das progressionsfreie oder Gesamtüberleben zu verbessern, wenn nach Abschluss der Primärtherapie mit 6 Zyklen Platin/Paclitaxel eine Remission erreicht ist.

Eine Chemotherapie als Erhaltungstherapie ist wegen ihrer Toxizität auf Dauer nicht konsequent anwendbar und abgesehen davon wegen der fehlenden Effektivität auch nicht sinnvoll.

2.4 Chemotherapie bei Progression oder Rezidiv

Zum Nutzen einer medikamentösen Behandlung bei progredienten oder rezidivierenden Borderline-Tumoren liegen bislang keine systematischen Daten vor. Die Entscheidung für eine Therapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Situation fallen.

Obwohl sich die Ergebnisse der Primärbehandlung deutlich gebessert haben, wird dennoch die Mehrzahl der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ein Rezidiv erleiden.

Ein Rezidiv, das auf einen platinresistenten Tumor zurückgeht, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf Platin ansprechen. Platinresistent sind solche Tumoren, die in der Primärbehandlung auf platinhaltige Substanzen ansprechen und bei denen das rezidivfreie Intervall nach Beendigung der Primärtherapie mindestens 6 Monate beträgt. Je länger es dauert, bis ein Rezidiv auftritt, um so höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es ebenfalls auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht.

Bei einem Rezidiv, das von einem platinresistenten Tumor stammt, wird eine erneute platinhaltige Therapie ebenfalls nichts nützen. Platinresistente Tumoren sprechen entweder nicht auf eine platinhaltige Primärtherapie an, oder es kommt noch währenddessen zu einer Progression, oder sie schrumpfen zwar, aber das rezidivfreie Intervall nach Abschluss der Primärtherapie ist kürzer als 6 Monate. Monotherapien mit unterschiedlichen Substanzen, z. B. Etoposid, Paclitaxel, Topotecan, liposomales Doxorubicin, Gemcitabine oder Treosulfan, haben Ansprechraten bis zu 20%. Kombinationstherapien erreichen keine besseren Ergebnisse. Patientinnen, die in der Primärtherapie kein Taxan bekommen haben, sollten bei Progression oder Rezidiv bevorzugt eine Monotherapie mit dieser Substanz erhalten.

Bei Auftreten eines Rezidivs gibt es üblicherweise keine kurative Therapie, daher sollte man nicht nur eine Induktion der Remission anstreben, sondern vor allem

Rezidivtherapie



auch eine gute Lebensqualität. Gerade bei den platinresistenten Patientinnen stellt das Nebenwirkungsspektrum einen bedeutenden Faktor bei der Entscheidung für oder gegen eine Second-line-Therapie dar, weil bei ihnen die Ansprechraten niedrig sind und die Prognose ungünstig ist.

Gelegentlich besteht bei Rezidiven die Indikation zur palliativen intraperitonealen Lokalthherapie von Aszites oder malignen Pleuraergüssen. Dazu eignet sich die Instillation von Mitoxantron.

3. Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie in kurativer Absicht wird beim Ovarialkarzinom derzeit selten eingesetzt, obwohl viele Daten ihren Stellenwert belegen.

Eine Möglichkeit stellt die adjuvante Bestrahlung des gesamten Abdomens für Patientinnen mit nur mikroskopischem Resttumor im Oberbauch dar, aber auch Patientinnen mit Residuen im Oberbauch, die kleiner sind als 1 cm, haben eine reelle Chance auf Heilung. Zumindest bei Patientinnen, bei denen eine Chemotherapie ernsthaft kontraindiziert ist oder die eine Chemotherapie ablehnen, muss an diese Alternative gedacht werden.

Zur Behandlung gehören eine Ganzabdomenbestrahlung mit 25–28 Gy und anschließend eine Aufsättigung der Beckenregion mit 45–50 Gy.

Unklar ist der Stellenwert der Strahlentherapie in Kombination mit Zytostatika.

Vor allem Patientinnen in gutem Allgemeinzustand und mit umschriebenen Tumoren profitieren von einer Strahlentherapie mit palliativer Zielsetzung. Hohe Einzelfraktionen können Symptome wie Schmerzen oder Blutung lindern.

4. Hormontherapie

Bisher gibt es keine individuelle, selektive Indikation für eine Hormontherapie, weder auf der Basis von Hormonrezeptoren noch auf der Basis der histologischen Typisierung.

Eine mögliche Indikation ergibt sich aus dem Aspekt der „Ultima ratio“, wenn andere Maßnahmen unwirksam sind. Hier können Tamoxifen, Gestagene und GnRh-Analoga zum Einsatz kommen.

5. Therapiekontrolle

5.1 Staging

Ein Therapie-Effekt, bestätigt durch klinische Verlaufskontrolle und durch Nachweis der Markerexpression, kann in Abständen von 2 bis 3 Monaten mit Schnittbildverfahren abgesichert werden.

Ist nach 3 bis 6 Therapiezyklen mit Palpation, Ultraschall, CT oder Bestimmung der Tumormarker noch keine Remission nachweisbar, sollte die Initialtherapie abgesetzt werden.

5.2 Second-Look-Operation

Als fester und geplanter Bestandteil der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms ist die Second-Look-Operation nicht mehr zu empfehlen, sondern sie sollte nur in klinisch prospektiven Therapiestudien vorgenommen werden.



E. Nichtepitheliale Ovarialtumoren

1. Maligne Keimzelltumoren

Ein sorgfältiges chirurgisches Staging vorausgesetzt, ist im Stadium I die einseitige Adnexektomie und Erhaltung der Fertilität möglich.

Bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung gilt dies auch für Tumoren in fortgeschrittenen Stadien.

Mit Ausnahme von reinen Dysgerminomen im Stadium Ia sowie malignen Teratomen im Stadium Ia und Differenzierungsgrad 1 ist eine postoperative Chemotherapie indiziert.

Zur Chemotherapie muss in jedem Fall eine platinhaltige Substanz gehören.

Die Kombination von Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (PEB-Schema) ist derzeit als die Therapie der Wahl anzusehen.

Ogleich die Zahl der Therapiezyklen nicht eindeutig festgelegt ist, erscheinen zur adjuvanten Behandlung im Stadium I oder nach makroskopisch kompletter Tumorentfernung 3 Zyklen ausreichend.

Bei Tumorpersistenz oder Rezidiv nach primärer platinhaltiger Chemotherapie ist bei 40 % der Patientinnen durch die VAC-Therapie (Vincristin, Actinomycin, Cyclophosphamid) noch eine Heilung möglich.

2. Sonderfälle

Klarzelliges Karzinom

Klarzellige Karzinome treten gehäuft als lokal im kleinen Becken wachsende Tumoren auf, seltener sind sie diffus peritoneal ausgedehnt. Die klarzelligen Tumoren sind nicht selten mit einer Endometriose vergesellschaftet und nur bei 1 % der Patientinnen doppelseitig. Rupturen während der Operation sind häufig, wobei es dann im weiteren Krankheitsverlauf oft zu einem ausgedehnten peritonealen Rezidiv kommt. Die klarzelligen Karzinome sind im Allgemeinen refraktär gegen eine platinhaltige Chemotherapie.

Granulosazelltumor

Allgemeines

Granulosazelltumoren sind prognostisch günstige Geschwulste mit malignem Potential. Mit einer Inzidenz von 0,7 pro 100 000 Frauen stellen sie etwa 5 % der malignen Ovarialtumoren. Im Unterschied zu den typischen invasiven Ovarialkarzinomen befinden sie sich bei der Diagnose häufiger im Stadium I. Man unterscheidet adulte Granulosazelltumoren, die ab dem 3. bis 4. Lebensjahrzehnt auftreten, und die sehr viel selteneren juvenilen Formen in den ersten 2 Dekaden. Für beide Subtypen betragen die 10-Jahres-Überlebensraten mehr als 90 %. Spätrezidive sind beim adulten Typ allerdings nicht selten.

Diagnostik

Bei etwa 80 % der Patientinnen sind endokrine Symptome zu beobachten, meist Zeichen einer Östrogenwirkung. Granulosazelltumoren sind zu 95 % einseitig, wachsen als große Tumoren und haben im Allgemeinen keine miliare peritoneale



Metastasierung. Neben den konventionellen Hormonparametern ist Inhibin ein sensitiver Serum-Marker. Wegen der aufwendigen Bestimmung ist jedoch der Labortest nur selten verfügbar.

Prognosefaktoren

Als prognostisch ungünstig gelten ein fortgeschrittenes Stadium, eine Ruptur, ein schlechter Differenzierungsgrad, eine hohe Mitosefrequenz, ein Alter über 40 Jahre und eine Tumorgöße von über 15 cm. Von besonderer prognostischer Bedeutung ist der Lymphknotenstatus.

Therapie

Es ist eine vollständige Entfernung des Tumors anzustreben. Während bei jungen Frauen die Fertilität bei der Operation erhalten werden kann, sollte bei älteren Patientinnen wegen eines häufig simultan auftretenden Endometriumkarzinoms der Uterus entfernt werden. Auch eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ist notwendig.

Die Chemotherapie erfolgt bei ovarübergreifender Ausbreitung in Anlehnung an das Vorgehen bei Ovarialkarzinomen. Neben den Standardsubstanzen können Kombinationen gewählt werden, wie sie auch bei der Behandlung von Keimzelltumoren zum Einsatz kommen, z. B. Cisplatin, Vinblastin, Etoposid oder Bleomycin. Da Granulosazelltumoren strahlensensibel sind, kann in Einzelfällen auch die Strahlentherapie erwogen werden.

Maligner mesodermaler (Müller-)Mischtumor

Dieser Tumortyp wird in der WHO-Klassifikation als Sondertyp des endometroiden Ovarialkarzinoms eingeordnet. Die Tumoren treten vorwiegend in der Postmenopause auf und werden meist erst im weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Zur Behandlung dieser prognostisch ungünstigen Malignome werden nach der Operation Ifosamid und Platinkombinationen (eventuell in Verbindung mit einem Anthrazyklin) empfohlen. Wie im Endometrium kennt man auch im Ovar Adenosarkome, maligne mesodermale Mischtumoren (Müller-Mischtumoren) und primäre, reine Sarkome.

F. Tubenkarzinom

Primäre Tubenkarzinome sind selten: Sie stellen nur 0,1–0,4 % aller bösartigen Erkrankungen des weiblichen Genitales. Metastatische Tumoren der Tuben, die z. B. auf ein Ovarial-, Endometrium- oder Mammakarzinom zurückgehen, sind weitaus häufiger. Es überwiegen die Adenokarzinome. Sie entwickeln sich zu 80 % unilateral und gehen häufiger vom ampullären als vom isthmischen Teil der Tube aus.

Histologie

Histologisch werden das gut differenzierte bis mäßig differenzierte papilläre Adenokarzinom und die undifferenzierte solid-anaplastische Form unterschieden.

Ausbreitung

Wie beim Ovarialkarzinom kommt es zu einer raschen intraabdominellen und lymphogenen Disseminierung, mit frühzeitigem Durchbruch der Tubenwand und



Übergang auf das Peritoneum. Die lymphogene Aussaat erfolgt in die regionalen Lymphknoten, die Ovarien, den Uterus und die Vagina sowie schließlich in Blase und Darm. Zur hämatogenen Metastasierung kommt es vergleichsweise spät.

Symptome

Die Symptomarmut und der oft unauffällige Palpationsbefund im frühen Stadium lenken kaum den Verdacht auf ein Tubenkarzinom. Selten ist die Tube isoliert als teigig und verdickt zu tasten. Durch die frühzeitige Verklebung der Fimbrienenenden kann eine Hydro- oder Hämatosalpinx vorgetäuscht werden. Da akute oder subakute Adnexitiden im fortgeschrittenen Alter selten sind, sollte ein solcher Befund den Verdacht auf ein Karzinom lenken. Bei Karzinomdurchbruch ist eventuell ein Konglomerattumor tastbar. Der frühzeitige Befall des Peritoneums führt zwar zur Symptomatik eines Subileus; weil jedoch ein Tubenkarzinom so selten ist, wird es differentialdiagnostisch kaum in Erwägung gezogen.

Diagnostik

Die apparative Diagnostik stützt sich auf Ultraschall, CT und Laparoskopie. Das Karzinom wird jedoch häufig erst (zufällig) intraoperativ entdeckt. Z. B. finden sich bei Eröffnung einer Pyo- oder Hydrosalpinx Tumormassen von papillärem Charakter sowie ein Durchbruch der Tubenwand und Übergang auf das Peritoneum.

Therapie

Wegen der kleinen Fallzahlen sind bei diesem seltenen Karzinom einheitliche Richtlinien schwierig zu erstellen.

Das intraoperative Staging ist ähnlich wie beim Ovarialkarzinom, ebenso die Therapie, denn meist wird eine Kombination von Chirurgie und Zytostatika gewählt.

G. Studien

Derzeit behandelt man mehr als 20 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und dessen Rezidiven deutschlandweit innerhalb von Studienprotokollen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), Studiengruppe Ovarialkarzinom. Die derzeit aktuellen Protokolle gliedern sich in First-Line- und Second-Line-Therapie.

Regionales Studienleitzentrum: Prof. Dr. med. D. Wallwiener, PD Dr. med. J. Huber, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen, Tel. Studienzentrale 07071-2980776, Fax 07071-295447, e-mail: ufk.studienzentrale@med.uni-tuebingen.de.

Aktuelle Studienprotokolle, Leitlinien der Organkommission AGO Ovar und teilnehmende Zentren sind abrufbar über die Homepage der Studiengruppe Ovar der AGO unter: www.ago-ovar.de



III. Zervixkarzinom

A. Allgemein

1. Epidemiologie und Früherkennung

Das Zervixkarzinom ist seltener geworden und mittlerweile nicht mehr das häufigste Genitalkarzinom. Die Inzidenz ist in westlichen Ländern dank Vorsorgeprogrammen deutlich gesunken, und zwar in Deutschland auf 15 pro 100 000 Frauen. Bei dieser Inzidenzrate muss man mit etwa 6 000 Neuerkrankungen und 2 000 karzinombedingten Todesfällen pro Jahr in Deutschland rechnen.

Das Besondere am Zervixkarzinom besteht darin, dass es sich sehr gut im Frühstadium erkennen lässt.

Mit Aufnahme der vita sexualis, spätestens jedoch ab dem 20. Lebensjahr, wird die jährliche Vorsorgeuntersuchung empfohlen, mit Inspektion, Palpation, Kolposkopie und Zytologie. 80–90 % aller Präkanzerosen lassen sich hierdurch frühzeitig erfassen, in einem Zustand also, wo sie noch sehr gut heilbar sind.

2. Risikofaktoren

Infektionen mit bestimmten onkogenen HPV-Typen sind heute als entscheidender ätiologischer Faktor gesichert. Dies wurde 1996 von der WHO auch offiziell so anerkannt. Es werden drei verschiedene HPV-Gruppen unterschieden, wobei zunehmend nur noch zwischen High-risk- und Low-risk-HPV-Typen differenziert wird.

Low-risk-HPV-Typen (HPV 6, 11, 42, 43, 44): Sie werden vor allen Dingen bei Kondylomen nachgewiesen. Diesen Virentypen wird kein onkogenes Potential zugeschrieben.

Intermediate-risk-HPV-Typen (HPV 31, 33, 35, 51, 52): Sie finden sich häufig bei hochgradigen Dysplasien, seltener bei Karzinomen.

High-risk-HPV-Typen (HPV 16, 18, 45, 56): Diesen Viren wird ein hohes onkogenes Potential zugeschrieben, da sie vor allen Dingen bei Zervixkarzinomen festgestellt werden. Der in Europa am weitesten verbreitete Virus ist der Typ 16. HPV 18 scheint relativ häufig mit dem Adenokarzinom der Zervix assoziiert zu sein.

Die Präsenz von Hochrisikoviren ist zwar Voraussetzung für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms. Doch erkranken nur wenige HPV-infizierte Frauen tatsächlich an einem Zervixkarzinom. Nach den Prävalenz- und kumulativen Inzidenzraten zu schließen, infizieren sich mindestens 50 % aller sexuell aktiven Frauen im Laufe ihres Lebens mit Papillomviren. Nur bei einem kleinen Anteil von ihnen entstehen Dysplasien, also Präkanzerosen, aus denen sich – wiederum nur zu einem geringen Prozentsatz – tatsächlich Karzinome bilden.

Zu den wichtigsten Kofaktoren gehört das Rauchen. Im Zervixschleim werden mutagene Bestandteile des Zigarettenrauchs in hoher Konzentration ausgeschieden. Unabhängige Risikofaktoren scheinen Alter und Immunsuppression zu sein, z. B. als Folge von HIV-Infektionen.



Die Prävalenz der HPV-Infektion bei Frauen über 30 Jahre liegt in Deutschland zwischen 4 und 6 %.

3. Symptome

- Fluor (gelblich-braun bis blutig, fötide)
- Blutungen (unregelmäßig, azyklisch, zum Teil als Kontaktblutungen; Blutungen in der Postmenopause)
- Unklare Unterbauch- und Rückenschmerzen
- Im Spätstadium zum Teil sehr heftige, ziehende Schmerzen
- Bei Lymphknotenmetastasen eventuell Beinödeme auf der befallenen Seite
- Hydronephrose durch Ureterkompression, bei Sekundärinfektion Pyelonephritis, bei beidseitiger Harnwegsstauung Urämie
- Gefäßkompression mit Stauungszeichen und Schwellung meist eines Beines
- Blasen- oder Darminbruch mit Fistelbildungen

4. Prognose

Laut Annual Report, Stockholm, 1988, findet man folgende 5-Jahres-Überlebensraten:

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	76–84 %
II	55–60 %
III	31–34 %
IV	7– 8 %

Je nach Lymphknotenbefall bestehen große Unterschiede in der 5-Jahres-Überlebensrate:

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate bei negativen LK	5-Jahres-Überlebensrate bei positiven LK
Ib	90 %	60 %
IIb	68 %	23 %

Das Adenokarzinom hat im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom durchschnittlich eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate, je nach Therapie: 5–10 % nach chirurgischer Intervention und 10–15 % nach Bestrahlung.

Auch die Größe bestimmt bei den auf die Zervix beschränkten Tumoren die Prognose. Je nach Tumorgöße findet man folgende 3-Jahres-Überlebensraten im Stadium Ib:

Stadium	Größe	3-Jahres-Überlebensrate
Ib	< 3 cm	85 %
Ib	> 3 cm	68 %

Individuelle
Prognose



B. Behandlung der zervikalen intra-epithelialen Neoplasien (CIN)

Präkanzerosen sind definitionsgemäß Veränderungen, die sich zum invasiven Karzinom entwickeln können. Nach Richart werden sie eingeteilt in drei Schweregrade: CIN I–III (Cervikale Intraepitheliale Neoplasie ersten bis dritten Grades). Das Carcinoma in situ entspricht der CIN III.

Grundlage für das Primärscreening ist die Zytodiagnostik. Grundlage für die Abklärung von Dysplasien ist die Kolposkopie. Das Vorgehen bei Dysplasien beruht auf der Trias Kolposkopie, Zytologie, Histologie (nach kolposkopisch gesteuerter Biopsie). Eine Optimierung erfolgt durch Berücksichtigung individueller Faktoren. Andere Methoden wie HPV-Diagnostik und DNS-Zytometrie können eine gute Ergänzung darstellen. Die Indikation für eine Operation kann aber nicht allein aufgrund eines HPV-Befundes gestellt werden.

1. Zytologie

Die zytologische Diagnostik ist fester Bestandteil des Früherkennungsprogramms bei Frauen.

Die Zellveränderungen werden im deutschsprachigen Raum nach der Münchner Nomenklatur II eingeteilt. Bei auffälligen Befunden ist eine kolposkopische Diagnostik erforderlich, die dann mit einer gegebenenfalls vorgenommenen Biopsie das weitere Vorgehen bestimmt.

Münchner Nomenklatur II (modifiziert 1998), gekürzte Fassung

Gruppe	Zytologie	Empfehlung
I	Normales Zellbild	Jährliche Kontrolle
II	Entzündung, Degeneration, Metaplasie, Hyper-, Parakeratose	Kontrolle je nach klinischem Befund
III	Unklarer Befund	Abklärung oder kurzfristige Kontrolle nach klinischem und kolposkopischem Befund
IIID	Leichte bis mäßige Dysplasie	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle nach 3 Monaten
Iva	Schwere Dysplasie/Carcinoma in situ	Erweiterte Diagnostik: Zytologie, Kolposkopie, Histologie
Ivb	Schwere Dysplasie/Carcinoma in situ, Invasion möglich	Biopsie, Kürettage, Konisation
V	Tumorzellen	gegebenenfalls stadienadaptierte Therapie



Im nordamerikanischen Kontinent wurde hingegen auf der Grundlage der neuen molekularbiologischen Erkenntnisse die Bethesda-Nomenklatur geschaffen, mit der die Veränderungen nur noch als „leicht“ oder „hochgradig“ eingestuft werden (low grade lesions, high grade lesions). Ausgangspunkt ist die Beobachtung, dass man bei leichtgradigen Veränderungen häufig Viren beobachtet, denen kein onkogenes Potential zugeschrieben wird. Bei höhergradigen Dysplasien dagegen lassen sich häufiger Viren der Typen 16 und 18 nachweisen, wie sie wiederum bei Karzinomen gefunden werden. Gegen eine solch einfache Klassifikation sprechen die unterschiedlichen Regressionsraten bei leicht-, mittel-, und schwergradigen Dysplasien. Auch leichtgradige Dysplasien, die von High-risk-Viren hervorgerufen werden, haben eine hohe Spontanregressionsrate. Es besteht die Gefahr der Übertherapie bei harmlosen Läsionen. Eine „aus Sicherheitsgründen“ indizierte Konisation kann bei jungen Frauen später zur Frühgeburten führen. Die Verwendung der Bethesda-Nomenklatur wird daher nicht empfohlen

2. Kolposkopie

Die Kolposkopie ist die zentrale Untersuchung zur differentialdiagnostischen Abklärung von Läsionen am unteren Genitaltrakt.

Die kolposkopischen Befunde werden seit 1990 mit der Internationalen oder Europäischen Nomenklatur klassifiziert. Zur kolposkopischen Befunddokumentation gehört also grundsätzlich – analog den zytologischen Befunden – eine Klassifikation oder eine Beurteilung. Eine Beurteilung kann natürlich nur bei einsehbarer Transformationszone erfolgen. Vorausgegangene Manipulationen können die Diagnostik erheblich erschweren.

Europäische Kolposkopische Nomenklatur, modifizierte Zusammenfassung nach Burghardt, Seidl und Mitarbeiter:

Kolposkopische Klassifikation	Kolposkopische Befunde	Histologisches Korrelat
Normalbefunde	Normale Transformationszone; Originäres Plattenepithel, Ektopie	Glykogenhaltiges Plattenepithel, Zylinderepithel
Gruppe 0* (ungewöhnliche T-Zone, nicht verdächtig)	Jod-negatives Areal ohne essigpositive Reaktion	Nicht-glykogenhaltiges, akanthotisches Epithel
Gruppe 1 (zweifelhaft)	Flache Leukoplakie Flaches, essigpositives Areal regelmäßige Punktierung Regelmäßiges Mosaik Keine Niveaudifferenz	Nicht-glykogenhaltiges, akanthotisches Epithel CIN I (CIN II, III) Para-/Hyperkeratose Metaplasie

* die Gruppe 0 wurde in der Internationalen Nomenklatur gestrichen



Kolposkopische Klassifikation	Kolposkopische Befunde	Histologisches Korrelat
Gruppe 2 (verdächtig)	Erhabene Leukoplakie Opakes, essigpositives Areal Grobe, unregelmäßige Punktierung/Mosaik Niveaudifferenzen	CIN I,II,III Mikroinvasives Karzinom Para-/Hyperkeratose
Verdacht auf Invasion	Pathologische Gefäße	Invasive Neoplasie
Invasives Karzinom	Pathologische Gefäße	Invasive Neoplasie
HPV-Läsionen	I Exophytisches Kondylom II Flaches Kondylom III Essigpositive Punktierung	Kondylomatöse oder Virustypische Läsionen
Gruppe M Sonstige Befunde	Polypen, Zervizitis, Adenose, Ovula Nabothi	
Gruppe U Nicht beurteilbare Befunde	Transformationszone nicht einsehbar	

3. Operative Verfahren bei CIN

Konisation, LLETZ- und Lasertherapie

Das stereotype Verhalten, eine Konisation vorzunehmen, wenn sich beim Pap-Test dreimal der Befund IIID ergeben hat, sollte gerade bei jungen Frauen der Vergangenheit angehören und durch ein multimodales, individuell optimiertes Behandlungskonzept ersetzt werden.

Konisation

Die klassische Behandlung von Präkanzerosen am Gebärmutterhals besteht in der kreisförmigen Exzision eines kegelförmigen Gebildes mit dem Ziel, die Veränderungen komplett zu entfernen. Einer Konisation sollte prinzipiell eine qualifizierte Differentialdiagnose mit kolposkopischer Untersuchung vorausgehen, so dass Breite und Höhe der Konisation dem Befund entsprechen. Untersuchungen haben ergeben, dass die Rate der Frühgeburten nach Konisationen mit der Größe des Konus deutlich zunimmt. Die Heilungsrate nach Konisation bei Präkanzerosen liegt bei über 95%. In seltenen Fällen kommt es jedoch zu Rezidiven, die auch noch nach Jahrzehnten und sogar nach Hysterektomie auftreten können.

Zunehmende Verbreitung hat in neuerer Zeit die Konisation mittels elektrischer Schlinge gefunden. Das Verfahren wird als LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) oder als Loop Diathermy bezeichnet. Dabei wird die Läsion unter Verwendung der Hochfrequenztechnik mit einer Schlinge abgetragen. Das Verfahren ist technisch relativ einfach und blutungsarm. Ein gewisser Nachteil ist, dass der Konus häufig in mehreren Portionen abgetragen werden muss und dass die histologische Aufarbeitung mitunter problematisch ist.



Laservaporisation

Bei der Laservaporisation wird der extrem hohe Gewebeabsorptionsfaktor der wasser- und bluthaltigen Portio für die infrarote Frequenz des CO₂-Laser genutzt. Bei Auftreffen des Laserstrahls auf das Gewebe wird dieses präzise destruiert. Die entstehende Wärmeenergie wird kaum weitergeleitet, weshalb das umliegende gesunde Gewebe geschont wird und die Regeneration ausgezeichnet ist. Freilich reicht die Energie für eine Koagulation aus, so dass der Eingriff bei entsprechender Erfahrung völlig blutungsfrei verläuft. Ein gewisser Nachteil besteht darin, dass postoperativ keine histologische Kontrolle möglich ist.

Dies schränkt die Indikation entsprechend ein. Die Voraussetzungen für die Indikation zur Laserkonisation sind:

- Die Läsionen müssen ektozervikal und komplett beurteilbar sein.
- Die Läsionen sollten kolposkopisch, durch kolposkopisch gesteuerte Biopsien und zytologisch abgeklärt sein. Bei keiner der vorangegangenen Untersuchungen sollte der Verdacht auf einen irgendwie gearteten invasiven Prozess entstehen.
- Damit die Laservaporisation für die Patientin gefahrlos verläuft, sollte grundsätzlich nur ein erfahrener Kolposkopiker die Indikation stellen.
- Zur ergänzenden Sicherheit ist eine gute Compliance der Patientin erforderlich, so dass Kontrolluntersuchungen in den nachfolgenden 2 Jahren gewährleistet sind.

Nicht im Gesunden entfernte Präkanzerosen

Wurden die Läsionen nicht im Gesunden entfernt, ist ein individuelles Vorgehen angezeigt. Sind die Veränderungen endozervikal nicht im Gesunden entfernt, ist je nach Schweregrad eine Nachkonisation zu erwägen. Bei Kinderwunsch kann unter bestimmten Voraussetzungen zytologisch kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann die Zytologie durch eine CK-Curettage ergänzt werden.

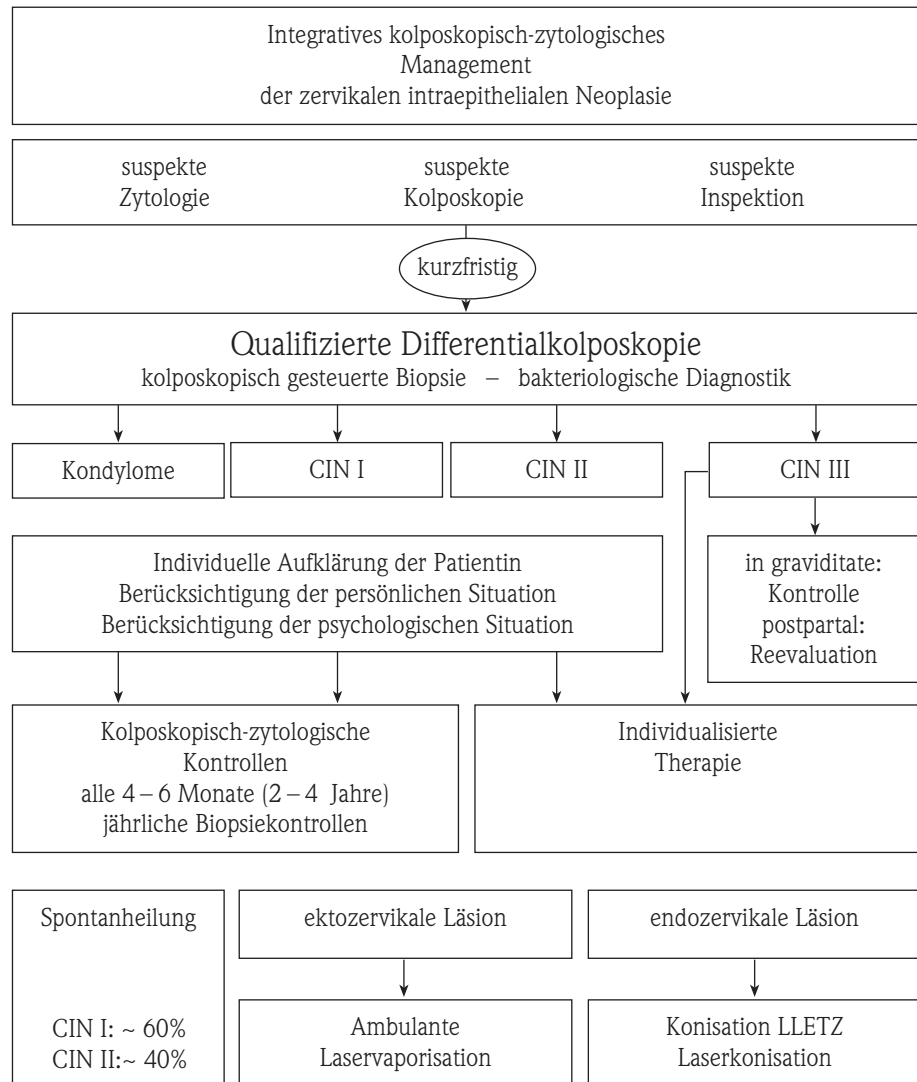
Präkanzerosen in der Schwangerschaft

Grundsätzlich ist das Vorgehen immer individuell nach ausführlicher Beratung gemeinsam mit der Patientin festzulegen. Kolposkopisch können leichtere von schwergradigen Läsionen gut unterschieden werden, so dass bei leichteren Dysplasien Kontrollen ausreichend sind. Bei hochgradigen Dysplasien und/oder möglicherweise invasiven Prozessen sollte der Befund mittels Probenentnahme oder – wenn nicht vermeidbar – durch Konisation abgeklärt werden.



4. Management der CIN (I – III)

In Übereinstimmung mit den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie empfiehlt der Tübinger Behandlungsalgorithmus zur Diagnostik und Therapie von Dysplasien folgende Schritte:



C. Pathologie der invasiven Karzinome

1. Histopathologie

85 % der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, 15 % Adenokarzinome.

Relativ günstig zu bewerten sind

- hochdifferenzierte Plattenepithel- und Adenokarzinome
- großzellige Karzinome
- endometrioiden Adenokarzinome
- adenoid-zystische Karzinome
- verruköse Karzinome

Ungünstig anzusehen sind

- undifferenzierte Erscheinungsformen
- mukoepidermale Karzinome

Zu den extrem malignen Tumoren mit früher lymphogener und hämatogener Streuung gehören

- neuroendokrine Karzinome
- kleinzellige, undifferenzierte Karzinome

Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-Klassifikation, die Stadieneinteilung nach der pTNM-Klassifikation mit zusätzlicher Angabe des FIGO-Stadiums.

TNM FIGO	Merkmal
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis 0	Carcinoma in situ
T1 I	Karzinom ist streng auf die Cervix uteri begrenzt (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt)
T1a IA	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird Alle makroskopisch erkennbaren Läsionen – selbst wenn sie nur oberflächlich invasiv sind – werden den Stadium-IB-Karzinomen zugerechnet. Die Eindringtiefe ins Stroma beträgt maximal 5 mm und die Oberflächenausdehnung nicht mehr als 7 mm.
T1a1 IA1	Die gemessene Eindringtiefe beträgt nicht mehr als 3 mm und die Oberflächenausdehnung nicht mehr als 7 mm.
T1a2 IA2	Die gemessene Eindringtiefe ins Stroma liegt zwischen 3 mm und 5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
T1b IB	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri, oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA
	IB1 Klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm
	IB2 Klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm
T2 II	Das Zervixkarzinom infiltriert das Gewebe jenseits des Uterus, reicht aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina.
T2a IIA	Ohne Infiltration des Parametriums, Infiltration der oberen 2/3 der Vagina

FIGO- und TNM-Klassifikation



TNM FIGO	Merkmal
T2b IIB	Mit Infiltration des Parametriums, aber keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3 III	Das Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und befällt das untere Drittel der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
T3a IIIA	Der Tumor befällt das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.
T3b IIIB	Der Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
T4 IV	Der Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens.
T4 IVA	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens
T4 IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen)

2. Ausbreitung und Metastasierung

Der Ausbreitung auf dem Lymphweg kommt vermutlich hinsichtlich Häufigkeit und Prognose die größte Bedeutung zu.

Befall pelviner Lymphknoten

Beträgt die Ausdehnung des Karzinoms über 10 mm in der Tiefe, kommt es relativ schnell zum Anstieg der Metastasenfrequenz.

Bei 3 mm Eindringtiefe ist bei 1,1–4,3 % der Patientinnen mit einem Lymphknotenbefall zu rechnen. Bei einem Tumolvolumen von weniger als 0,5 cm³ sind Lymphknotenmetastasen mit einer Rate von etwa 1 % selten. Bei einem Tumolvolumen zwischen 0,5 und 1,5 cm³ steigt sie auf 15–20 % an.

Die endophytisch wachsenden Tumoren scheinen eher in Lymphknoten zu metastasieren als die exophytischen Tumoren.

Befall pelviner Lymphknoten in Abhängigkeit vom Tumorstadium:

Stadium	Befall
Ib	19 % (9–30 %)
Ila	28 % (7–50 %)
Ilb	32 % (16–57 %)
III	51 % (41–82 %)



Befall paraaortaler Lymphknoten

Der Befall paraaortaler Lymphknoten wird im fortgeschrittenem Tumorstadium wahrscheinlicher.

Stadium	Befall
Ib	4– 9 %
IIa	6–19 %
IIb	20–28 %
IIIb	21–42 %

Extrapelvine Metastasierung

Bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen, die zur Primärbehandlung kommen, sind Fernmetastasen, auch in den fortgeschrittenen Stadien, relativ selten.

Lokalisierung	Häufigkeit
Lunge	1,2–4 %
Knochen	0,6–3 %
Leber	0,1–0,4 %

3. Risiko-Score

Merkmal	low-risk	high-risk
Tumordurchmesser	bis 7 mm	über 20 – 30 mm: ca. 30–50 % pos. pelv. LK
Eindringtiefe	< 5 mm: 2,2 % pos. pelv. LK < 10 mm: 16 % pos. pelv. LK	> 10 mm: 11–15 mm: 25 % pos. pelv. LK > 16 mm: 40 % pos. pelv. LK
Histologie	siehe Kapitel C.1	siehe Kapitel C.1
Lokalisation	Portiooberfläche	intrazervikal
Tumorgestalt	exophyt	endophyt, Krater
Grading	G1	G3
Nekrosen im Tumor	keine	vorhanden
Einbruch von Tumorzellen in Gefäße/Lymphspalten	keine	vorhanden, ausgeprägt
Lymphknoten	histologisch frei	befallen, > 4 – 5 pos. LK



D. Diagnostik

Spekulumeinstellung, Inspektion und Palpation geben erste Hinweise auf die Tumorausdehnung.

Zytologie: siehe Kapitel B.1

Kolposkopie: siehe Kapitel B.2

Prätherapeutische Staging-Untersuchungen

Notwendig sind:

- Kolposkopie
- Abdomensonographie
- i.v. Urographie oder MR-Urographie
- Zystoskopie
- Rektoskopie
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

Im Einzelfall besitzt die Kernspintomographie des Beckens eine hohe Aussagekraft für das lokale Staging und die Planung der Radiotherapie. Der Status der pelvinen Lymphknoten lässt sich damit ähnlich gut beurteilen wie mit der CT. Falls die primäre MRT negativ ist, aber Abdomen und Becken mit Ultraschall gut beurteilbar sind, sollte eine CT nur bei gezielter Indikation vorgenommen werden.

Nützlich ist eine CT von Abdomen und Becken dann, wenn die MRT primär nicht zu Verfügung steht, wenn unklare Befunde der Abdomensonographie oder befallene pelvine Lymphknoten zu überprüfen sind.

Nur bei gezielter Indikation ist eine Positronen-Emissions-Tomographie sinnvoll.



E. Therapie

1. Stadieneinteilung

Stadium I

Das Karzinom ist streng auf die Cervix uteri begrenzt. Die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt.

Stadium Ia

Es handelt sich um ein invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert werden kann.

Alle makroskopisch erkennbaren Läsionen – selbst wenn sie nur oberflächlich invasiv sind – werden den Stadium-Ib-Karzinomen zugerechnet.

Die gemessene Eindringtiefe ins Stroma beträgt maximal 5 mm und die Oberflächenausdehnung nicht mehr als 7 mm. (Die Eindringtiefe sollte nicht mehr als 5 mm betragen, bezogen auf die Epithelbasis des Ausgangsgewebes. Der Befall von Gefäßlumina – venös oder lymphatisch – sollte die Stadienzuordnung nicht ändern.)

Stadium Ia1

Die gemessene Eindringtiefe ins Stroma beträgt nicht mehr als 3 mm und die Oberflächenausdehnung nicht mehr als 7 mm.

Es liegen keine ungünstigen Prognosekriterien vor, z. B. dissoziiertes netzförmiges Wachstum, Einbruch in Kapillaren oder Lymphspalten, nicht beurteilbarer Absetzungsrand oder Unsicherheiten bei Messung der Ausdehnung.

Standard ist die Konisation mit Zervixkürettage (in sano). Hat die Patientin keinen Kinderwunsch mehr oder besteht ein besonderes Sicherheitsbedürfnis, kann man auch auf die Hysterektomie zurückgreifen.

Das Risiko eines Rezidivs oder pelviner Lymphknotenmetastasen ist kleiner als 1 %.

Ausnahmsweise kann man auf eine primäre alleinige intrauterine Strahlentherapie ausweichen.

Stadium Ia2 und Ia1 mit ungünstigen Prognosekriterien

Die Eindringtiefe ins Stroma beträgt nicht mehr als 3 mm. Bei einer Oberflächenausdehnung von maximal 7 mm beträgt sie nicht mehr als 5 mm.

Die Therapie besteht in einer Hysterektomie ohne Resektion der Parametrien, jedoch mit pelviner Lymphonodektomie.

Möglich ist auch eine primäre alleinige intrauterine Strahlentherapie (70–75 Gy dosiert auf Punkt A) oder eine kombinierte Bestrahlung (45–50 Gy als 4-Felder-Box-Bestrahlung sowie intrauterine Afterloadingtherapie 4–6 mal 5 Gy dosiert auf Punkt A).

Stadienorientierte
Therapie

Therapie

Therapie



Therapie

Stadium Ib

Es liegen klinisch erkennbare Läsionen vor, begrenzt auf die Cervix uteri, oder klinisch okkulte Läsionen mit größeren Ausmaßen als im Stadium Ia. Die Läsionen sind streng auf die Portio beschränkt. Scheide, Scheidengewölbe und Parametrien sind frei.

Stadium Ib1

Dieses Stadium ist charakterisiert durch klinisch erkennbare Läsionen von maximal 4 cm Größe.

Stadium Ib2

Die klinisch erkennbaren Läsionen sind größer als 4 cm.

Mit der Operation (nach Wertheim-Meigs-Okabayashi, Piver III) lassen sich ähnliche Ergebnisse erzielen wie mit der Strahlentherapie.

Bei jüngeren Frauen wird die Operation bevorzugt, weil dabei die Ovarialfunktion erhalten werden kann.

Stadium IIa/IIb

Im Stadium IIa liegt ein Befall der Vagina vor, und zwar maximal bis zum mittleren Drittel, allerdings kein Befall der Parametrien.

Im Stadium IIb sind die Parametrien uni- oder bilateral befallen, aber die Beckenwand wird nicht erreicht.

Therapie

Im Stadium IIa sind die Ergebnisse von Operation und Strahlentherapie ähnlich. Im Stadium IIb wird häufig primär eine Strahlentherapie vorgenommen. In operativ ausgerichteten Zentren werden diese Patientinnen aber auch primär operiert, wobei der Eingriff im Bereich der Parametrien sehr sorgfältig bis zur Beckenwand ausgedehnt werden muss. Zusätzlich ist eine paraaortale Lymphonodektomie indiziert, insbesondere dann, wenn die pelvinen Lymphknoten – der Schnellschnittuntersuchung zufolge – befallen sind. Bei großen Lymphknotenmetastasen könnte deren Entfernung im Sinne eines Debulking einer alleinigen Strahlentherapie überlegen sein.

Nachfolgend wird eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen.

Die kombinierte Bestrahlung erfolgt wie in Kapitel III.3 beschrieben.

Stadium III

Im Stadium IIIa ist das untere Drittel der Vagina befallen. Im Stadium IIIb ist auch eine Infiltration der Parametrien bis zur Beckenwand oder eine tumorbedingte Hydronephrose/stumme Niere zu beobachten.

Therapie

Die Therapie der Wahl ist eine primäre kombinierte Radiochemotherapie.

Zu Beginn erfolgt eine perkutane Bestrahlung. Je nachdem, wie ausgedehnt der Tumor primär war und wie er sich im Laufe der Therapie zurückbildet, folgt entwe-



der eine perkutane Involved-field-Bestrahlung oder eine Afterloadingtherapie in Kombination mit perkutaner Parametrienaufsättigung.

Stadium IV

Ein Tumor im Stadium IVa infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens.

Im Stadium IVb sind bereits Fernmetastasen aufgetreten.

Im Stadium IVa wird eine Radiochemotherapie empfohlen, eventuell eine Exenteration.

Im Stadium IVb sind palliative Maßnahmen sinnvoll.

Begonnen wird mit einer perkutanen Bestrahlung. Das weitere Vorgehen hängt von Tumorausdehnung, Rückbildung und Therapieziel ab.

In palliativer Zielsetzung ist eventuell eine hypofraktionierte, alleinige perkutane Therapie sinnvoll.

2. Operation

2.1 Radikale Hysterektomie

Standard ist die Operation nach Wertheim-Meigs-Okabayashi (Piver III). Dazu gehören folgende Schritte:

- Entfernung des Uterus
- Entfernung der Parametrien, die Resektion erfolgt an der Beckenwand.
- Entfernung der Ligamenta sacrouterina, die Resektion erfolgt an der Beckenwand.
- Vaginalmanschette mit Parakolpium oberes Drittel bis Hälfte
- Der Ureter wird bis zum Eintritt in die Blase mobilisiert.
- Rectum und Blase werden mobilisiert.
- Pelvine und – falls der Schnellschnittdiagnostik zufolge die pelvinen Lymphknoten befallen sind – paraaortale Lymphonodektomie
- Eine Adnexektomie ist nur bei Adenokarzinomen und/oder bei Frauen in der Peri- oder Postmenopause angezeigt.

Die pelvinen Lymphknoten werden entlang der großen Beckengefäße und aus der Fossa obturatoria exstirpiert. Ihre Entfernung macht eine histologische Analyse möglich, optimiert damit das Staging und erlaubt oft, gezielte Konsequenzen zu ziehen, z. B. eine Strahlentherapie zu verordnen. Eine qualifizierte Lymphonodektomie sollte etwa 30–40 Lymphknoten umfassen.

2.2 Exenteration

Gelegentlich ist eine Exenteration indiziert, wenn sie die einzige wirksame Therapie darstellt. Das ist der Fall bei Tumoren im Stadium IV mit primär organübergreifendem Wachstum und bei zentralen Rezidiven.

Therapie



Voraussetzungen:

- Allgemeine Operabilität
- Fehlen alternativer Therapieformen gleicher Effizienz
- Ausführliche Aufklärung über Risiken und Folgen des Eingriffes wie Anus praeter und künstliche Harnableitung
- Lokale Operabilität
- Keine Beteiligung extrapelviner Lymphknoten
- Pelvine LK-Metastasen dürfen nicht mit der Beckenwand verbacken sein.

Bei guter Auswahl betragen die 5-Jahres-Überlebensraten für vorbestrahlte Patientinnen 30 %, für nicht vorbestrahlte Patientinnen 50 %. Die primäre Mortalität des Eingriffes liegt bei 2–22 %.

2.3 Operative Eingriffe mit experimentellem Charakter

Laparoskopisch assistierte vaginale Radikaloperation (LAVRO)

1987 entwickelte Dargent ein neues Verfahren, indem er in die Operation des Zervixkarzinoms die laparoskopische Technik integrierte: Es entstand die laparoskopisch assistierte vaginale Radikaloperation (LAVRO).

Das Operationsverfahren besteht im Wesentlichen aus 2 Abschnitten:

Zunächst wird laparoskopisch die Gebärmutter mit den Parametrien mobilisiert, dann werden die pelvinen Lymphknoten laparoskopisch reseziert. Nach Umlagerung entfernt man schließlich die Gebärmutter von unten in Anlehnung an die Schauta'sche Operationstechnik. Den bisherigen Erfahrungen zufolge ermöglicht diese neue Technik eine präzisere anatomische Operation, sie vermindert den Blutverlust und damit entsprechend die Morbidität. Weil folglich die Rekonvaleszenz der Patientinnen vergleichsweise rasch verläuft, verkürzt sich der stationäre Aufenthalt deutlich. Inwiefern dieses Verfahren den herkömmlichen abdominalen Radikaloperationen gleichwertig ist, muss in den nächsten Jahren durch entsprechende Studien evaluiert werden.

Trachelektomie mit laparoskopischer Lymphonodektomie

Ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen mit Zervixkarzinom ist unter 35 Jahre alt. Die meisten von ihnen erkranken zu einem Zeitpunkt, da sie sich noch Kinder wünschen. Daher möchten viele Patientinnen, dass das Organ bei der Operation erhalten bleibt. Bei der Suche nach einem Verfahren, das einerseits diesem Wunsch Rechnung trägt und andererseits keine Risiken quod vitam eingeht, wurde die Trachelektomie mit laparoskopisch assistierter Lymphonodektomie entwickelt. Zur Anwendung kommt dieses Verfahren im Stadium Ia–Ia2. Es besteht aus zwei Operationsschritten:

Vaginal wird die Zervix mit einer Scheidenmanschette und einem Teil des anhängenden Parametrium entfernt.

Es folgt eine laparoskopische Lymphonodektomie der pelvinen Lymphknoten.

Nach einem solchen Eingriff haben den bisherigen Erfahrungen zufolge etwa 40 % der Patientinnen eine Schwangerschaft ausgetragen. Inwiefern mit diesem Verfah-



ren ähnliche Langzeitergebnisse wie mit den herkömmlichen radikalen Verfahren erzielt werden können, bleibt noch abzuwarten.

3. Strahlentherapie

3.1 Primäre Strahlentherapie

Die Entscheidung, welche Art der Therapie angebracht ist, sollten Gynäkologen und Radiologen interdisziplinär treffen.

Die primäre Strahlentherapie besteht in der Regel aus der Kombination einer Brachytherapie mit einer perkutanen Hochvoltbestrahlung. Neuere Studien belegen für fortgeschrittene Karzinome eine deutliche Verbesserung der Heilungsraten, wenn die Bestrahlung mit einer gleichzeitig angewandten cisplatinhaltigen Chemotherapie kombiniert wird (simultane Radiochemotherapie).

Nur mikroinvasive Karzinome mit einer maximalen Eindringtiefe von 3 mm ins Stroma können durch eine alleinige intrakavitäre Strahlentherapie kurativ behandelt werden, da nur hier das Risiko eines Befalls der pelvinen Lymphknoten unter 1 % liegt. Dabei ist die Gabe von 50–60 Gy binnen 5 bis 6 Wochen als fraktionierte intrauterine HDR-Afterloading-Therapie mit Iridium dosiert auf Linie A anzustreben.

Bei allen anderen Zervixkarzinomen besteht die Behandlung aus der Kombination einer perkutanen Radiatio des kleinen Beckens und einer intrakavitären Strahlentherapie.

Perkutan werden 50,4 Gy auf das Becken in Box-Technik appliziert.

Bei Parametrienbefall erhält die betroffene Seite perkutan einen Boost mit 10 Gy. Zusätzlich werden 4 x 5 Gy gegeben, dosiert auf Linie A oder in 0,5 cm Gewebetiefe im Bereich der Vagina als intrakavitäre Afterloading-Therapie mit Iridium 192.

Für die intrauterine Afterloading-Therapie wird ein kleines Kunststoffröhrchen in den gesamten Zervixkanal gelegt, das mit Abschluss der Strahlentherapie entfernt wird. So ist meist nur eine Narkose zur Einlage des Röhrchens notwendig, die weiteren Einlagen sind dann ohne Narkose möglich.

Sollte eine intrakavitäre oder interstitielle Afterloading-Therapie nicht möglich sein, muss nach Abschluss der Radiatio erneut die Operation diskutiert werden, da die perkutane Applikation einer tumoriziden Dosis ohne ein stark erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen nicht möglich ist.

Bei Inoperabilität muss perkutan ein Boost mit 10 Gy auf die Tumorregion gegeben werden.

3.2 Postoperative Strahlentherapie

Retrospektive Studien belegen, dass die postoperative Strahlentherapie nach einer Wertheim-Operation das Lokalrezidivrisiko senkt, wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen:

- Tumordurchmesser mehr als 5 cm
- Befall der Parametrien



- Eindringen des Tumors in Blut- oder Lymphgefäße
- Lymphknotenmetastasen
- Die Resektionsränder sind knapp, oder es lassen sich dort Tumorzellen nachweisen.

Eine aktuelle Studie weist nach, dass die postoperative Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU deutlich bessere Überlebensraten hat als die Bestrahlung allein. Damit ist die Kombination in dieser Situation ebenso wirksam wie bei primärer Verwendung.

In dieser Indikation werden 50,4 Gy Gesamtdosis homogen perkutan appliziert. Sind in den vaginalen Schnitträndern Tumorzellen nachweisbar, werden zusätzlich 3 x 5 Gy dosiert auf 5 mm Gewebetiefe intravaginal im Afterloading-Verfahren gegeben.

3.3 Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten

Der Wert einer adjuvanten Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten ist nicht bewiesen und wird kontrovers diskutiert.

Bei Befall der paraaortalen Lymphknoten sollte jedoch die Radiatio in Erwägung gezogen werden.

4. Systemische Therapie

4.1 Chemotherapie

Die mittleren Remissionsraten platinhaltiger Kombinationen liegen zwischen 38 und 45 % und sind damit die höchsten von allen bisher getesteten zytostatischen Substanzen. Leider sind die erzielten Remissionen nur selten von Dauer, und ob die palliative systemische Chemotherapie die mittlere Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom verlängert, ist nicht bewiesen. Der Versuch einer palliativen Chemotherapie zur Symptomlinderung ist jedoch immer indiziert. Dabei sollten mögliche Vor- und Nachteile einer Polychemotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie sorgfältig abgewogen werden.

Folgende Substanzen haben sich beim Zervixkarzinom als wirksam erwiesen:

Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid, 5-Fluorouracil, Navelbine, Paclitaxel und Irinotecan.

4.2 Präoperative Chemotherapie

Nach vorläufigen Ergebnissen verkleinert eine präoperative Chemotherapie etwa 60 % der großen, primär scheinbar inoperablen Tumoren. Dadurch werden sie besser zugänglich und lösen sich von Nachbarorganen ab. Allerdings ließ sich bisher nicht nachweisen, dass eine neoadjuvante Chemotherapie auch die Prognose verbessert.



5. Blutendes Karzinom (Notfall)

Bei starken Blutungen aus behandelten oder nicht behandelten Zervixkarzinomen sind folgende Maßnahmen angezeigt:

- Straffe intravaginale Tamponade
- Brachytherapie
- Ligatur der Arteria iliaca interna oder Embolisierung dieser Gefäße.

6. Therapie von progressiven Tumoren und Rezidiven

Beim zentralen Rezidiv besteht eine Präferenz für die Operation.

Beim Beckenwandrezidiv wird eventuell nach vorausgegangener Chemotherapie eine palliative Operation vorgenommen, und zwar kombiniert mit einer Radiotherapie, oder eine alleinige Strahlentherapie.

Bei fortgeschrittenen Rezidiven oder bei Progression des Primärtumors ist eine Chemotherapie oder ein neues Therapieverfahren in Studien zu empfehlen.



F. Karzinome der Zervix in der Schwangerschaft

Inzidenz

Die Häufigkeit eines Carcinomas in situ beträgt 1 auf 770 Schwangerschaften, die eines invasiven Karzinoms 1 auf 2200 Schwangerschaften.

Histopathologie

Hauptsächlich kommen Plattenepithelkarzinome vor, nur zu 10–15 % Adenokarzinome.

Die seltenen Klarzellkarzinome der Zervix, die eine schlechte Prognose haben, treten während der Schwangerschaft häufiger auf als außerhalb.

Früherkennung

30–50 % aller Patientinnen mit Zervixkarzinom haben während der Schwangerschaft keine Symptome. Daher ist in der Frühschwangerschaft ein routinemäßiger Pap-Abstrich der Zervix erforderlich.

Therapie

Bis einschließlich 20. Schwangerschaftswoche (SSW):

- Das Zervixkarzinom wird nach den gleichen Richtlinien der Therapie wie außerhalb der Schwangerschaft behandelt.
- Eine Exstirpation des Uterus und des Feten samt Plazenta in toto ist unvermeidlich.

Ab 21. Schwangerschaftswoche:

- Es wird empfohlen abzuwarten, bis das Kind lebensfähig ist, etwa bis zur 28.–30. SSW. Dieses Vorgehen hat keinen ungünstigen Einfluss auf die Gesamtprognose.
- Die Entbindung erfolgt durch primäre Sectio caesarea, unmittelbar anschließend die Operation nach den Richtlinien der Therapie des Zervixkarzinoms außerhalb der Schwangerschaft. Um die Ovarialfunktion zu erhalten, wird dabei die Operation der Radiotherapie vorgezogen.
- Eine zeitlich verzögerte postpartale Behandlung scheint einen ungünstigen Einfluss auf die Gesamtprognose zu haben.

Prognose

In frühen Stadien (I/II/IIb) des Zervixkarzinoms entsprechen die 5-Jahres-Überlebensraten schwangerer Frauen denen nicht schwangerer Frauen.

Schwangere Frauen, bei denen man ein fortgeschrittenes Zervixkarzinom (Stadium III/IV) entdeckt, haben im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen jedoch eine schlechtere Prognose.



IV. Vulvakarzinom

A. Allgemein

1. Epidemiologie

Das Vulvakarzinom ist insgesamt das zweitseltenste Genitalkarzinom, noch seltener kommt nur das Vaginalkarzinom vor. Die Inzidenz liegt durchschnittlich bei 2 pro 100 000 Frauen pro Jahr. Mit einer Inzidenz von 20 pro 100 000 Frauen kommt es gehäuft in der Altersgruppe der über 70-Jährigen vor. Allerdings werden in den letzten Jahren zunehmend Vulvakarzinome auch bei jüngeren Frauen beobachtet. Ebenso wie bei den zervikalen Neoplasien besteht auch beim Vulvakarzinom ein enger Zusammenhang mit einer HPV-Infektion, die zumindest bei jüngeren Frauen als wichtiger auslösender Faktor gilt. Außer dem relativ seltenen Vulvakarzinom werden in zunehmendem Maße intraepitheliale Neoplasien der Vulva diagnostiziert. Deren Entwicklung hin zu einem invasiven Karzinom kann mehr als 10 Jahre dauern.

2. Risikofaktoren

Nach derzeitigem Wissensstand scheint das Vulvakarzinom bei den jüngeren Frauen durch eine HPV-Infektion verursacht zu werden.

Beim Vulvakarzinom älterer Patientinnen lag einigen Studien zufolge seltener eine HPV-Infektion vor. Der Nachweis einer HPV-Infektion bei Vulvakarzinomen oder Präneoplasien hat allerdings keine klinische Bedeutung.

Außer dem Risikofaktor Alter ist Nikotinabusus von entscheidender Bedeutung, weiterhin eine Immunsuppression, z. B. nach HIV-Infektion oder Transplantation.

3. Symptome

Die Zellveränderungen, die zum Vulvakarzinom führen, gehen häufig asymptomatisch vor sich. Nicht selten ist therapieresistenter Pruritus das erste Symptom. Bei der Inspektion sind Hauterscheinungen wie Rötungen, Niveau- und Farbdifferenzen, Ulcera und Tumoren zu beobachten. Praktisch immer findet sich ein ausgeprägter therapieresistenter Pruritus beim M. Paget.

4. Prognose

Die absoluten Prognosen ergeben sich aus folgender Tabelle:

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	82 %
II	60 %
III	50 %
IV	20 %



B. Pathologie

Entscheidend für die Prognose ist, ob Lymphknoten beteiligt sind oder nicht. Kann eine Lymphknotenbeteiligung ausgeschlossen werden, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 70 und 85 %. Bei einem Befall inguinofemoraler Lymphknoten sinkt sie auf etwa 50 %. Bei einem Befall pelviner Lymphknoten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 10 %.

1. Differenzierung der präinvasiven Veränderungen

Die präinvasiven Veränderungen der Vulva werden heute wie folgt differenziert:

VIN I Es liegt eine leichte Dysplasie vor, das basale Drittel des Plattenepithels ist befallen.

VIN II Basales und mittleres Drittel des Plattenepithels sind befallen.

VIN III Das gesamte Epithel ist schwer dysplastisch verändert.

Bei einem M. Paget der Vulva handelt es sich definitionsgemäß um einen meist nicht invasiven, lokal destruierenden Tumor, der von den Stammzellen des Stratum Germinativum ausgeht. Die Paget-Zellen haben ultrastrukturelle Ähnlichkeiten mit apokrinen, ekkrinen und plattenepithelialen Zellen.

Die alten Begriffe bowenoide Papulose, M. Bowen, Erythroplasie, Queyrat und Carcinoma in situ sollten heute nicht mehr verwendet, sondern unter der Bezeichnung VIN III zusammengefasst werden.

2. Invasive Karzinome

Über 85 % der Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome. Davon abzugrenzen sind die Melanome, die klinisch besonders behandelt werden.

3. Ausbreitung und Metastasierung

Die Metastasierung erfolgt im Wesentlichen über die inguinalen oberflächlichen und tiefen Lymphknoten, erst in späteren Stadien kommt es zur Beteiligung der pelvinen Lymphknoten. Auch Fernmetastasen kommen erst in späteren Stadien vor.

4. Stadieneinteilung

TNM	FIGO
T Primärtumor	Stadium O: Carcinoma in situ
T0 Kein Primärtumor nachweisbar	
TIS Präinvasives Karzinom, sog. Carcinoma in situ	
T1 Tumor begrenzt auf die Vulva bis max. 2 cm	Stadium I: Tumor auf Vulva oder Dammbeschränkt
T1a ≤ 1 mm dick	Maximaldurchmesser ≤ 2 cm
T1b > 1 mm dick	ohne regionale Lymphknotenmetastasen

FIGO- und
TNM-Klassifikation



TNM	FIGO
T2 Tumor begrenzt auf die Vulva, größer als 2 cm Durchmesser	Stadium II: Tumor auf Vulva oder Damm beschränkt, Maximaldurchmesser > 2 cm
T3 Tumor beliebiger Größe, übergehend auf die Urethra und/oder die Vagina und/oder den Anus	Stadium III: Tumor jeder Größe mit Übergang auf untere Urethra, Vagina oder Anus und/oder unilaterale regionale Lymphknotenmetastasen
T4 Tumoren beliebiger Größe, die die Blasen-schleimhaut und/oder die Rektumschleimhaut, die obere Urethra infiltrieren oder auf den Knochen fixiert sind	Stadium IVa: Tumor jeder Größe mit Übergang auf obere Urethra, Blasen- oder Rektumschleimhaut oder Beckenknochen und/oder bilaterale regionale Lymphknotenmetastasen Stadium IVb: Fernmetastasen

N Regionäre Lymphknoten

- N0 Keine palpablen LK
- N1 Bewegliche ipsilaterale LK
- N1a LK scheinen nicht befallen zu sein
- N1b LK scheinen befallen zu sein
- N2 Bewegliche kontralaterale oder bilaterale LK
- N2a LK scheinen nicht befallen zu sein
- N2b LK scheinen befallen zu sein
- N3 Fixierte oder ulzerierte LK

Die Aussagen N0–N2 sind ohne histologische Untersuchung kaum relevant. Deshalb die Lymphknoten erst nach exakter Klärung als pN+ objektiv registrieren!

M Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar
- M1 Fernmetastasen nachweisbar
- M1a Tiefe Beckenlymphknoten nachweisbar
- M1b Andere Fernmetastasen

- pT Tumorgröße oder -ausbreitung gemäß histopathologischer Ausmessung
- pN- LK histologisch karzinomfrei
- pN+ LK histologisch karzinomatös

5. Wichtige Angaben für den Kliniker

Der pathologische Rapport sollte folgende Angaben enthalten:

Größe und Lokalisation des Tumors, histologischer Typ mit Differenzierungsgrad, Invasionstiefe in mm, Ausbreitungscharakteristik (uni- oder multizentrisch), minimaler Abstand des Tumors zum Resektionsrand, Angaben über Zahl der entfernten Lymphknoten, differenziert nach dem Herkunftsort.



C. Früherkennung und Screening

Ein generelles Screening existiert bis heute nicht. Eine Früherkennung ist aber bei Beachtung von uncharakteristischen Zeichen und einer genauen Inspektion von vorhandenen Hautveränderungen möglich.

Diagnostik bei Patientinnen mit Symptomen oder Auffälligkeiten bei der Inspektion:

- Inspektion der Vulva auf farbliche und strukturelle Veränderungen der Haut
- Zytologische Untersuchung: Meist wird das Material mit einem angefeuchteten Wattestäbchen entnommen, günstiger ist oft ein kräftiger Abstrich mit dem Spatel.
- Vulvoskopie nach Applikation von 5 %-iger Essigsäure
- Collinstest (Toluidinblauprobe: 1 %-iges Toluidinblau, dann 3 %-ige Essigsäure)
- Stanzbiopsie, Knipsbiopsie (Cave Basis!) oder Exzisionsbiopsie zur histologischen Abklärung

Anmerkung: Der Verdacht auf ein Vulvakarzinom ist vorzugsweise histologisch abzuklären. Ein unauffälliges zytologisches Ergebnis ist kein Beweis dafür, dass der Tumor gutartig ist.



D. Diagnostik beim invasiven Karzinom

Notwendige Untersuchungen sind:

- Inspektion der gesamten Vulva, von Urethra, Introitus, Vagina, Portio, Damm, Anus
- Kolposkopie/Vulvoskopie der gesamten Vulva, von Urethra, Introitus, Vagina, Portio, Damm. Evaluation der exakten Ausdehnung
- Palpation des gesamten inneren und äußeren Genitales, einschließlich Anus, Rectum und Beckenwand

Im Stadium I und II sind im Einzelfall nützlich:

- Sonographie der Leistenlymphknoten
- Röntgenaufnahme des Thorax
- Leber-sonographie

Ab Stadium III sind notwendig:

- Zystoskopie
- Rektoskopie
- Röntgenaufnahme des Thorax
- Abdomensonographie

Weitere, im Einzelfall nützliche Untersuchungen:

- Vaginalsonographie
- Rektale Sonographie

Weitere bildgebende Verfahren sind nur bei spezieller Indikation angezeigt:

- Abdomen-/Becken-CT
Eine Übersichtsdiagnostik des Abdomens/Beckens eignet sich, um abzuklären, ob eine Metastasierung eingetreten ist.
- Kernspintomographie
Sie bietet eine gute Grundlage zur Planung der Strahlentherapie.

Im Stadium IV sind bestimmte Untersuchungen nur bei gezielter Indikation sinnvoll, allerdings sollten sie individuell an die klinische Situation und an die therapeutischen Konsequenzen angepasst werden:

Röntgenaufnahme des Thorax

- Abdomensonographie
- Beckenübersicht mit Röntgen
- Abdomen-/Becken-CT (zur Überprüfung unklarer Ultraschallbefunde)
- Kernspintomographie (zur Planung der Strahlentherapie)



Stadienadaptiertes
Vorgehen

E. Therapie

1. Operation

1.1 Therapie der präinvasiven Veränderungen (VIN) und des Morbus Paget

Läsionen mit histologisch eindeutig nachgewiesenem präinvasivem Charakter werden bei kleiner Ausdehnung exzidiert oder vorzugsweise mit dem CO₂ Laser abgetragen. Dieses Vorgehen ist besonders bei ausgedehnten multilokulären Läsionen zu empfehlen. Denn damit kann das Organ meist trotzdem erhalten und ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt werden. Alternativ kommt eine Scinningvulvectomie in Frage.

1.2 Frühstadien

Stadium Ia (Invasionstiefe < 1 mm, Ausdehnung < 1–2 cm)

Es erfolgt eine Exzision des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm und einer Präparation bis auf die Faszie. Weitere Maßnahmen sind nicht erforderlich.

Stadium Ib (Invasionstiefe < 1–3 mm, Ausdehnung 1–2 cm)

Lokalisation in den lateralen Bereichen

Es erfolgt eine Teilvulvectomie mit Entfernung der ipsilateralen, zunächst oberflächlichen Lymphknoten.

Lokalisation im mittleren Bereich (in einer 2 cm breiten sagittal gelegenen Zone)

Standard ist eine Teilvulvectomie, wobei bilateral zunächst die oberflächlichen Lymphknoten entfernt werden. Falls im Schnellschnitt kein Tumorgewebe nachweisbar ist, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich, sonst ist zusätzlich eine Entfernung der tiefen Lymphknoten angezeigt.

Stadium Ib (Invasionstiefe 3–5 mm)

Eine zunehmende Radikalität ist erforderlich: Zwei Drittel der Vulva und die Lymphknoten auf beiden Seiten müssen entfernt werden.

1.3 Fortgeschrittene Stadien

Therapie der Wahl bei klinisch typischen Karzinomen der Stadien II – IV ist eine radikale Vulvectomie mit Entfernung der bilateralen Lymphknoten.

Bei umschriebenen Tumoren ist es prinzipiell möglich, das Organ bei der Operation zu erhalten.

Eine Besonderheit ist das Melanom der Vulva. Bei einer Eindringtiefe von weniger als 1 mm bietet eine radikale lokale Exzision mit 10 mm Sicherheitsabstand Aussicht auf Erfolg.

Bei einer Eindringtiefe von mehr als 1 mm ist eine En-bloc-Resektion mit Entfernung der femoralen und inguinalen Lymphknoten indiziert. Die pelvinen Lymph-



knoten brauchen nicht reseziert zu werden, denn eine Resektion würde die schlechte Prognose kaum verbessern.

2. Strahlentherapie

2.1 Primäre Strahlentherapie und präoperative Strahlentherapie

Aus medizinischen Gründen nicht operable Patientinnen erhalten eine primäre Strahlentherapie. Eine Kombination aus perkutaner und interstitieller Bestrahlung ist möglich, binnen 6 bis 8 Wochen werden Dosen von 60 bis 70 Gy in die Tumorregion eingestrahlt.

Nachdem sich die Radiochemotherapie beim Analkarzinom als erfolgreich erwiesen hat, wurden verschiedene Studien auch für das Vulvakarzinom gemacht. Die Patientenzahlen sind allerdings so gering, dass noch kein aussagekräftiges Ergebnis feststeht. Nach kombinierter Therapie kann die lokale Exzision alternativ zur interstitiellen oder perkutanen Boostbehandlung diskutiert werden.

Die bisher publizierten Studien zur präoperativen Strahlentherapie erzielten sehr gute lokale Ansprechraten und eine hohe lokale Kontrolle, allerdings ist dies wegen der geringen Zahl von Teilnehmerinnen noch kein endgültiges Ergebnis.

2.2 Postoperative Strahlentherapie

Retrospektive Studien ergaben, dass Patientinnen mit knappen Resektionsrändern, klinisch befallenen Lymphknoten oder kapselüberschreitendem Lymphknotenwachstum von einer adjuvanten Strahlentherapie nach radikaler Operation profitieren.

Eine Nachbestrahlung ist indiziert, wenn

- mehr als 2 Leistenlymphknoten befallen sind
- ein Kapseldurchbruch oder eine R1-Resektion stattgefunden hat
- in entsprechend fortgeschrittenem Stadium die inguinalen Lymphknoten befallen sind und die pelvinen Lymphknoten nicht entfernt wurden
- wegen eingeschränkter Operabilität auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden muss. Die Bestrahlung dient dann als Ersatzbehandlung. Dabei wird sie durch die Ausdehnung der Lymphknoten-Metastasen begrenzt: Je größer sie sind, um so weniger effektiv ist die Therapie.

Als adjuvante Behandlung werden 50 Gy in 5 bis 6 Wochen appliziert, bei R1-Resektionen erfolgt ein Boost bis 60 Gy Gesamtdosis. Entweder erfolgt eine ventrodorsale Gegenfeldbestrahlung (mit dorsaler Schonung der Femurköpfe) oder eine 4-Felder-Box-Bestrahlung, in jedem Fall werden die Leisten mit Elektronen aufgesättigt.

3. Chemotherapie

Eine palliative Indikation besteht bei Metastasierung.

5-Fluoruracil, Cisplatin, Mitomycin und Bleomycin bewirken bei ungefähr 30 % der Patientinnen eine Remission.



V. Vaginalkarzinom

A. Allgemein

Das primäre Vaginalkarzinom ist bekanntlich eine Rarität. Infolgedessen sind Evidenced-based-Fakten nur begrenzt verfügbar. Prospektive oder kontrollierte Studien gibt es nicht. Unklar ist auch, warum das Vaginalkarzinom im Vergleich zum Zervix- und Vulvakarzinom so selten ist, obwohl HPV-Infektionen und vaginale intraepitheliale Neoplasien bei sorgfältiger kolposkopischer Inspektion häufig beobachtet werden.

1. Epidemiologie

Die Inzidenz des Vaginalkarzinoms wird auf etwa 0,1 bis 0,2 pro 100 000 Frauen geschätzt. Größere regionale Abweichungen sind nicht bekannt. Eine gewisse Bedeutung ist der DES-Exposition (DES = Diäthylsilbestrol) in Amerika zugekommen. Denn es fiel auf, dass bei den meisten jungen Frauen mit einem Klarzell-Adenokarzinom der Scheide eine pränatale Exposition mit DES vorausging.

2. Risikofaktoren

Risikofaktor beim primären Plattenepithelkarzinom ist wie bei allen Plattenepithelkarzinomen des unteren Genitaltraktes eine HPV-Infektion. Präkanzerosen der Vagina werden bei etwa 4–5 % jener Frauen nachgewiesen, bei denen eine Hysterektomie wegen einer hochgradigen Dysplasie der Zervix erfolgte. Die Entwicklung zum invasiven Karzinom scheint aber trotzdem außerordentlich selten zu sein.

3. Symptome

Symptome treten wie beim Zervixkarzinom meist erst in späteren Stadien auf. Sie sind uncharakteristisch. Fötider Fluor und Blutungen sind wohl im Wesentlichen Spätsymptome.

4. Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt insgesamt unter 50 %. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die meisten Vaginalkarzinome erst in den Stadien II–IV diagnostiziert werden.

Für die einzelnen Stadien ergeben sich folgende Daten:

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	60 %
II	etwa 50 %
III	23 %
IV	17 %

Eine extrem schlechte Prognose haben nicht-klarzellige Adenokarzinome.



B. Pathologie

1. Histologie

Neben den überwiegend vorkommenden Plattenepithelkarzinomen werden auch Adenokarzinome beobachtet, deren Prognose insgesamt wesentlich schlechter ist.

2. Stadieneinteilung

TNM	FIGO	Merkmale
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf die Vagina
T2	II	Tumor infiltriert paravaginales Gewebe, aber dehnt sich nicht bis zur Beckenwand aus
T3	III	Tumor erreicht die Beckenwand
T4	IVa	Tumor infiltriert die Mukosa der Blase (das Vorliegen eines bullösen Ödems rechtfertigt die Zuordnung zu diesem Stadium nicht) und/oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen

FIGO- und TNM-Klassifikation



C. Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt durch die

- Inspektion
- Zytologie
- Kolposkopie/Vagoskopie, ergänzt durch die bioptische Abklärung

Notwendig sind:

- transvaginale Sonographie
- transabdominale Beckensonographie

Im Einzelfall sind nützlich:

- Röntgenaufnahme des Thorax
- Abdomen-/Becken-CT (bei Verdacht auf Vergrößerung der pelvinen Lymphknoten)

Im Stadium > I sind notwendig:

- Röntgenaufnahme vom Thorax
- Abdomensonographie
- MRT des Beckens
- Abdomen-/Becken-CT (Damit lässt sich abklären, ob die pelvinen Lymphknoten vergrößert sind, was bei etwa 30% der Patientinnen der Fall ist.)
- Zysto-/Rektoskopie



D. Therapie

1. Operation

Eine Indikation zur Operation besteht in den frühen Stadien, besonders wenn die Läsionen nahe von Zervix oder Vulva lokalisiert sind. In diesem Fall kann eine ähnliche Operationstechnik wie beim Zervix- oder Vulvakarzinom angewandt werden. Die meisten Vaginalkarzinome (70 %) jedoch werden im sehr fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, so dass die Möglichkeiten einer Operation stark eingeschränkt sind.

2. Radiatio

Weil über 70 % der Vaginalkarzinome erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, wird meist eine kombinierte Radiatio angewandt. Die Rezidivraten sind hoch und liegen bei ungefähr 30 %. Beim Auftreten des ersten Rezidivs beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 10 %.

3. Chemotherapie

Kombinierte cisplatinhaltige Chemotherapien sind im Einzelfall zu diskutieren, allgemeine Empfehlungen bestehen nicht.



VI. Nachsorge

Die Nachsorge sollte einerseits dem Rezidivrisiko gerecht werden, andererseits den Bedürfnissen der Patientin angepasst sein. Das Standardprogramm bei den einzelnen Neoplasien kann im Bedarfsfall durch spezielle Untersuchungen ergänzt werden.

1. Inhalt der Nachsorge

Erste Nachsorge

- Nachdem die Patientin in der Klinik bereits erste Informationen erhalten hat, steht am Beginn der Nachsorge eine erneute Besprechung
 - von Diagnose und Prognose
 - der Therapie (neoadjuvant oder adjuvant)
 - eventuell von alternativen Therapien.Außerdem sollte der beratende Arzt den Nachsorgerhythmus skizzieren, den Nachsorgepass erläutern und – falls die Patientin an einer Studie teilnimmt – deren Protokoll erklären.
- Anzusprechen sind ferner Festigungskuren, Rehabilitationsmaßnahmen, Arbeitsunfähigkeit, Berentung und Schwerbehindertenausweis.
- Weitere wichtige Themen sind Selbsthilfegruppen, sportliche Aktivitäten und Training sowie die Ernährung.

Erste und wiederholte Nachsorge

Die Kernpunkte sind:

- Anamnese
 - Beschwerden, Ausfallserscheinungen
 - körperliche und seelische Befindlichkeit, soziale Integration, Lebensqualität, Selbstwertgefühl, Leistungsfähigkeit
- Besprechung und Beratung
 - Probleme mit Familie und Partner, psychische und psychosexuelle Probleme
 - Situation am Arbeitsplatz, Arbeitsunfähigkeit, Festigungskuren
- Diagnose und Therapie
 - Erkennen von Therapie- und Krankheitsfolgen
 - Erkennen von Hinweisen auf Tumorprogression und -rezidiv
 - Kontrolle der Langzeitbehandlung
 - eventuell hormonelle Substitution
- Jährliche Vorsorgeuntersuchungen, Mammographie
- Information und Dokumentation
 - Arztbriefe an mitbehandelnde Kolleginnen und Kollegen, eventuell an die Patientin
 - eventuell Studienprotokoll



2. Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen

Die individuelle Zeitanpassung ist abhängig vom

- Therapiestand
- Rezidivrisiko
- Befund bei der letzten Kontrolle
- eventuell der adjuvanten Therapie
- und dem Wunsch der Patientin

Standardintervalle sind

- in den ersten 3 Jahren: $\frac{1}{4}$ -jährlich
- ab dem 4. Jahr: $\frac{1}{2}$ -jährlich (5 bis 10 Jahre lang)

3. Differenzierte Nachsorgeprogramme

3.1 Endometriumkarzinom

Standardintervalle der Nachsorge

Die Kontrollen sollten in den ersten drei Jahren $\frac{1}{4}$ -jährlich, ab dem vierten Jahr $\frac{1}{2}$ -jährlich erfolgen.

Standardprogramm

Allgemeine Untersuchung:

- Anamnese
- Bestimmung des Körpergewichts
- Auskultation der Lunge, Palpation der Leber

Gynäkologische Untersuchung:

- Inspektion
- Untersuchung mit Spekulum
- Kolposkopie
- Zytologische Untersuchung des Scheidenendes
- Vaginale, rektale, rektovaginale und inguinale Palpation – besonders zum Ausschluss von Fistelbildungen

Labortests:

- Urinuntersuchung
- Test auf okkultes Blut im Stuhl (weil bei diesen Patientinnen die Inzidenz von Malignomen des Magen-Darm-Traktes erhöht ist)

Bildgebende Verfahren:

- Vaginalsonographie
- Mammographie

Fakultativ – etwa bei Verdacht auf Rezidiv – sind:

- Röntgenaufnahme des Thorax
- Abdomensonographie, vor allem von Leber und Nieren



Hormonersatz- therapie (HRT)

- Skelettszintigraphie
- MRT bei Verdacht auf Rezidive im kleinen Becken oder CT bei Verdacht auf intra-abdominelle Metastasierung
- Zystoskopie
- Rektoskopie bei Verdacht auf Fistelbildung

Anmerkung

Die meisten Fachgesellschaften halten eine systemische Hormonsubstitution im Stadium I nach erreichter Tumorfreiheit für möglich. Die Patienten sollten jedoch aufgeklärt werden, dass zu dieser Behandlung nur wenige Daten aus kontrollierten Studien vorliegen. Die Aufklärung sollte dokumentiert werden, da das Endometriumkarzinom für alle eingeführten Präparate der Hormonersatztherapie bei den Kontraindikationen aufgelistet ist. Deshalb sind zur Behandlung klimakterischer Beschwerden in erster Linie Alternativen anzubieten.

Als Therapieschema wird derzeit bevorzugt die kontinuierlich kombinierte Hormonersatztherapie empfohlen, ohne dass dafür jedoch bisher ein besonderer Vorteil nachgewiesen wurde. Eine Monobehandlung mit Östrogenen hat möglicherweise kein höheres Risiko, vor allem wenn niedrige Dosen von Estradiol, etwa in Form von Pflastern oder Gelen verwendet werden. Für höhere Stadien bietet sich demgegenüber ein Therapieversuch mit moderaten bis hohen Gestagendosen (100–500 mg MPA oder 40–120 mg Megestrolacetat) an. Sollten die klimakterischen Beschwerden fortbestehen, auch nach einem Versuch mit anderen Substanzen, ist probeweise die Gabe von niedrigen Estradioldosen (Pflaster, Gele) vertretbar. Daten, die dagegen sprechen, gibt es nicht.

3.2 Ovarialkarzinom

Standardintervalle der Nachsorge

Die Kontrollen sollten in der ersten drei Jahren $\frac{1}{4}$ -jährlich, ab dem vierten Jahr $\frac{1}{2}$ -jährlich stattfinden.

Standardprogramm

Allgemeine Untersuchung:

- Anamnese
- Körpergewicht
- Auskultation der Lunge (Liegt ein Erguss vor?)
- Inspektion und Palpation des Abdomens (Ergeben sich Tastbefunde?)
- Klinische Kontrolle des Bauchumfanges (Besteht ein Aszites?)

Gynäkologische Untersuchung:

- Vaginale, rektale und rektovaginale Palpation

Laboruntersuchungen:

- Bestimmung des Tumormarkers CA 125 bei initialer Erhöhung oder in der Palliativsituation zwecks Verlaufskontrolle



Bildgebende Verfahren:

- Vaginalsonographie und Abdominalsonographie

Fakultativ sind bei Verdacht auf Rezidiv möglich:

- Röntgenaufnahme des Thorax, eventuell CT oder NMR

Anmerkung

Derzeit gelten Ovarialkarzinome unabhängig vom histologischen Typ oder Stadium nicht als Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie, obwohl für die Behandlung nach Karzinom keine weiteren Studien vorliegen. In Anbetracht von Studien mit erhöhtem Primärrisiko sollte jedoch die Östrogendosis möglichst gering gehalten werden und die Behandlung so kurz wie gerade notwendig erfolgen. Endometroide Ovarialkarzinome gelten als relative Kontraindikationen.

3.3 Zervixkarzinom

Standardintervalle der Nachsorge

Die Kontrollen sollten in den ersten drei Jahren $\frac{1}{4}$ -jährlich, ab dem vierten Jahr $\frac{1}{2}$ -jährlich erfolgen.

Standardprogramm

Allgemeine Untersuchung:

- Anamnese

Gynäkologische Untersuchung:

- SpekulumEinstellung mit Zytologie, vaginale, rektale, rektovaginale Palpation, Kontrolle der Nierenlager
- Klinische Kontrolle der Beinumfang, Ausschluss oder Nachweis von Fisteln

Labortests:

- Urinkontrolle
- Test auf okkultes Blut im Stuhl

Bildgebende Diagnostik:

- Bei Verdacht auf ein Rezidiv oder Metastasen sind die Vaginal- oder Rektalsonographie angezeigt und je nach Fragestellung, Rezidivverdacht oder intraabdominale Metastasierung CT oder MRT.
- Bei Verdacht auf radiogene Spätfolgen ist eine Nierensonographie erforderlich, eventuell auch ein i. v. Pyelogramm oder eine MR-Urographie.

Anmerkung

Rezidive eines Zervixkarzinoms treten am häufigsten in den ersten zwei Jahren auf, und zwar 67 % der Gesamtrezidive nach einem Primärtumor im Stadium I und 87 % der Gesamtrezidive nach einem Primärtumor im Stadium II.

Obwohl nur wenige gezielte kontrollierte Studien gemacht wurden, galt eine Hormonersatztherapie auch nach behandeltem Zervixkarzinom bis vor kurzem als problemlos. Nach neueren Studien trifft dies jedoch nur für das Plattenepithelkarzinom



zu. Das Adenokarzinom muss als bedingt östrogensensitiv eingestuft werden, weshalb das Rezidivrisiko durch eine Hormonersatztherapie erhöht werden könnte. Inwieweit dennoch wie für das Endometriumkarzinom eine Hormonersatztherapie möglich ist (eventuell abhängig von Stadium oder histologischer Subtypisierung), lässt sich mit den bis jetzt spärlichen Daten noch nicht beurteilen. Auch eine Gestagen(mono)behandlung ist derzeit weder mit niedrigen noch mit hohen Dosen zu empfehlen, da es Hinweise gibt, dass dadurch die Entwicklung von Adenokarzinomen in der Zervix begünstigt wird.

3.4 Vulvakarzinom

Standardintervalle der Nachsorge

Die Kontrolltermine sollten in den ersten drei Jahren $\frac{1}{4}$ -jährlich, ab dem vierten Jahr $\frac{1}{2}$ -jährlich vereinbart werden.

Standardprogramm

Allgemeine Untersuchung:

- Anamnese

Gynäkologische Untersuchung:

- Inspektion, SpekulumEinstellung mit Zytologie, vaginale, rektale, rektovaginale Palpation
- Überprüfung der inguinalen und femoralen Lymphknoten
- Klinische Kontrolle der Beinumfang, Ausschluss oder Nachweis einer Fistelbildung

Labortests:

- Nach Radiatio Test auf okkultes Blut im Stuhl, Ausschluss einer Hämaturie

Bildgebende Diagnostik:

- Auflichtmikroskopie
- Bei Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen: Sonographie, vorzugsweise MRT zur präzisen Diagnostik im Bereich des Beckenbodens und Beckens, bei Verdacht auf intraabdominelle Metastasierung: CT von Abdomen/Becken.

Anmerkung

Das Hauptproblem beim Vulvakarzinom sind Lokalrezidive. 90 % treten innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärtherapie auf.

Eine Hormonsubstitution ist grundsätzlich möglich.

3.5 Vaginalkarzinom

Das Nachsorgeprogramm entspricht für die distalen Tumoren dem des Vulvakarzinoms, für die proximalen dem des Zervixkarzinoms.



Anmerkung

Bei der Nachsorge muss speziell auf Verklebungen und Stenosen als Strahlenfolge geachtet werden. Die Applikation von östrogenhaltigen Salben und eventuell die Benutzung von Vaginalprothesen können diese Folgeschäden verhindern. Damit bleibt auch die Möglichkeit der Inspektion, der zytologischen und kolposkopischen Kontrolle und die Kohabitationsfähigkeit erhalten.

4. Psychosoziale Aspekte

4.1 Zur psychischen Situation der Patientinnen

Die Diagnose einer Krebserkrankung stellt generell eine hohe, anhaltende Belastung dar. Die betroffenen Patienten sind mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, deren Ausgang ungewiss ist und die häufig eine radikale Behandlung erforderlich macht.

Bei gynäkologischen Tumorerkrankungen kommen weitere spezifische Belastungsfaktoren dazu: Die Erkrankung bedroht die weibliche Identität der betroffenen Frau, sie beeinträchtigt ihre Sexualität und ihr Selbstwertgefühl. Dies gilt übrigens für Patientinnen aller Altersstufen, auch für Frauen nach dem Klimakterium. Die Unversehrtheit der weiblichen Geschlechtsorgane, besonders des Uterus, bestimmt das Lebensgefühl, das Selbstbild und die Lebensqualität in entscheidendem Maße mit. Operationen an diesen Organen werden häufig als Verstümmelung erlebt und können zu ernststen Störungen des Körperbildes und zu massiven Krisen des Selbstwertgefühls führen. Patientinnen fühlen sich nicht mehr als vollwertige Frau und entwickeln Ängste vor dem Verlassenwerden oder einer Abnahme emotionaler und sexueller Zuwendung durch den Partner. Für jüngere Frauen ist die Lebensplanung gefährdet, Kinderwünsche lassen sich nicht mehr realisieren. Manche müssen, ihrem Empfinden nach viel zu früh, die Umstellung auf das Klimakterium hinnehmen.

Aus diesen sich häufig addierenden Belastungsfaktoren können Beeinträchtigungen der Befindlichkeit (ängstliche und/oder depressive Phasen), vegetative Beschwerden (z. B. Nervosität, Anspannung, Schlafstörungen) und – speziell bei gynäkologisch erkrankten Patientinnen – sexuelle Störungen und Partnerprobleme resultieren. Ob diese Belastungsreaktionen vorübergehender Natur sind oder in klinisch relevante psychische Störungen (z. B. Anpassungsstörungen, schwere Depressionen und Angststörungen, gelegentlich auch posttraumatische Belastungsstörungen) oder psychosomatische Störungsbilder münden, hängt vor allem von den vorhandenen persönlichen Ressourcen der Patientin ab. Dazu gehören z. B. die erfolgreiche Bewältigungserfahrung früherer Krankheitskrisen, ein stabiles Selbstwertgefühl und vor allem die soziale Unterstützung durch Angehörige und/oder Freunde.

Aber auch das Einfühlungsvermögen und die Offenheit der behandelnden Ärztinnen/Ärzte tragen entscheidend dazu bei, dass die innere Anpassung gelingen und die Krankheitssituation bewältigt werden kann. Schon beim prätherapeutischen Gespräch ist das Eingehen auf die psychosozialen Belange der erkrankten Frau wichtig. Es gilt, sensibel wahrzunehmen, wie zentral z. B. die körperliche Unver-



sehrtheit im individuellen Selbstbild einer Patientin verankert ist. Auf die Auswirkungen der geplanten Behandlung für Sexualität und Partnerschaft sollte unbedingt eingegangen werden, zumal Patientinnen in der Regel eine Scheu haben, von sich aus dieses Thema anzusprechen. Betroffene (und ihre Partner) wollen in aller Regel über vorübergehende oder bleibende Beeinträchtigungen der Sexualität, besonders des sexuellen Empfindens, offen und verständlich informiert werden. Spätestens beim Nachsorgegespräch sollte auch ein geändertes Verhalten beim Geschlechtsverkehr thematisiert werden, falls die nachoperative Situation das erforderlich macht. Bei Frauen, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, sollte unbedingt auf irreversible Schäden der Fortpflanzungsfähigkeit eingegangen werden.

Insgesamt gilt: Je selbstverständlicher und offener der Arzt auf diese Themen zu sprechen kommt, umso leichter ist es für die Patientin, ihre Befürchtungen zum Ausdruck zu bringen und umso besser fühlt sie sich verstanden. Sie kann dann auch über ihre subjektiven Krankheitstheorien sprechen, z. B. über Schuldgefühle, die Erkrankung durch eine Abtreibung oder sexuelles Fehlverhalten verursacht zu haben. Solche Krankheitstheorien sollten als Hinweis auf eine spezifische innere Not der Patientin unbedingt ernst genommen und nicht als „unwissenschaftlich“ abgetan werden.

Patientinnen, die mit der Verarbeitung ihrer Krankheitssituation überfordert sind, entwickeln nicht selten behandlungsbedürftige psychische Störungen. Laut aktuellem Forschungsstand ist bei ca. 20–30 % aller Krebspatienten damit zu rechnen. Hartnäckige funktionelle Beschwerden ohne eindeutige somatische Ursache können auf eine psychosomatische Problematik hinweisen. Falls erste Symptome die Entstehung solcher Störungen anzeigen, sollte der behandelnde Arzt daran denken, den Kontakt zu einem Psychoonkologischen Dienst herzustellen. Frühzeitig einsetzende fachkompetente Hilfe kann einer Chronifizierung vorbeugen.

4.2 Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote

4.2.1 Psychoonkologischer Dienst (POD) des Interdisziplinären Tumorzentrums

Der Psychoonkologische Dienst des Tumorzentrums bietet für Tumorpatientinnen des Universitätsklinikums Beratung und gegebenenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und Krisenintervention an. Auch nachsorgenden Ärzten, die eine fragliche Störung der Krankheitsverarbeitung bei ihren Patientinnen abklären möchten, dient der POD als Ansprechpartner. In die Betreuung werden die Angehörigen, soweit dies möglich ist, einbezogen.

Das Angebot des Psychoonkologischen Dienstes ist kostenlos. Die Gespräche unterliegen der Schweigepflicht. Unter (07071) 29-87053 bzw. -87054 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren. (Weitere Informationen im Internet unter: www.itz-tuebingen.de/itzpod.html).



4.2.2 Andere psychoonkologische und psychosoziale Dienste

Über sozialrechtliche Fragestellungen informieren die Sozialdienste der einzelnen Krankenhäuser: Jeder Tumorkranke hat Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung. Eine kompetente Beratung über Rehabilitationsmaßnahmen und -einrichtungen ist daher obligatorisch. Auch Informationen über berufliche Wiedereingliederung, finanzielle Unterstützungsmöglichkeiten, Haushaltshilfen und ambulante Pflegeeinrichtungen werden in der Regel grundsätzlich angeboten.

In einigen Fällen verfügen die gynäkologischen Abteilungen der ans ITZ angeschlossenen Krankenhäuser auch über hausinterne PsychologInnen, die für Kriseninterventionen und psychoonkologische Beratungen zur Verfügung stehen.

4.2.3 Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, das vom ITZ mitgetragen wird, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten (07071) 206-111.

4.2.4 Selbsthilfe

Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems auf der emotionalen und seelischen Ebene. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit und daraus folgenden Alltagsproblemen und Lebensfragen, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll. Selbsthilfegruppen verfügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weitergeben können.

Die Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. steht mit ihren regionalen Gruppen vielen Patientinnen mit Rat und Tat zur Seite. Interessentinnen können sich an folgende Kontaktpersonen wenden:

- Tübingen: Frau Christine Tetzlaff (Tel.: 07471-73068)
- Bodelshausen: Frau Christine Tetzlaff (Tel.: 07471-73068)
- Reutlingen: Frau Silvia Groß (Tel.: 07121-370972) und Frau Katharina Heusel (Tel.: 07121-576766)

Weitere Gruppen in Baden-Württemberg können beim Landesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V., c/o. Frau Angelika Grudke, Schwenninger Str. 24, 78652 Deisslingen, Tel.: 07420-910251 erfragt werden.

Teilnehmerinnen der Frauenselbsthilfe-Gruppe Tübingen organisieren regelmäßig Informations- und Beratungsstunden für Krebspatientinnen und ihre Angehörigen an der Universitätsfrauenklinik Tübingen (jeden 2. Donnerstag im Monat von 10.30–13.00 Uhr im Konferenzraum der Frauenklinik, Ebene 3, Raum 3319).



Weitere lokale Angebote, z. B. auch die Veranstaltungen der Gruppe „Sport nach Krebs“, können bei der Geschäftsstelle des ITZ (Tel.: 07071-2985235), regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsberatungsdienst (KID) in Heidelberg, Tel.: 06221-410121, den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Tel.: 0711-8482691 und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.

Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich auch auf den Internetseiten des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen unter www.itz-tuebingen.de/itzpat.html.



VII. Literatur

- Beck L, Bender HG, Diedrich K, Distler W, Friese K, Hepp H, Kreienberg R, Künzel W, Schneider H (Hrsg) (2001) Ovarialkarzinom. Gynakologe Band 34, Heft 11
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20: 1248–1259
- Burghardt E, Coupez F, Dexeus S, Italian Group, Seidl S (1989) An european proposal for a classification of colposcopic findings. *The Cervix & l.f.g.t.* 7: 251
- Coupez F, Dexeus S, Remotti G, Seidl S (1990) On the „European Proposal for a Classification of Colposcopic Findings“. A correction. *The Cervix & l.f.g.t.* 8: 363
- Du Bois A, Lück HJ, Bauknecht T, Pfisterer J, Meier W (2000) 2nd-line Chemotherapie nach Platin- oder Platin-Paclitaxel-haltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom: eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998. *GebFra* 60: 41–58
- Deutsche Krebsgesellschaft (Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) (2000) Qualitätssicherung in der Onkologie. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2000. Zuckschwerdt Verlag, München
- DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (2001) *Cancer – Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Höffken K, Bamberg M, Schlag PM (Hrsg) (1998) Zervixkarzinom. *Onkologe* Band 5, Heft 2
- Höffken K, Bamberg M, Schlag PM (Hrsg) (1998) Ovarialkarzinom. *Onkologe* Band 4, Heft 12
- Höffken K, Bamberg M, Schlag PM (Hrsg) (1999) Endometriumkarzinom. *Onkologe* Band 5, Heft 5
- Höffken K, Bamberg M, Schlag PM (Hrsg) (2000) Tumoren der Vulva und Vagina. *Onkologe* Band 6, Heft 11
- Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds.) (2000) *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia/New York
- Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA et al. (2001) Paclitaxel and Carboplatin alone or with irradiation in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 19: 4048–4053
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. (1999) Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340: 1154–61
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1–6
- Morris M, Eifel PJ, Jiandong L et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1137–43
- Peters WA, Liu PY, Barret RJ et al. (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18: 1606–1613
- Piccart JM, Bertelsen K, James K et al. (2000) Randomized Intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three year results. *J Natl Cancer Inst* 92: 699–708
- Rose P, Bundy BN, Watkins EB et al. (1999) Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1144–53
- Schmidt-Matthies H, Bastert G, Wallwiener D (Hrsg.) (2002) *Gnäkologische Onkologie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge auf der Basis der AGO Leitlinien (mit CD-ROM: Therapie gynäkologischer Malignome, 7. Auflage, Schattauer Verlag*
- Schultz-Gambard E (2002) Psychoonkologie in der Frauenheilkunde. In: *Tumorzentrum München (Hrsg) Manual Psychoonkologie, Zuckschwerdt-Verlag*
- Zettl S, Hartlapp J (2002) *Krebs und Sexualität*. Weingärtner Verlag



VIII. Mitglieder der Arbeitsgruppe

Dr. med. Meinhard Anderer, niedergelassener Gynäkologe, Tübingen

Dr. med. Ernst Augschöll, Gynäkologische Abteilung, Paracelsus-Krankenhaus, Ruit

Prof. Dr. med. Volker Barth, Radiologisches Zentralinstitut, Städtische Kliniken, Esslingen

Prof. Dr. med. Peter Brossart, Abteilung Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. Wolfram Brugger, Abteilung Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Infektiologie, Klinikum der Stadt, Villingen-Schwenningen

Dipl. Psych. Ursula Domann, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

PD Dr. med. Jens Huober, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

Holger Jost, Frauenklinik, Städtische Kliniken, Esslingen

Prof. Dr. med. Gerhard Köveker, Abteilung für Allgemeinchirurgie, Städtisches Krankenhaus, Sindelfingen

Dr. med. Peter Krezdorn, geburtshilflich-gynäkologische Abteilung, Kliniken der Landkreises Sigmaringen GmbH, Sigmaringen

Prof. Dr. med. Klaus Marzusch, niedergelassener Gynäkologe, Tübingen

Prof. Dr. med. Michael Menton, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

PD Dr. med. Stephan Miller, Abteilung für Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Alfred Mueck, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

PD Dr. med. Markus Müller-Schimpfle, Radiologisches Institut der Städtischen Kliniken, Frankfurt a.M.

Prof. Dr. med. Bernhard Schmidt, Strahlenklinik, Katharinenhospital, Stuttgart

Prof. Dr. med. Wolfgang Simon, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Dr. med. Karl Sotlar, Institut für Pathologie der Universität, Tübingen

Dr. med. Heinrich Stehle, Frauenklinik, Marienhospital, Stuttgart

Dr. med. Erdmann Stolz, niedergelassener Gynäkologe, stv. Vorsitzender des Berufsverbandes der Frauenärzte, Albstadt

Prof. Dr. med. Uwe Wagner, Universitäts-Frauenklinik, Marburg

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener (Sprecher der Arbeitsgruppe), Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

Dr. med. Nicola Weidner, Abteilung für Radioonkologie, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen

PD Dr. med. Erich Weiss, Frauenklinik, Kreiskrankenhaus, Böblingen

Dipl. Psych. Martin Wickert, Psychoonkologischer Dienst, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Tübingen

Dr. med. Herrmann Zoche, Frauenklinik, Kreiskrankenhaus, Reutlingen

